GUIES MÈDIQUES DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

Actualització
2021

06

Protocol de tractament

Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Múltiple

Societat Catalana de Neurologia

2021

Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Múltiple

COORDINADES PER

Yolanda Blanco
Luis Brieva
Olga Carmona

Guia de diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Múltiple

Societat Catalana de Neurologia

ÍNDEX

PART 1 **Pròleg** 8
Dra. Yolanda Blanco i Dr. Luis Brieva

PART 2 **Criteris diagnòstics d'Esclerosi Múltiple i formes clíniques** 9
Dra. Angela Vidal-Jordana i Dr. Xavier Montalban

1. Introducció 9
2. Fenotips d'EM 9
3. Criteris diagnòstics de l'EM: revisions 2017 dels criteris de McDonald 11
4. Conclusions 12

PART 3 **Ressonància magnètica en el diagnòstic i seguiment de l'Esclerosi Múltiple** 18
Dr. Àlex Rovira i Dra. Cristina Auger

1. Introducció 18
2. Semiologia general de l'Esclerosi Múltiple 18
3. Imatge de susceptibilitat magnètica 22
4. Seqüències ponderades en T1 amb gadolini 22
5. Indicacions per a l'ús de gadolini en el diagnòstic i seguiment de pacients amb Esclerosi Múltiple 24
6. Atròfia cerebral 25
7. Afecció medul·lar 27
8. RM del nervi òptic 28
9. RM durant l'embaràs i puerperi 28
10. Caracterització del substrat lesional mitjançant ressonància magnètica 29
11. Valor pronòstic de l'RM en el diagnòstic inicial de la malaltia 30
12. RM en la valoració de l'activitat de l'EM 31
13. RM en la predicció de la resposta al tractament 33
14. Protocols d'RM en el diagnòstic de l'Esclerosi Múltiple 34
15. Conclusions 38

PART 4 **Estudi diagnòstic de l'LCR** 55
Dr. René Robles

1. Introducció 55
2. Tests bàsics per a l'estudi de l'LCR en l'EM 55
3. Biomarcadors d'LCR en l'EM 55

PART 5 **Tractament del brot** 59
Dra. Cristina Ramo-Tello i Dr. José Vicente Hervás García
1. Introducció 59
2. Brot i ressonància magnètica (RM) 59
3. Tractament del brot 60
4. Tractament del brot en situacions especials 61

PART 6 **Tractament amb injectables** 65
Dra. Ester Moral
1. Introducció 65
2. Interferons beta 65
3. Acetat de glatiràmer 70

PART 7 **Teriflunomida** 77
Dr. Jaume Sastre
1. Introducció 77
2. Mecanisme d'acció de la teriflunomida 77
3. Eficàcia de la teriflunomida en Esclerosi Múltiple 77
4. Seguretat de la teriflunomida en Esclerosi Múltiple 79
5. Recomanacions d'ús 80

PART 8 **Dimetilfumarat** 83
Dra. Olga Carmona
1. Introducció 83
2. Estudis 83
3. Seguretat 84
4. Recomanacions d'ús 84
5. Resum, idees clau 85

PART 9 **Natalizumab** 88
Dr. Luís Brieva
1. Introducció 88
2. Dades d'eficàcia de Natalizumab 88
3. Indicacions de Natalizumab en Esclerosi Múltiple 88
4. Dosi de Natalizumab 89
5. Immunogenicitat de Natalizumab 89
6. Esdeveniments adversos 90
7. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP) 90
8. Retirada de NTZ 95
9. Natalizumab: embaràs i lactància 96

PART 10 **Fingolimod i altres agonistes del receptor de l'esfingosina-1 fosfat** 105
Dr. Javier Sotoca
1. Introducció 105
2. El mecanisme d'acció de fingolimod 105

3. Evidència clínica de fingolimod 105
4. Fingolimod a la pràctica clínica 108
5. Altres moduldors del receptor S1P 109

PART 11 **Teràpies anti-CD20** 116
Dra. Lorena Martín-Aguilar, Dra. Elba Pascual-Goñi i Dr. Luís Querol
1. Introducció i mecanisme d'acció 116
2. Evidència clínica 117
3. Seguretat 119
4. Administració i maneig 121
5. Recomanacions d'ús 122

PART 12 **Cladribina** 126
Dra. Nuria Solà
1. Introducció 126
2. Mecanisme d'acció 126
3. Evidència clínica sobre l'eficàcia 126
4. Seguretat 127
5. Recomanacions d'ús 128

PART 13 **Alemtuzumab** 133
Dr. Sergio Martinez Yélamos
1. Mecanisme d'acció 133
2. Administració 133
3. Indicació 133
4. Utilització en poblacions especials 133
5. Eficàcia en estudis pivot 134
6. Seguretat 134
7. Contraindicacions 135
8. Precaucions 136
9. Interaccions 137

PART 14 **Tractament simptomàtic i rehabilitador en l'Esclerosi Múltiple** 139
Dr. Raúl Pelayo, Dr. Lluís Ramió i Torrentà, Dra. Imma Pericot i Dr. Antoni Cano
1. Introducció 139
2. L'enfocament 139
3. Aspectes generals de la rehabilitació en l'EM 139
4. Alteracions motores 140
5. Fatiga 143
6. Dolor 143
7. Símptomes paroxístics 143
8. Alteracions de la deglució, de la parla i del llenguatge 144
9. Alteracions cognitives 144
10. Alteracions psiquiàtriques 144
11. Afectació de la funció vesical i esfinteriana 144

12. Disfunció sexual ... 145
13. Conclusions ... 145

PART 15 **Tractament de la primera brotada o síndrome clínica aïllada** ... 148
Dra. Yolanda Blanco

PART 16 **Tractament de l'Esclerosi Múltiple pediàtrica** ... 152
Dra. Thaís Armangué i Dra. Mar Tintoré
1. Introducció ... 152
2. Particularitats en el diagnòstic de l'EM pediàtrica ... 152
3. Tractament de l'EM a l'edat pediàtrica ... 153

PART 17 **Tractament de l'Esclerosi Múltiple Progressiva** ... 167
Dra. Elvira Munteis
1. Introducció ... 167
2. Tractament en l'Esclerosi Múltiple secundària progressiva ... 167
3. Tractament en l'Esclerosi Múltiple primària progressiva ... 168

PART 18 **Tractament de l'Esclerosi Múltiple durant l'embaràs i la lactància** ... 171
Dra. Mariona Hervàs i Dr. Miguel Marco
1. Introducció ... 171
2. Història natural de l'EM i embaràs ... 171
3. EM i planificació familiar (pre-embaràs) ... 172
4. EM i embaràs ... 173
5. EM i post-part ... 177
6. Resum i conclusions ... 178

PART 19 **Teràpies immunosupressores i transplantament autòleg de progenitors hematopoiètics** ... 184
Dra. Alba Mañé i Dra. Yolanda Blanco
1. Introducció ... 184
2. Rituximab ... 184
3. Azatioprina ... 185
4. Mitoxantrona ... 186
5. Ciclofosfamida ... 188
6. Trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH) ... 190

PART 20 **Tractament de la Neuromielitis Òptica** ... 192
Dra. Maria Sepúlveda i Dr. Albert Saiz
1. Introducció ... 192
2. Tractament dels brots aguts ... 193
3. Tractament preventiu ... 193
4. Possibles teràpies futures en fases inicials d'experimentació ... 199

PART 21 **Criteris de resposta al tractament immunomodulador** 203
Dr. Jordi Río
1. Introducció 203
2. Monitorització clínica de la resposta 203
3. Brots 203
4. Progressió de la discapacitat 204
5. Monitorització radiològica de la resposta 204
6. Definició de resposta 205
7. Conclusió 205

PART 22 **Criteris de retirada del tractament immunomodulador** 207
Dra. Cristina Ramo-Tello i Dr. Jordi Batlle
1. Introducció 207
2. Adherència al tractament 207
3. Síndrome clínicament aïllat (SCA) 207
4. EM Benigna i EMRR 208
5. EM Formes Transformades Evolucionades 208
6. Assajos clínics 209
7. Factors a tenir en compte 209
8. Conclusions 210

PART 23 **Vacunació en pacients amb Esclerosi Múltiple candidats a teràpies immunosupressores** 213
Dra. Susana Otero
1. Introducció 213
2. Conceptes generals sobre la vacunació 213
3. Vacunació en pacients amb EM 214
4. Conclusions 218

PART 24 **SARS-CoV-2 i la resposta immunitària en el sistema nerviós central** 223
Dr. Gary Álvarez, Dr. René Robles Cedeño i Dr. Lluís Ramió i Torrentà
1. Introducció 223
2. Esclerosi Múltiple i SARS-CoV-2 224
3. Tractaments per a l'Esclerosi Múltiple i SARS-CoV-2 224
4. Particularitats 225
5. Teràpies pont 225
6. Maneig dels brots durant la pandèmia o durant la infecció per SARS-CoV-2 226
7. Monitorització dels tractaments modificadors de la malaltia 226
8. Recomanacions generals 226

ANNEX **Recomanacions sobre la vacunació en front la COVID-19 per a pacients amb EM** 231
Dra. Olga Carmona, Dra. Susana Otero, Dra. Cristina Díez, Dra. Elvira Munteis, Dr. Lluis Ramió i Dr. Jordi Río

Diagnòstic i tractament de l'Esclerosi Múltiple

1. Pròleg

Dra. Yolanda Blanco (a) i Dr. Luis Brieva (b)
(a) Secretària del Grup d'Estudi d'Esclerosi Múltiple. Societat Catalana de Neurologia. Hospital Clínic. Barcelona
(b) Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

L'actual edició de la Guia de Diagnòstic i Tractament de l'Esclerosi Múltiple de la Societat Catalana de Neurologia segueix amb la voluntat d'ajudar, acompanyar i donar suport, proporcionant informació basada en l'evidència científica, les nostres decisions en favor dels pacients afectats d'Esclerosi Múltiple. També ens han de servir de protocol, no només davant dels pacients sinó també amb la nostra relació amb l'Administració; sempre evitant la rigidesa, doncs tota assistència al pacient és i ha de ser sempre individualitzada.

Ens sumem als nostres predecessors, que ens van mostrar el camí amb les edicions anteriors i amb aquesta base, hem intentat fer una actualització en un moment de notables canvis en el maneig de la malaltia, amb el màxim consens, que pugui ajudar a assolir la més alta qualitat assistencial, de la forma més homogènia possible.

Tots els col·laboradors de la guia, han procurat sintetitzar els resultats d'una medicina basada en l'evidència i també, del fruit de la seva experiència, dins el marc del Grup d'experts d'Esclerosi Múltiple de la Societat Catalana de Neurologia, com una sola veu.

El treball dels autors i coordinadors de la Guia ha estat molt difícil donada l'època actual de pandèmia que no podem deixar de mencionar, a l'hora d'agrair el seu compromís i esforç envers l'edició d'aquesta Guia.

2. Criteris diagnòstics d'Esclerosi Múltiple i formes clíniques

Dra. Angela Vidal-Jordana i Dr. Xavier Montalban
Servei de Neurologia-Neuroinmunologia. Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

1. Introducció

L'esclerosi múltiple (EM) és una malaltia desmielinitzant crònica del sistema nerviós central (SNC) d'etiologia autoimmune, caracteritzada per la inflamació, desmielinització, pèrdua axonal i gliosis (1,2). L'EM es manifesta principalment en adults joves, entre els 20-40 anys d'edat i amb una predominança del gènere femení (1). La clínica de l'EM consisteix en diversos símptomes i signes de disfunció neurològica que variaran en funció de l'àrea del SNC afectada. Segons la forma d'instauració i/o resolució dels símptomes els pacients es classificaran en EM remitent – recurrent (EMRR) (85% dels casos) o en EM primària – progressiva (EMPP) (15% dels casos). La classificació dels fenotips de la malaltia va ser recentment revisada per un grup d'experts, amb l'objectiu d'homogeneïtzar les definicions i les descripcions del curs de l'EM a la pràctica clínica i el seu ús en assaig clínics i publicacions científiques (3).

El seu diagnòstic constitueix un repte donat que no hi ha una sola prova o marcador biològic que permeti establir el diagnòstic definitiu. Així davant un context clínic adequat s'utilitzen una sèrie de criteris diagnòstic que es basen en la demostració de lesions que afecten al SNC disseminades en espai (DIS, per les sigles en anglès) i en temps (DIT, per les sigles en anglès), així com en l'exclusió d'altres malalties que poden manifestar-se de forma similar a l'EM. Al llarg del temps, la demostració de DIS i DIT ha passat de ser purament clínica (criteris de Schumacher (4) i Poser (5) a ser recolzada per estudis paraclínics, fonamentalment la RM donada la seva gran sensibilitat per identificar lesions desmielinitzants en el SNC. D'aquesta manera els criteris diagnòstics proposats al 2001 per McDonald et al (6) són els primers criteris que descriuen explícitament el paper de la RM en el diagnòstic de l'EM. En les successives revisions (2005, 2010 i més recentment 2017) (7-9) s'han proposat nous criteris modificant les definicions i les condicions per complir DIS i DIT, amb l'objectiu de millorar la sensibilitat i la precocitat en el diagnòstic de l'EM sense perdre especificitat. De fet, des de la revisió dels criteris al 2010 (8,9) es permet el diagnòstic de la malaltia amb una única RM obtinguda en qualsevol moment després del inici dels símptomes o del síndrome clínic aïllat (CIS). Això implica que, en comparació amb els criteris de Poser, el diagnòstic de l'EM pot fer-se avui en dia molt més precoçment (10,11).

2. Fenotips d'EM

Com s'ha mencionat anteriorment, al 2013 un grup d'experts (MS phenotype group) es va reunir amb l'objectiu de millorar les definicions dels fenotips perfeccionant la descripció de les terminologies i incloent altres exploracions paraclíniques a les definicions (3). A manera de resum, els fenotips quedarien agrupats de la següent manera:

EM AMB CURS EN BROTS

a. **Síndrome clínica aïllada (CIS, de les sigles en anglès)**
   Es tracta d'un fenotip no contemplat en les definicions inicials (12). Es defineix com la primera manifestació clínica d'una malaltia de característiques desmielinitzants inflamatòries que podria ser EM (13). Per definició el CIS ha de ser clínicament aïllat en el temps (monofàsic) i habitualment també acostuma a ser aïllat en l'espai (monofocal) amb símptomes que habitualment afecten al nervi òptic, el tronc cerebral o cerebel i/o a la medul·la espinal.

b. **Esclerosi múltiple remitent – recurrent (EMRR)**
   Tal i com indica el seu nom, es caracteritza per una evolució en forma de brots o recurrències seguides de un període de recuperació o remissió i en el que s'ha pogut demostrar la presència de DIS i DIT. D'aquesta manera si un pacient presenta un CIS i mitjançant els estudis de RM

apropiats es pot demostrar la presència de DIS i DIT ja es podria establir el diagnòstic d'EMRR.

EM AMB CURS PROGRESSIU

a. Esclerosis múltiple primàriament progressiva (EMPP)

Es caracteritza per l'aparició de símptomes neurològics (habitualment un trastorn de la marxa) de instauració insidiosa i curs progressiu des de l'inici. Tot i que algunes dades suggereixen que l'EMPP representa una forma diferent, no inflamatòria (o com a mínim menys inflamatòria que l'EMRR), existeix suficient evidència clínica, radiològica, i genètica que suggereix que l'EMPP és part de l'espectre dels fenotips de l'EM (14,15). Tot i que possiblement la patofisiologia de l'EMSP i la EMPP sigui similar, es considera que l'EMPP ha de continuar sent considerat un fenotip diferent de la malaltia donada l'absència de brots previs.

b. Esclerosi múltiple secundàriament progressiva (EMSP)

Definida com l'aparició d'un empitjorament progressiu de símptomes neurològics que apareix després d'una fase inicial caracteritzada per brots, però que es produeix de forma independent als mateixos. Actualment no existeixen dades clíniques, radiològiques, immunològiques o patològiques que ens permetin establir el punt de transició entre l'EMRR i l'EMSP pel que habitualment el diagnòstic d'aquest fenotip es fa de manera retrospectiva.

FACTORS MODIFICADORS

A més de la divisió dels fenotips en dos grans blocs (formes en brots i formes progressives) en aquesta nova revisió de les formes clíniques d'EM s'incorporen també uns factors modificadors que es poden aplicar als diferents fenotips (3).

Aquests factors modificadors son:

1. Activitat de la malaltia

Per poder valorar l'activitat de la malaltia es recomana un control clínic i radiològic anual. Malgrat aquesta recomanació, val la pena esmentar que no va haver-hi un consens clar sobre la periodicitat òptima dels controls radiològics en les formes progressives. Es considera que un pacient té una malaltia activa si en l'últim any ha presentat almenys un brot o si en l'estudi radiològic s'evidencia almenys una nova lesió amb realç de gadolini o una nova lesió en T2. Els pacients que no compleixin una d'aquestes condicions seran considerats no actius, mentre que els pacients no avaluats durant el període esmentat hauran de ser considerats d'activitat indeterminada. La presència d'activitat és un modificador de la malaltia tant en la forma en brots com en la forma progressiva i ha d'aplicar-se en tots els fenotips d'EM. D'aquesta manera, una EMPP que presenti un brot (antigament dita EM progressiva amb brot o EMPR) quedaria englobada dintre del terme EMPP – activa, permetent l'eliminació del fenotip clàssic EMPR.

2. Progressió de la malaltia

Es recomana valorar anualment ja sigui per història o demostrant un canvi en una mesura objectiva (habitualment en l'*Expanded Disability Status Scale* o EDSS) la presència de progressió de la discapacitat. En pacients en els quals hi hagi una acumulació de la discapacitat durant un període de temps (habitualment 3 o 6 mesos),(13,14) es recomana l'ús del terme progressió confirmada de la discapacitat. A més, per una definició més rigorosa la progressió de la discapacitat hauria de produir-se en el mateix sistema funcional. El grup va suggerir que aquest factor modificador es reservi per descriure la progressió de la discapacitat que es produeix independentment dels brots en pacients amb EMPP o EMSP. D'aquesta manera, per l'aparició de discapacitat deguda a una mala recuperació de un brot greu o secundària a varis brots es recomana utilitzar el terme empitjorament (i no progressió).

Entre altres aspectes, cal ressaltar que el grup va acordar que la *síndrome radiològica aïllada* (RIS per les sigles en anglès) no hauria de considerar-se com un fenotip de la malaltia ja que per definició aquests pacients no han presentat símptomes derivats de l'EM. Finalment, el grup d'estudi va recomanar utilitzar els termes d'*'EM maligna'* i, especialment, *'EM benigna'* amb precaució. Tanmateix va destacar que cap d'aquests dos termes fa referència a un fenotip concret de la malaltia i que, en teoria, podrien aplicar-se a qualsevol dels de

dalt descrits. Concretament, en relació amb l''EM benigna', el grup va determinar que el diagnòstic sempre ha de fer-se de manera retrospectiva i sempre tenint en compte que el curs d'EM és en gran part imprevisible.

3. Criteris diagnòstics de l'EM: revisions 2017 dels criteris de McDonald

L'anterior actualització dels criteris diagnòstics del 2010 va generar certa controvèrsia degut a la poca rellevància que es donava al líquid cefaloraquidi (LCR) en el procés diagnòstic així com que per primera vegada s'especificava que les lesions objectivades a medul·la espinal o tronc cerebral havien de ser asimptomàtiques per poder tenir-les en compte a l'hora d'establir DIS i DIT (8). La generació de nova evidència científica relacionada amb la importància de: (1) incorporar les lesiones simptomàtiques als criteris diagnòstics (16,17) i (2) el paper del LCR en el procés diagnòstic (18,19) va portar a la revisió i actualització dels criteris diagnòstics (9).

IMPLICACIONS Y PRECAUCIONS EN L'APLICACIÓ DELS NOUS CRITERIS DIAGNÒSTICS D'EM

De la mateixa manera que en les anteriors versions, en aquesta revisió s'emfatitza la importància de que els criteris diagnòstics únicament s'apliquin a pacients que presentin un CIS típic (20,21). Val la pena recordar que els criteris de McDonald es van desenvolupar per identificar aquells pacients que després d'haver presentat un CIS tenen un alt risc de desenvolupar una EM (definida per aparició d'un segon brot) en el seguiment i no per diferenciar l'EM d'altres condicions (22).

Estudis recents han demostrat que la mala interpretació de símptomes neurològics inespecífics o de la presència de lesions a la RM en patologies tan comuns com una migranya comporta amb freqüència a un diagnòstic erroni de la malaltia amb importants conseqüències per al pacient (23). En aquest sentit, una correcta interpretació de la història clínica i de l'examen neurològic, posant especial atenció a la presència de *red-flags* (20,21), així com una correcta valoració dels estudis de neuroimatge i de les troballes de laboratori, continuen sent clau per assegurar un correcte diagnòstic. És important mencionar que, degut a l'increment en l'ús de les tècniques d'imatge, incidentalment es poden detectar troballes radiològiques compatibles amb una EM terme que es coneix com a síndrome radiològic aïllat (RIS) (24,25). En aquests casos, en el que per definició no existeix manifestacions de la malaltia, no es podrà establir un diagnòstic d'EM. No obstant, fins un 30% d'aquests pacients poden desenvolupar un CIS en 5 anys i posteriorment convertir a EMCD, pel que es recomana fer un seguiment estret (26).

POBLACIONS ESPECIALS

Tot i que l'EM es presenta típicament entre els 20 – 50 anys, en ocasions es pot manifestar també en l'edat pediàtrica així com en població d'edat més avançada. En aquestes poblacions caldrà tenir especial cura en el diagnòstic diferencial amb altres malalties com ara l'encefalopatia aguda disseminada (EAD) o altres manifestacions relacionades amb la presència d'anticossos front la glicoproteïna de la mielina dels oligodendròcits (MOG) en el cas de la població pediàtrica (veure Capítol: Tractament de l'Esclerosis Múltiple a l'edat pediàtrica) o la presència de patologia vascular en el cas de la població d'edat avançada. Es suggereix també que en pacients d'edat avançada amb factors de risc cardiovascular o migranya, seria convenient ser més prudent i exigir un major número de lesions periventriculars (9).

Donada l'alta prevalença de la neuromielitis òptica (NMOSD) en alguns grups poblacionals (origen genètic asiàtic o llatinoamericà) és d'especial importància descartar aquesta entitat abans d'establir el diagnòstic d'EM (veure Capítol: Tractament de la neuromielitis òptica). També caldrà considerar aquesta entitat i testar el sèrum del pacient per anticossos contra AQP4 / MOG en tots els casos amb característiques clíniques i/o radiològiques suggestives d'una malaltia o de l'espectre de NMO especialment en: (1) mielitis longitudinalment extensa (≥3 segments) i que afecti de forma predominant la part central de la mèdul.la espinal en seccions axials; (2) neuritis òptica bilateral i/o severa o si s'associa edema important del nervi òptic, lesió quiasmàtica o un escotoma altitudinal; i (3) singlot o vòmits incoercibles juntament amb evidència d'afectació periaqueductal en la RM (27).

CRITERIS MCDONALD 2017 PER A LA DEMOSTRACIÓ DE DISSEMINACIÓ EN ESPAI I TEMPS

Seguint amb les versions prèvies dels criteris diagnòstics, els recentment revisats criteris diagnòstics de l'EM de McDonald 2017 inclouen un abordatge clínic i paraclínic emfatitzant la necessitat de demostrar la presència de disseminació en espai i temps. Les principals aportacions dels nous criteris diagnòstics es poden resumir de la següent manera:

- Simplificació dels criteris DIS i DIT al poder incloure les lesions simptomàtiques de la medul·la espinal o tronc cerebral.
- Inclusió d'una nova topografia per demostrar la presència de DIS.
- Possibilitat d'utilitzar el LCR per establir el diagnòstic d'EM.

Disseminació en espai

En la revisió de 2017 dels criteris diagnòstics per tal de demostrar la presència de DIS es requereix la presència d'almenys 1 lesió en 2 de les 4 àrees típiques d'EM: periventricular, cortico-juxtacortical, intratentorial i medul·la espinal (9) (taula 1). En pacients que presenten un primer brot de topografia medul·lar o de tronc cerebral totes les lesions (simptomàtiques i asimptomàtiques) s'han de tenir en compte a l'hora de demostrar la presència de DIS. Aquesta modificació es deriva dels treballs de *Tintoré et al*, i *Brownlee et al* (16,17) en els quals es demostra que la presència d'una lesió simptomàtica en les àrees mencionades confereix un major risc per desenvolupar un segon brot durant el seguiment (EM clínicament definida) i que aquesta modificació no tenia un impacte negatiu sobre les propietats diagnòstiques dels criteris. Per altra banda, diversos estudis (28-30) han demostrat que, en pacients que presenten un CIS típic, la presència de lesions intracorticals augmentava la sensibilitat dels anteriors criteris diagnòstics sense comprometre l'especificitat. No obstant, donada la dificultat que suposaria la implementació de les seqüències necessàries per detectar aquestes lesions, es va decidir finalment incloure aquesta nova topografia juntament amb les lesions juxtacorticals.

Disseminació en temps

En els nous criteris diagnòstics, la demostració de DIT es pot demostrar per: (1) la presència simultània de lesions amb i sense realç després de l'administració de gadolini en una mateixa RM, o (2) per l'aparició de almenys 1 nova lesió (amb o sense realç de gadolini) en una RM de seguiment realitzada en qualsevol moment després d'una RM prèvia (taula 1). A més, de forma similar a la categoria de "EM amb suport de laboratori" dels antics criteris de Poser (5), la presència de bandes oligoclonals (BOC) a LCR pot substituir el requisit de complir DIT en aquells pacients que presenten un CIS típic amb demostració de DIS i en absència d'una alternativa diagnòstica (9). La incorporació del LCR de nou en els criteris diagnòstics era enormement esperada i es basa en la demostració que la presència de BOC en pacients que han presentat un CIS son un factor independent per desenvolupar un segon brot durant el seguiment (19, 31-34) i que la utilització d'aquest paràmetre en la situació anteriorment mencionada (CIS amb DIS) no suposa un impacte negatiu sobre les propietats diagnòstiques dels anteriors criteris diagnòstics (18). En la revisió dels criteris diagnòstics es fa una especial menció a la importància de utilitzar una tècnica apropiada i estandarditzada per detectar la presència de BOC, així com la necessitat de realitzar les anàlisis sempre de forma simultània en LCR i sang (35).

4. Conclusions

El perfeccionament i simplificació de la descripció dels fenotips així com la implementació de factors modificadors de la malaltia, permeten una millor caracterització dels pacients amb EM. Per altra banda, els nous criteris diagnòstics permeten reduir el temps fins arribar al diagnòstic d'EM, la qual cosa pot comportar una disminució de la càrrega psicològica inherent a qualsevol procés diagnòstic. No obstant, és important recordar que existeix un estret equilibri entre el diagnòstic precoç i el risc d'arribar a un diagnòstic d'EM erroni. És per això que el pilar principal per al diagnòstic d'EM continua sent una història clínica exhaustiva, un bon examen neurològic i la realització d'un correcte diagnòstic diferencial especialment davant de les anomenades *red-flags*.

Taules

Taula 1. Fenotips clínics i factors modificadors (adaptat de *Lublin et al*) (3)

Fenotip	Factor modificador (a)	
	Activitat	Progressió (b)
CIS (c) RR	Presència en l'últim any d'almenys un del següents: ▪ Brot. ▪ Lesió amb realç de gadolini. ▪ Lesió nova en seqüències T2.	No aplicable, si progressió considerar EMSP.
SP PP		Progressió de la discapacitat en l'últim any independentment de brots o recidives.

a. En funció dels factors modificadors es podran classificar els fenotips com actiu / no actiu, o progressiu / no progressiu segons el compliment dels criteris en l'últim període valorat. Es recomana un seguiment clínic i radiològic anual, tot i que per les formes progressives no existeix un consens clar sobre la periodicitat òptima del seguiment radiològic. Si el pacient no ha estat avaluat durant l'últim període es recomana l'ús del terme activitat i/o progressió indeterminades.

b. Aquest factor modificador s'aplica únicament en les formes progressives d'EM per descriure la progressió de la discapacitat que ocorre independentment dels brots. En el cas d'aparició de discapacitat deguda a una mala recuperació de un brot greu o secundària a varis brots es recomana utilitzar el terme empitjorament (i no progressió). El terme progressió confirmada de la discapacitat es defineix com l'acumulació de la discapacitat mantinguda durant un període de temps determinat (habitualment 3 o 6 mesos).

c. En cas que un pacient amb un CIS presenti activitat clínica o radiològica i compleixi criteris de McDonald 2017 passa a tenir una EMRR.

CIS: síndrome clínica aïllada; EM: esclerosis múltiple; PP: primària progressiva; RR: remitent recurrent, SP: secundària progressiva.

Taula 2. Criteris de McDonald 2017 per la demostració d'espai i temps (adaptat de *Thompson et al* (9)

Demostració de DIS	Demostració de DIT
Presència de ≥1 lesió en seqüències T2 en ≥2 de les següents àrees (a): ▪ Cortico-juxtacortical. ▪ Periventricular. ▪ Infratentorial. ▪ Medul.la espinal.	Presència simultània de lesions amb i sense realç després de l'administració de gadolini en una RM. Aparició d'almenys 1 nova lesió (amb o sense realç de gadolini) en una RM de seguiment realitzada en qualsevol moment després d'una RM prèvia.
	Criteri alternatiu per a la demostració de DIT: Presència de bandes oligoclonals (b).

a. Totes les lesions (simptomàtiques o asimptomàtiques) es tenen en compte per demostrar la presència de DIS; b) De forma similar a la categoria d'"EM amb suport de laboratori" dels antics criteris de Poser, aquest criteri pot utilitzar-se com a alternativa a la demostració de DIT en pacients que hagin presentat un CIS típic i compleixin criteris de DIS.

Taula 3. Criteris diagnòstics d'EM McDonald 2017 (adaptat de *Thompson et al* (9)

Criteris diagnòstics d'EMRR (a)	
Presentació clínica	**Criteris addicionals requerits**
2 o més brots b); evidència clínica objectiva de 2 o més lesions o evidència clínica objectiva d'1 lesió amb evidència raonable d'un brot en el passat c).	Cap d).
2 o més brots b); evidència clínica objectiva d'1 lesió.	DIS demostrada per la presència d'un nou brot en una topografia diferent o per RM e).
Un brot b); evidència clínica objectiva de 2 o més lesions.	DIT demostrada per la presència d'un nou brot o per RM f) o demostració de BOC a LCR g).
Un brot b); evidència clínica objectiva d'1 lesió.	DIS demostrada per la presència d'un nou brot en una topografia diferent o per RM e) i DIT demostrada per la presència de un nou brot o per RM f) o demostració de BOC a LCR g).
Criteris diagnòstics d'EMPP (a)	
Demostració de progressió de la discapacitat durant 1 any (determinat de forma retrospectiva o prospectiva) i almenys 2 dels següents criteris: 1. Presència d'almenys 1 lesió hiperintensa en seqüències T2 en almenys una àrea característica d'EM: cortico-juxtacortical, periventricular o infratentorial. 2. Presència d'almenys 2 lesions d) medul·lars en seqüències T2. 3. Presència de bandes oligoclonals a LCR.	

a. Si es compleixen els criteris de McDonald 2017 i no hi ha una millor explicació per a la presentació clínica, el diagnòstic és l'esclerosi múltiple. Si se sospita esclerosi múltiple per la manifestació clínica però no es compleixen els criteris de McDonald 2017, el diagnòstic és el de possible esclerosi múltiple. Si es produeix un altre diagnòstic durant l'avaluació que explica millor la presentació clínica, el diagnòstic no és d'esclerosi múltiple.

b. Brot es defineix com un episodi clínic monofàsic amb símptomes reportats pel pacient acompanyats de troballes objectives típiques d'esclerosi múltiple, que tradueix una afectació focal o multifocal del sistema nerviós central, que s'instaura de forma aguda o subaguda i té una durada de més de 24 hores en absència de febre o infecció.

c. L'evidència històrica raonable d'un brot previ, en absència de troballes objectives, pot incloure esdeveniments històrics amb símptomes i evolució característica d'EM, no obstant es requereix que almenys un brot estigui recolzat per troballes objectives. En absència d'evidència clínica objectiva es recomana precaució.

d. No es requereix demostració addicional de disseminació en espai i temps. No obstant això, tret que no sigui possible o estigui contraindicat, s'hauria d'obtenir una ressonància magnètica cerebral en tots els pacients en els quals se sospita del diagnòstic d'esclerosi múltiple. A més, s'ha de considerar realitzar també una ressonància magnètica medul·lar i/o una anàlisi de LCR en pacients amb insuficients dades objectives (clíniques o radiològiques) o amb manifestacions atípiques. Si els resultats d'aquestes proves son negatius, s'ha de tenir precaució i abans de diagnosticar l'esclerosi múltiple s'haurien de considerar diagnòstics alternatius.

e. Disseminació en espai segons s'ha definit a la taula 1.

f. Disseminació en temps segons s'ha definit a la taula 1.

g. La presència de bandes oligoclonals no demostren disseminació en temps per si mateixes però poden substituir el requisit de demostrar-ho.

BOC: bandes oligoclonals; DIS: disseminació en espai; DIT: disseminació en temps; EM: esclerosi múltiple; EMPP: EM primària progressiva; EMRR: EM remitent recurrent; LCR: líquid cefaloraquidi; RM: ressonància magnètica.

Bibliografia

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. The Lancet. 2018;391:1622–1636.

2. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. N Engl J Med. 2006;354:942–955.

3. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. Neurology. 2014;83:278–286.

4. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci. 1965;122:552–568.

5. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol. 1983;13:227–231.

6. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001;50:121–127.

7. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria." Ann Neurol. 2005;58:840–846.

8. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011;69:292–302.

9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17:162–173.

10. Brownlee WJ, Swanton JK, Altmann DR, Ciccarelli O, Miller DH. Earlier and more frequent diagnosis of multiple sclerosis using the McDonald criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86:584–585.

11. van der Vuurst de Vries RM, Mescheriakova JY, Wong YYM, et al. Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome. JAMA Neurol. 2018;75:1392.

12. Lublin FD, Reingold SC, others. Defining the clinical course of multiple sclerosis results of an international survey. Neurology. 1996;46:907–911.

13. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012;11:157–169.

14. Ebers GC. Natural history of primary progressive multiple sclerosis. Mult Scler. 2004;10 Suppl 1:S8-13; discussion S13-15.

15. Tutuncu M, Tang J, Zeid N, et al. Onset of progressive phase is an age-dependent clinical milestone in multiple sclerosis. Mult Scler. 2013:188–198.

16. Tintore M, Otero-Romero S, Río J, et al. Contribution of the symptomatic lesion in establishing MS diagnosis and prognosis.

Neurology. 2016;87:1368–1374.

17. Brownlee WJ, Swanton JK, Miszkiel KA, Miller DH, Ciccarelli O. Should the symptomatic region be included in dissemination in space in MRI criteria for MS? Neurology. 2016;87:680–683.

18. Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al. The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. Brain. 2018;141:1075–1084.

19. Huss AM, Halbgebauer S, Öckl P, et al. Importance of cerebrospinal fluid analysis in the era of McDonald 2010 criteria: a German–Austrian retrospective multicenter study in patients with a clinically isolated syndrome. J Neurol. 2016;263:2499–2504.

20. Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis: expanding the concept of "no better explanation." Lancet Neurol. 2006;5:841–852.

21. Miller D, Weinshenker B, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler J. 2008;14:1157–1174.

22. Dixon C, Robertson D. To diagnose or not to diagnose? Timing is the question: balancing early diagnosis of multiple sclerosis with misdiagnosis. Expert Rev Neurother. 2018;18:355–357.

23. Solomon AJ, Corboy JR. The tension between early diagnosis and misdiagnosis of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017;13:567–572.

24. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009;72:800–805.

25. De Stefano N, Giorgio A, Tintoré M, et al. Radiologically isolated syndrome or subclinical multiple sclerosis: MAGNIMS consensus recommendations. Mult Scler. 2018;24:214–221.

26. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PloS One. 2014;9:e90509.

27. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85:177–189.

28. Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. Neurology. 2010;75:1988–1994.

29. Arrambide G, Tintore M, Auger C, et al. Lesion topographies in multiple sclerosis diagnosis: A reappraisal. Neurology. Epub 2017 Nov 3.

30. Preziosa P, Rocca MA, Mesaros S, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: a multicentre study to compare revised McDonald-2010 and Filippi-2010 criteria. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Epub 2017 Jul 19.:jnnp-2017-315863.

31. Tintoré M, Rovira A, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of CSF oligoclonal bands and different MR imaging criteria to predict conversion to CDMS. Mult Scler. 2001;7:359–363.

32. Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? Neurology. 2008;70:1079–1083.

33. Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes: a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:909–914.

34. Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. Brain. 2015;138:1863–1874.

35. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F, et al. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. Arch Neurol. 2005;62:865–870.

3. Ressonància magnètica en el diagnòstic i seguiment de l'Esclerosi Múltiple

Dr. Àlex Rovira i Dra. Cristina Auger
Secció de Neuroradiologia (Servei de Radiologia). Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

1. Introducció

La ressonància magnètica (RM) és la tècnica paraclínica més sensible en la identificació de les lesions desmielinitzants que caracteritzen l'esclerosi múltiple (EM). Com a conseqüència d'això, l'RM és essencial no només per establir un diagnòstic precís i precoç d'aquesta malaltia, sinó que a més contribueix al seu pronòstic, tant en relació amb la predicció de recurrències clíniques com la progressió de la discapacitat. A més, amb l'aprovació de nous tractaments modificadors de la malaltia (TME), l'RM ha adquirit un paper de gran rellevància en el monitoratge i predicció de la seva eficàcia, així com en la detecció d'infeccions oportunistes i de reaccions paradoxals relacionades amb la seva administració (Rovira, Barkhof F. 2018; Thompson et al. 2018; Tintoré et al. 2019).

2. Semiologia general de l'Esclerosi Múltiple

SEQÜÈNCIES PONDERADES EN T2

Les lesions que caracteritzen l'EM amb independència del seu substrat patològic o fase evolutiva, es mostren hiperintenses en les seqüències ponderades T2 (Figura 1).

Aquesta hiperintensitat per si mateixa és un signe poc específic ja que simplement tradueix un augment en la concentració tissular d'aigua lliure, i no reflecteix la contribució de l'edema, desmielinització, inflamació, lesió axonal, gliosi o remielinització en la composició de la placa (Rovira , Lleó. 2008; Rovira, Barkhof F. 2018; Filippi et al. 2019; Filippi et al. 2019b). Això explica, parcialment, la feble correlació existent entre el volum lesional en T2 i el grau de discapacitat neurològica que presenten els pacients.

Típicament, les lesions visibles a l'RM són múltiples i de mida petita (gairebé sempre menors de 20 mm), si bé en ocasions arriben a una grandària major a causa de la confluència de lesió o a l'existència de lesions pseudotumorals. La seva morfologia és generalment, nodular; però, en la majoria dels pacients existeix almenys una lesió de morfologia ovoidea amb el seu eix major perpendicular a l'eix anteroposterior dels hemisferis cerebrals. Aquesta característica morfotopogràfica s'explica per la predisposició de les plaques desmielinitzants a situar al voltant de les vènules, que en la substància blanca que envolta els ventricles laterals, tenen un trajecte perpendicular a les parets ependimarias (Figura 1).

La confluència lesional produeix plaques de marges irregulars que, en la substància blanca periventricular i causa de la presència de lesions ovoideas, causen el característic marge extern "en serra" (Figura 2).

Les lesions tenen predisposició a localitzar-se en determinades zones anatòmiques, com la substància blanca periventricular (sobretot la posterior), el cos callós, la substància blanca yuxtacortical i el parènquima infratentorial. La presència de lesions en la substància blanca que envolta el cos i l'asta temporal dels ventricles laterals és una troballa característic de la malaltia. Si bé hi ha altres processos que poden mostrar lesions que afecten de forma predominant la substància blanca anterior dels lòbuls temporals (CADASIL, Fabry, infecció congènita per citomegalovirus, malaltia de Steinert), habitualment les lesions en aquests processos ho fan de forma més difusa, mentre que, en l'EM, al menys en les fases inicials, s'afecta predominantment i de forma focal la substància blanca periventricular (Figura 3).

Les lesions en el cos callós que es detecten en aproximadament dos terços de pacients en les fases inicials de l'EM, afecten preferentment la seva superfície subependimàtica (marge

inferior) o la seva perifèria on adopten una disposició radial, i s'identifiquen millor amb seqüències T2-FLAIR obtingudes en el pla sagital (Figura 4). El cos callós està generalment respectat en la malaltia cerebrovascular de petit vas a causa del doble aportació vascular procedent de la circulació arterial anterior i posterior que protegeix aquesta comissura interhemiférica de la desmielinització isquèmica. No obstant això, el cos callós també afecta en diversos processos d'origen vascular, entre els quals destaquen la malaltia de Susac i de CADASIL, així com en altres malalties inflamatòries com la neuromielitis òptica. Una dada semiològic d'ajuda per fer un correcte diagnòstic diferencial, és la localització de les lesions en el marge inferior del cos callós (unió callós-septal) respecte de la regió central en l'EM (al menys en les fases inicials). Per contra, en la malaltia cerebrovascular de petit vas, al CADASIL i en la neuromielitis òptica les lesions solen afectar de manera completa al gruix del cos callós, mentre que en la malaltia de Susac és característic que afectin la seva porció central, respectant els seus marges superior i inferior (Figura 5) (Garg et al. 2015).

Les lesions desmielinitzants intracorticales es descriuen amb freqüència en els estudis neuropatològics, fins i tot en les fases inicials de la malaltia, però són difícils de detectar amb RM a causa de la seva petita grandària, a diferents característiques patològiques (major grau de remielinització, menor inflamació) i a la dificultat que existeix en diferenciar-les del líquid cefaloraquidi (LCR) dels espais subaracnoïdals de la convexitat cerebral (Calabrese et al. 2010; Calabrese et al. 2017). De fet, utilitzant seqüències convencionals de RM, fins i tot amb equips de 3 T, s'identifiquen menys del 10% d'aquestes lesions (Figura 6).

Més fàcils d'identificar amb RM són les lesions yuxtacorticales o leucocorticales, que es detecten fins a un 66% de pacients amb EM clínicament definida. Aquestes lesions afecten les fibres a 'U' especialment en els lòbuls frontals i temporals, i es detecten amb major facilitat en les seqüències T2-FLAIR causa de la supressió selectiva del líquid cefaloraquidi que les caracteritza (Figura 6).

Les seqüències de doble inversió-recuperació (DIR) utilitzen un doble pols de saturació que anul·la tant el senyal de l'LCR com de la substància blanca. Com a resultat, la substància blanca apareix hipointensa, el que permet un major contrast amb les lesions desmielinitzants (hiperintenses). La seqüència DIR incrementa la sensibilitat en la detecció de lesions intracorticales i infratentoriales en comparació amb les seqüències clàssiques (T2 de doble eco i T2-FLAIR) (Simon et al. 2010). Tot i que les seqüències DIR estan actualment disponibles en molts equips clínics de RM, no és una seqüència exempta de problemes, entre les que destaca la seva baixa reproductibilitat en la detecció de lesions intracorticales (Simon et al. 2010; Geurts et al. 2011).

Les seqüències PSIR (phase sensitive inversió recovery) utilitzen un pols d'inversió-recuperació, que permet obtenir imatges fortament ponderades en T1, a través d'un algoritme de reconstrucció sensible a la fase, el que dobla el rang del contrast. D'aquesta manera, permet obtenir un major contrast entre la substància blanca i la grisa, i incrementa la sensibilitat i especificitat en la detecció de lesions desmielinitzants intracorticales (Figura 7) (Sethi et al. 2012; Favaretto et al. 2015). Les lesions infratentorials afecten de forma preferencial les superfícies cisternales de la protuberància, el trajecte intrapontino dels nervis trigèmins, els peduncles cerebel·losos mitjans i superiors, i el terra del IV ventricle (Figura 8) (Rovira et al. 2013; Geraldes et al. 2018). Aquesta distribució permet diferenciar-les de la desmielinització isquèmica que compromet predominantment la substància blanca centre protuberancial. Aquesta diferència pot explicar-se pel fet que les lesions en l'EM tendeixen a localitzar-se al voltant de les vènules, que mostren una distribució perifèrica en la protuberància. Per contra, la desmielinització centropontina d'origen vascular és conseqüent amb la seva irrigació per petites artèries perforants que el converteixen en un territori especialment susceptible a la hipoperfusió.

Aproximadament en un 3% dels pacients amb EM es detecta en els estudis de RM afectació del trajecte cisternal del nervi trigemin, a manera d'engrossiment i realç després de l'administració de Gadolini (Gd). Aquesta afectació és amb freqüència, bilateral, i en ocasions pot associar-se a compromís dels nervis oculomotors (Figura 9) (Da Silva et al. 2005).

SEQÜÈNCIES PONDERADES EN T1

Entre el 10-20% de les lesions visibles en T2, s'identifiquen

en les seqüències ponderades en T1 obtingudes amb tècnica en eco d'espín, en forma de hiposenyal en relació amb la substància blanca d'aparença normal. Aquesta hiposenyal probablement reflecteix un substrat patològic diferent en funció que la lesió sigui activa o crònica. En les primeres reflecteix la presència d'edema i graus variables de desmielinització, i el seu hiposenyal pot desaparèixer o, al menys, reduir-se en intensitat i mida de forma progressiva a mesura que es resol el procés inflamatori i es produeix remielinització. En les plaques cròniques, la hiposenyall és persistent i reflecteix la presència de destrucció tissular irreversible; són els anomenats forats negres crònics o irreversibles. Aproximadament el 20-40% de lesions noves en T2 que mostren realç amb Gd evolucionaran a forats negres, sent necessari que persisteixin al mínim sis mesos per establir amb seguretat que aquesta hiposenyal en T1 és irreversible (Sahraian et al. 2010).

Per tant, aquesta hiposenya crònica diferencia entre les lesions desmielinitzants que histopatològicamente tenen escassa destrucció tissular, les quals es mostren isointensas amb la substància blanca normal, de les que tenen un alt grau de destrucció tissular i de disminució en la densitat axonal. Aquesta diferència en les característiques de les lesions augmenta l'especificitat de la RM en la detecció de lesions funcionalment significatives, tal com han demostrat diversos estudis en els quals, utilitzant el volum de lesió mesurat en T1, han obtingut millors correlacions amb la progressió clínica de la malaltia que l'obtinguda utilitzant el volum lesional en T2.

Aquestes lesions hipointensas cròniques o irreversibles són més freqüents en les formes secundàries progressives que en les formes recurrents-remitents, el que indica que, en un determinat moment de la malaltia, els mecanismes de reparació es fan insuficients i es produeix una progressiva destrucció tissular, que coincideix amb la progressió de la simptomatologia clínica (Figura 10).

Els resultats d'assaigs clínics suggereixen que alguns fàrmacs immunomoduladors tenen un probable efecte neuroprotector, al produir una disminució en la proporció de lesions actives que evolucionen a 'forats negres' irreversibles (Sahraian et al. 2010). La utilització dels forats negres com un marcador de lesió irreversible té, però, algunes limitacions. La primera d'elles és que la definició de forat negre és una cosa arbitrària i subjecta a la tècnica de RM utilitzada. A més, els forats negres són, per causes poc conegudes, inhabituals en el parènquima infratentorial i pràcticament inexistents en la medul·la espinal i nervi òptic, àrees anatòmiques que són especialment rellevants en la progressió de la discapacitat.

Recentment, s'ha descrit que un subgrup d'aquestes lesions, augmenten de forma lenta i progressiva la seva mida i hiposenyal en T1 per la qual cosa s'han anomenat Sels (slowly expanding lesions) (Elliot et al. 2019). Aquesta troballa radiològica podria ser el reflex de les plaques còniques actives (smoldering) descrites en els estudis anatomopatològics, i reflecteixen un tipus de plaques amb activitat inflamatòria crònica, intervinguda per macròfags i micròglia, i dany tissular progressiu (Figura 10). Les Sels podrien explicar la progressió de símptomes neurològics preexistents.

La Taula 1 inclou les definicions dels diferents tipus de lesions focals que detecten els estudis de RM en l'EM.

Taula 1. Definició de lesions desmielinitzants en RM

Categoria lesional	Definició
Periventricular	▪ Definició: lesions colindants als ventricles laterales sense substància blanca d'aparença normal interposada ▪ Exclusió: lesions lineals al llarg del cos dels ventricles laterals; focus d'hipersenyal adjacents a les astes anteriors o posteriors dos ventricles laterals ("caps periventriculars"); lesions en substàncies grises profunda; lesions adjacents al tercer i quart ventricles; Lesions periacueductals.
Lesions ovoidees	▪ Definició: lesions de morfologia ovoidea amb el seu eix major orientat de forma perpendicular a la paret ventricular en el pla transversal. ▪ Exclusió: lesions de morfologia ovoide en els plans sagital o coronal amb el seu eix major paral·lel a les parets dels ventricles laterals.

Juxtacortical/cortical	▪ Definició: lesions en contacte (sense substància blanca d'aparença normal interposada) o en el si de la substància gris cortical ▪ Exclusió: lesions amb component necròtic inequívoc (infarts corticals)
Lesions pseudotumorals	▪ Definició: no s'ha definit un diàmetre mínim a partir de al qual una lesió desmielinitzant focal es considera pseudotumoral, si bé aquest podria establir-se en 20 mm ▪ Exclusió: No s'ha d'interpretar com a lesions pseudotumorals en l'àrea lesional resultant de la confluència de múltiples lesions.
Lesions en cos calòs	▪ Definició: lesions que es situen en els dos terços medials del cos callós en el pla sagital ▪ Exclusió: Les bandes transcalloses, que s'identifiquen com a línies que travessen transversalment el cos callós (s'observen de manera òptima en seqüències T2 en el pla transversal), i correspon a una degeneració valeriana del cos callós secundària a lesions paracalloses; lesions paracalloses (visibles en talls sagitals allunyats de la línia mitjana)
Infratentorial	▪ Definició: lesions localitzades en el tronc encefàlic, peduncles cerebel·losos i hemisferis cerebel·lós; contigües a les cisternes o al sol del quart ventricle; en la superfície de la protuberància i la zona d'entrada del nervi trigeminal; peduncles cerebrals o adjacents a la substància gris periacueductal; localització en línia mitjana en la protuberància; localització paramediana uni o bilateral en el bulb raquidi ▪ Exclusió: lesions simètriques / difuses en la regió central de la protuberància (malaltia).
Medul·la espinal	▪ Definició: lesions focals petites úniques o múltiples (menys de 3 segments vertebrals en a seva extensió crània-caudal) de morfologia ovoide (pla sagital), que no comprometen més del 50% de l'àrea transversal medul·lar (pla transversal); afectació de les columnes laterals i dorsals amb o sense preservació de substància gris central; patró difús sense tumefacció medul·lar (freqüent en formes progressives). ▪ Exclusió: lesions longitudinalment extenses (>3 segments vertebrals); lesions que afecten exclusivament la substància gris central, o més del 50% de l'àrea transversal medul·lar (pla transversal). ▪ Lesions focals associades a estenosi degenerativa greu del canal raquidi.
Lesions amb realç de gadolini	▪ Definició: Lesions hiperintenses en T2 que mostren realç inequívoc després de l'administració de contrastos ▪ Poden adoptar un patró nodular, en anell tancat i en anell obert. ▪ Exclusió: realç persistent (més de 5 mesos), o no associat a una lesió visible en imatges ponderades en T2, particularment en la protuberància (telangiectàsia capil·lar).
Lesions hipointenses en T1 ("forats negres")	▪ Definició: lesions amb hipointensitat inequívoca en comparació amb la substància gris d'aparença normal en imatges ponderades en T1 (utilitzant seqüencies en eco d'espín) i que persisteix almenys durant 6 mesos. ▪ Exclusió: lesions hipointenses en comparació amb la substància gris d'aparença normal en imatges fortament ponderades en T1 (seqüències MPRAGE, PSIR, GRE), o que persisteixen menys de 6 mesos.
Lesions noves en T2	▪ Definició: àrea d'hipersenyal que apareix en una zona de teixit d'aparença normal en un estudio realitzat prèviament. En general, és recomanable que aquesta hipersenyal es confirmi en dos seqüències ponderades en T2 diferents. Aquesta condició es obligada en aquelles regions anatòmiques més susceptibles a artefactes de flux, com son els pols temporals i la fosa posterior. Una lesió també ha de considerar-se "nova" si es contigua amb una lesió preexistent però connectada a ella per una àrea de baixa senyal relativa. En situacions de reposicionament subòptim una lesió "nova" només pot considerar-se en un àrea amb lesió preexistent si es confirma en almenys dos talls consecutius.
Lesions augmentades en T2	▪ Definició: És en ocasions extremadament difícil determinar si una lesió ha augmentat de mida o simplement ha modificat la seva mida o forma per efecte d'un reposicionament subòptim de les imatges d'RM. Per aquest motiu mai ha de considerar-se una lesió com "augmentada" si només ha modificat la seva forma. En lesions de >5mm de diàmetre han de considerar-se "augmentades" només si han augmentat el seu diàmetre en almenys un 100% o quan es detecta un augment de mida en almenys dos talls consecutius. En lesions de <5mm ambdós criteris han de complir-se per classificar una lesió com "augmentada". Donada la dificultat en fer complir aquests criteris en lesions potencialment "augmentades" en la fosa posterior es recomana no contemplar aquesta possibilitat en lesions d'aquesta localització.

3. Imatge de susceptibilitat magnètica

La imatge per susceptibilitat magnètica (SWI) correspon a una seqüència de RM obtinguda amb un ressò de gradient, el contrast depèn de la capacitat que tenen determinats elements o compostos continguts en els teixits orgànics de magnetitzar a l'ésser sotmesos a un camp magnètic extern, el que indueix variacions en la fase de la magnetització transversal (Haacke et al. 2004). Aquestes seqüències incrementen la visibilitat de les venes cerebrals (elevada concentració en desoxihemoglobina) i de teixits amb contingut fèrric, que així mateix apareixen hipointensos a causa de les seves propietats paramagnètiques. En l'EM, les seqüències de SWI s'han utilitzat per analitzar, d'una banda, la presència de dipòsits de ferro, tant en la substància grisa subcortical com en les lesions visibles en seqüències T2, i, de l'altra, per visualitzar les vènules i la seva relació topogràfica amb les lesions desmielinitzants focals (Magi et al. 2018; Absinta et al. 2019; Absinta et al. 2019b; Clarke et a l'any 2020).

VISIBILITAT DE LES VENES CEREBRALS MITJANÇANT SEQÜÈNCIES D'IMATGE DE SUSCEPTIBILITAT MAGNÈTICA

Amb les seqüències SWI és possible identificar de forma directa la distribució perivenular de les lesions desmielinitzants, mitjançant l'anomenat "signe de la vena central". Diferents estudis han demostrat que aquest signe és una troballa pràcticament constant en les lesions desmielinitzants de pacients amb EM, mentre que és molt menys freqüent en altres malalties (Cortese et al. 2018; Sinnecker et al. 2019). La combinació d'imatges T2-FLAIR i SWI facilita la identificació d'aquest signe (Figura 11).

La sensibilitat de les seqüències SWI en la detecció de venes centrals és directament proporcional al camp magnètic en el qual s'obtenen. Així, la menor sensibilitat dels camps de 1,5T en comparació amb els de 3T, s'ha de compensar amb l'obtenció d'aquestes seqüències durant o immediatament després de l'administració de contrast, ja que d'aquesta manera s'incrementa l'efecte paramagnètic de les venes, incrementant la sensibilitat en la seva visualització (Sati et al. 2016).

INCREMENT DE FERRO DE LES LESIONS DESMIELINITZANTS FOCALS DE LA SUBSTÀNCIA BLANCA

Diferents estudis indiquen l'existència d'un increment de ferro en el si de les lesions focals desmielinitzants. Aquest augment de ferro té probablement un origen no hemàtic i pot ser degut a la fagocitosi per part de macròfags i de cèl·lules glials, de detritus de membranes mielíniques o de cèl·lules oligodendrogliales, les quals són riques en aquest element (Figura 12). La presència de ferro es mostra habitualment en les seqüències SWI en forma d'un anell de hiposenyal a causa del seu efecte paramagnètic. Aquesta troballa, té valor diagnòstic, ja que sembla ser una troballa altament específic de les plaques d'EM. No obstant això, es detecta amb baixa freqüència en equips d'1,5T, i encara en els de 3T no es detecta en més de el 50% de les lesions (Clarke et al. 2020).

Els anells hipointenos, probablement reflecteixen l'existència d'un estat proinflamatori intervingut per la immunitat innata, en lesions cròniques que no realcen amb gadolini (Gd), i podrien correspondre a les plaques cròniques actives descrites anatomo-patològicament que es caracteritzen per l'existència d'inflamació crònica i dany progressiu. L'existència d'aquesta hiposenyal perifèrica s'ha associat amb Sels i amb un curs més discapacitant de la malaltia (Absinta et al. 2019b).

4. Seqüències ponderades en T1 amb gadolini

La utilització de seqüències ponderades en T1 en combinació amb la injecció de mitjans de contrast que contenen Gd (MCG) permet identificar de forma selectiva les lesions amb activitat inflamatòria aguda. En condicions normals, el Gd no travessa la barrera hematoencefàlica i, per tant, no modifica el senyal del teixit cerebral. No obstant això, quan hi ha un increment en la permeabilitat o absència de la barrera hematoencefàlica, el Gd la travessa i produeix un escurçament del T1 (hiperintensidad) dels protons d'hidrogen situats en la seva proximitat, gràcies al seu potent efecte paramagnètic. En l'EM, la identificació de lesions que realcen amb el Gd es correlaciona histològicament

amb la fase inflamatòria del desenvolupament lesional. Aquest realç sembla ser un fet constant en les lesions desmielinitzants durant la seva fase inicial de desenvolupament (almenys en les formes recurrents de la malaltia) i pot adoptar diferents formes (nodular, anell complet, anell incomplet) (Figura 13). Un realç en anell incomplet (amb el marge obert dirigit cap a la substància grisa cortical o profunda) és un signe altament específic que permet diferenciar lesions desmielinitzants pseudotumorals de lesions tumorals o infeccioses, situacions en què el realç en anell, quan està present, és complet (amb excepció d'alguns limfomes cerebrals primaris). El realç amb el Gd de les lesions agudes és reversible i té una durada mitjana de tres setmanes (Cotton et al. 2003; Rovira et al. 2013). L'administració de corticoides suprimeix ràpidament aquest realç, si bé pot produir un efecte rebot després de la supressió d'aquest tractament. La incidència de lesions que s'evidencien amb el Gd varia en funció de la forma clínica de la malaltia, sent menor en les formes benignes i progressives que en les formes remitents-recurrents.

Recentment s'ha descrit la presència d'un realç leptomeníngeo focal o difús després de l'administració d'MCG en una proporció no menyspreable de pacients amb EM, que pot oscil·lar entre el 20-25% quan s'utilitzen equips de 1,5 o 3T (Figura 14). Aquest realç, que es detecta de forma òptima utilitzant seqüències 3D T2-FLAIR obtingudes a almenys 10 minuts després de la injecció de MCG, no és però una troballa específic, ja que pot així mateix identificar-se en altres processos i fins i tot en subjectes sans (Absinta et al. 2017; Absinta et al. 2015; Zurawski et al. 2019; Zivadinoc et al. 2018). Estudis longitudinals mostren que aquest realç és persistent en el temps, i que els TME no exerceixen cap efecte en la seva resolució, tot i que s'ha observat una associació entre el nombre de focus de realç persistent amb la progressió en la discapacitat neurològica (Jonas et al . 2018). Aquesta troballa reflecteix una inflamació crònica leptomeníngea i probablement la presència d'agregats de fol·licles ectòpics de cèl·lules B, i sembla associar-se amb desmielinització i atròfia de la substància grisa cortical (Zivadinov et al. 2017; Bergsland et al. 2019; Absinta et al. 2020). No hi ha, però, suficients evidències que donin suport a la consideració d'aquest realç leptomeníngeo com un marcador pronòstic o d'activitat inflamatòria, de manera que no sembla necessari modificar els protocols de RM per optimitzar la seva detecció (Rovira et al. 2019).

Els MCG s'administren via intravenosa amb una concentració de 0,5 / 1 mmol / ml, i amb una dosi de 0,1µmol / kg de pes corporal. L'adquisició de la seqüència T1 després de la injecció intravenosa d'MCG s'ha de fer al menys 5-10 minuts després de la seva administració i no més tard de 20 minuts. Aquest temps pot utilitzar-se per obtenir les seqüències T2 o T2-FLAIR, sense que això influeixi de manera significativa en la seva interpretació.

L'administració d'aquests contrastos està contraindicada o s'ha de fer amb precaució en pacients amb insuficiència renal moderada / greu (fallada renal aguda o estadis de malaltia renal crònica 3, 4 i 5) i en pacients que van rebre o han rebut un trasplantament hepàtic, a causa del risc de desenvolupar una fibrosi sistèmica nefrogènica, malaltia potencialment letal que es caracteritza pel desenvolupament de fibrosi cutània, articular i d'òrgans interns (Thomsen et al. 2006; Pasquini et al. 2018). Aquest risc es minimitza amb l'administració de les dosis mínimes necessàries i amb la utilització d'MCG amb una elevada estabilitat (compostos d'estructura macrocíclica).

Recentment, s'ha demostrat que l'administració de dosis repetides de MCG, produeix un dipòsit de Gd en els nuclis dentats cerebel·losos i en altres àrees de sistema nerviós central (SNC) (ganglis basals, tàlems, substància negra), que es manifesta en forma d'una hipersenyal en les seqüències ponderades en T1 sense l'administració de contrast (Figura 15) (Kanda et al. 2014; Kanda et al. 2015; Dekkers et a al 2018). Aquest dipòsit és dosi dependent i es produeix amb més intensitat quan s'utilitzen MCG d'estructura lineal en comparació amb els d'estructura macrocíclica, a causa de la menor estabilitat termodinàmica i cinètica dels primers. Aquest efecte ha obert una preocupació i debat sobre la seguretat i possible neurotoxicitat dels MCG entre la comunitat mèdica i els propis pacients. Tot i que no hi ha evidències que relacionin els dipòsits de Gd en el SNC amb manifestacions neurològiques o neuropsicològiques, i que no s'han demostrat canvis histològics associats als mateixos, tant la FDA (Food and Drug Administration) en EE. UU, com l'EMA (European Medicine Agency) a Europa recomanen que els MCG únicament s'han d'administrar quan sigui estrictament necessari per al pacient i sempre utilitzant les dosis mínimes necessàries. A més, l'EMA

va recomanar la prohibició de l'ús de MCG d'estructura lineal, proposta que va ser finalment acceptada per la Comissió Europea que va transformar aquesta recomanació en una normativa d'obligat compliment en els països de la Unió Europea (amb algunes excepcions en indicacions fora de l'SNC com són estudis hepàtics o intraarticulars). En EE. UU, la FDA només va fer un advertiment sobre la relació entre la injecció MCG d'estructura lineal i el dipòsit de Gd en el SNC, però no van prohibir la seva utilització, el que ha portat, però, a una dràstica reducció de la seva utilització, especialment entre la població pediàtrica (Gulani et al. 2017).

La preocupació sobre les possibles conseqüències clíniques d'aquests dipòsits és especialment important en poblacions potencialment exposades a múltiples injeccions de MCG. Entre aquestes, destaquen els pacients amb EM, que al llarg de la seva malaltia requeriran probablement múltiples estudis de RM per al seu correcte seguiment. Actualment, no existeix però cap estudi que hagi demostrat que en pacients amb EM que han rebut diverses dosis de MCG, tot d'estructura lineal, es produeixi un empitjorament de la seva discapacitat neurològica o de les seves funcions cognitives. Malgrat això i seguint la normativa establerta per la Comissió Europea, es fa necessari una anàlisi de les situacions en què l'ús de MCG és estrictament necessari en el diagnòstic i seguiment de l'EM.

5. Indicacions per a l'ús de gadolini en el diagnòstic i seguiment de pacients amb Esclerosi Múltiple

Si bé l'administració de MCG segueix sent recomanable en els estudis diagnòstics de l'EM sempre que es detectin lesions de característiques desmielinitzants en les seqüències T2, són controvertides les indicacions en els estudis de seguiment d'aquesta malaltia. Està àmpliament demostrat que la RM és la tècnica paraclínica de major rellevància per valorar i predir l'eficàcia dels TME. Aquests tractaments tenen essencialment un efecte antiinflamatori, però amb diferents nivells d'eficàcia, mode d'acció, via d'administració, cost i perfil de seguretat (Tintoré et al. 2019). Aquesta variabilitat fa essencial identificar de forma precoç els pacients que hagin de tenir una resposta subòptima, per poder així donar-los l'opció d'un canvi a un tractament potencialment més eficaç. La RM permet avaluar l'efecte antiinflamatori dels fàrmacs a través de la identificació en estudis de seguiment de lesions desmielinitzants actives, que es defineixen com lesions focals noves o augmentades en seqüències T2, o que realcen amb Gd. No obstant això, tot i que aquests dos tipus de lesions s'agrupin en un sol concepte (lesions actives), tenen diferències conceptuals rellevants. El realç amb Gd es considera un marcador d'alteració en la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica i indirectament d'inflamació focal aguda. D'altra banda, les lesions noves o augmentades en T2 reflecteixen l'empremta irreversible d'una lesió inflamatòria focal que es va desenvolupar en l'interval entre les dues exploracions de RM que s'analitzen (Rovira et al. 2013). Així doncs, l'anàlisi de l'activitat de la malaltia mitjançant RM podria realitzar simplement a través de la detecció de lesions noves / augmentades en T2, si bé aquesta estratègia és vàlida únicament si l'interval de temps entre els dos estudis de RM a comparar és relativament curt (aproximadament un any), ja que quan els intervals són més llargs, la presència de lesions actives en T2 no permet establir si aquesta activitat ha estat recent o no. D'aquesta manera, si la pregunta clínica és si hi ha activitat recent de la malaltia, i no es disposa d'un estudi de RM previ obtingut en un temps prou curt, es farà necessari el determinar-ho mitjançant la utilització de seqüències T1 amb Gd. També és potencialment útil l'obtenció de seqüències amb Gd, en pacients en els quals es requereix confirmar activitat inflamatòria, tot i disposar d'estudis previs recents, quan hi hagi un volum de lesió en T2 molt elevat i amb un patró difús i confluent, ja que en aquesta situació la detecció visual de lesions actives en T2 és especialment difícil, sobretot si aquestes són de mida petita (Figura 16). De la mateixa manera, si es considera rellevant, de cara a l'ús terapèutic, confirmar la presència d'activitat inflamatòria aguda (per exemple, en pacients amb sospita no confirmada d'activitat clínica), cal fer una RM amb contrast el més aviat possible i abans d'iniciar el tractament amb corticoides, atès que aquests redueixen la durada del realç. En els pacients que no han rebut tractament corticoideu, la RM caldria obtenir en un període no superior a les 2-3 setmanes després de l'inici del possible brot, temps que correspon a la durada mitjana del realç d'una lesió activa.

Finalment, també es fa necessària l'obtenció de seqüències amb MCG, quan la demostració de lesions actives recents sigui

un requisit per indicar determinats TME.

D'altra banda, en els estudis de seguiment que es fan, generalment, de forma anual en pacients que estan rebent TME i que romanen clínicament estables (sense brots ni progressió de la discapacitat), la valoració d'activitat inflamatòria subclínica en els estudis de RM pot basar-se exclusivament en la detecció de lesions actives en T2. Una excepció a aquesta recomanació és la del primer control anual que s'obté després de l'inici de TME de moderada eficàcia (ex. Interferó, acetat de glatiramer), ja que algunes escales o models que s'han proposat per predir la seva eficàcia inclouen com a variable la presència de lesions amb realç de Gd (Riu et al. 2009 Rio et al. 2014). No obstant això, en els casos en què s'hagi pogut practicar un estudi de referència 3-6 mesos després de l'inici del tractament (veure Protocols de RM en el seguiment de l'EM), el primer control anual també pot obtenir-se sense administrar contrast, ja que la detecció de lesions actives pot realitzar-se simplement a partir de seqüències T2.

Tampoc és necessari la utilització de MCG en els estudis de RM que es realitzen amb l'objectiu de detectar en fase subclínica 1 leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), infecció oportunista que es pot desenvolupar en pacients sotmesos a diverses dosis de determinats TME, especialment natalizumab (Berger 2017; Major et al. 2018). La identificació d'aquesta infecció per RM es basa simplement en la detecció visual de lesions sospitoses, en seqüències ponderades en T2-FLAIR i difusió en pacients amb risc de desenvolupar-la.

Una descripció de les situacions en les que és i no és recomanable la utilització de seqüències ponderades en T1 amb Gd en la valoració de lesions desmielinitzants actives s'inclou a la taula 2.

Taula 2. Indicacions de l'ús de seqüències ponderades en T1 amb gadolini en el diagnòstic i seguiment de l'Esclerosi Múltiple

Diagnòstic i pronòstic	**Es recomana l'ús de gadolini:** ▪ Per demostrar disseminació en temps (criteris diagnòstics de McDonald 2017) ▪ Per contribuir al diagnòstic diferencial (basat en el patró de realç) ▪ Per predir la progressió de la discapacitat. ▪ Per fenotipar pacients amb formae progressives (actius / inactiuss), quan no es disposi d'una RM recent (un any) **No es recomana l'ús de gadolini:** ▪ Si no s'identifiquen lesions de característiques desmielinitzants en les seqüencies T2 o T2-FLAIR
Seguiment	**Es recomana l'ús de gadolini:** ▪ Primer seguiment anual després de l'inici del tractament: útil per a predir la resposta, particularment en pacients tractats amb fàrmacs de moderada eficàcia (si no s'han realitzat una RM a los 3-6 mesos després d'iniciat el tractament) ▪ Per confirmar sospita clínica d'activitat recent de la malaltia (la RM ha de realitzar-se l'abans possible i abans del tractament amb esteroides). ▪ Per detectar activitat de la malaltia en pacients sense una RM cerebral recent (menys d'un any) o en pacients amb volum lesional elevat i/o amb un patró confluent ▪ Per detectar activitat recent de la malaltia si precisa per iniciar un tractament modificador de la malaltia **No es recomana l'ús de gadolini (la detecció d'activitat radiològica es basa en la detecció de lesions actives en T2):** ▪ En cas d'estudis rutinaris de seguiments en pacients clínicament estables ▪ En estudis de despistatge de leucoencefalopatia multifocal progressiva

6. Atròfia cerebral

L'EM és una malaltia amb dos components, un inflamatori i un altre neurodegeneratiu, que, si bé mostren una estreta interrelació en les fases inicials de la malaltia, es fan progressivament independents.

Les seqüències ponderades en T2 i T1 amb Gd són altament sensibles en la detecció de les lesions focals que es produeixen

com a conseqüència del component inflamatori de la malaltia. No obstant això, no són adequades per detectar i quantificar el dany tissular irreversible que es produeix com a conseqüència del component neurodegeneratiu, tant en el si de les lesions focals visibles en les seqüències T2, com en la substància blanca i grisa d'aparença normal.

De totes les tècniques de RM que s'han utilitzat per mesurar el component neurodegeneratiu de l'EM, és la volumetria cerebral com a marcador d'atròfia, la qual ha demostrat ser més robusta per al seu ús en estudis clínics (Shiee et al. 2012; Vrenken et al. 2013; De Stefano et al. 2014; Sastre-Garriga et al. 2020).

L'interès d'utilitzar el volum cerebral com a marcador de neurodegeneració s'ha incrementat en els darrers anys, amb el desenvolupament de nous tractaments amb potencial efecte neuroprotector o neurorreparador. De fet, les mesures de volum cerebral s'utilitzen de manera gairebé constant com a marcadors secundaris d'eficàcia en els assajos clínics de TMEs, amb l'objectiu d'analitzar el seu potencial efecte protector en la progressió de l'atròfia cerebral i per tant en el component neurodegeneratiu de la malaltia. El desenvolupament d'atròfia cerebral en l'EM, que es pot detectar des de les fases més inicials de la malaltia (Pérez-Miralles et al. 2013), es correlaciona no només amb la discapacitat neurològica, sinó també amb la fatiga i el deteriorament cognitiu (Roosendaal , et al. 2011; Calabrese et al. 2010). De fet, l'atròfia cerebral global o regional (substància grisa) es considera en l'actualitat una mesura clínicament rellevant en relació amb la progressió de la malaltia (Fisher et al. 2008; Eshaghi et al. 2018). A més, les mesures volumètriques cerebrals han demostrat ser robustes i sensibles davant de canvis temporals, i són a més bons predictors de la discapacitat futura dels pacients amb EM (Popescu et al. 2013; Sastre-Garriga et al. 2020).

La progressiva disminució del volum cerebral ocorre en els pacients amb EM de manera més accelerada que en els subjectes sans (Figura 18). De fet, s'ha descrit que la taxa anual de disminució del volum cerebral és aproximadament del 0,5-0,8% en pacients amb EM, superior a la registrada en adults joves (18-50 anys), en els quals oscil·la entre 0,1-0,2% a l'any (De Stefano et al. 2014; Schippling et al. 2017).

L'anàlisi regional de l'atròfia cerebral té clares implicacions clíniques. En aquest sentit, diferents estudis han demostrat com l'atròfia selectiva de la substància grisa (cortical i subcortical) té especial rellevància clínica al mostrar no només una millor correlació amb paràmetres clínics en estudis transversals que l'atròfia de la substància blanca, sinó, a més, valor predictiu en el desenvolupament de discapacitat i deteriorament cognitiu en estudis longitudinals (Eshaghi et al. 2018).

Els diferents assaigs clínics que han inclòs l'atròfia cerebral com un marcador d'eficàcia, han donat lloc a resultats controvertits. Així, alguns mostren com el seu efecte en reduir la progressió de l'atròfia cerebral només es fa evident a partir del segon any d'iniciat el tractament, mentre que s'observa una acceleració durant els primers mesos després d'iniciar-lo. Aquest fenomen, que s'anomena "pseudoatròfia cerebral", s'explicaria per l'efecte antiinflamatori dels TME, que produeixen, com a conseqüència d'una disminució de la concentració d'aigua en el teixit cerebral, una disminució del volum cerebral i una falsa acceleració del grau d'atròfia (Vidal-Jordana et al. 2013; de Stefano, Arnold 2015.). Aquest efecte de pseudoatròfia s'ha descrit així mateix en pacients que reben altes dosis de corticoides intravenosos o a subjectes deshidratats (Sastre-Garriga et al. 2020).

La quantificació de l'atròfia cerebral es realitza habitualment a partir del mesurament del volum cerebral sobre imatges ponderades en T1 de RM obtingudes sense l'administració de Gd. Aquestes mesures, que poden ser globals o regionals i que s'obtenen mitjançant programes automàtics, són generalment robustes i sensibles davant de canvis temporals. Els mètodes utilitzats poden classificar-se en dues categories depenent del tipus d'anàlisi que es pretengui dur a terme: transversals o longitudinals. Els estudis transversals, que analitzen imatges de RM obtingudes en un únic punt temporal, requereixen mètodes de segmentació de teixits, bé global -tot el parènquima encefàlic; per exemple, brain parenchymal fraction (BPF), o regional, és a dir, mesures volumètriques selectives de la substància blanca o de la substància grisa o mesures de gruix cortical (Figura 19). D'altra banda, els estudis longitudinals utilitzen generalment tècniques de corregistre, que permeten analitzar els canvis temporals entre estudis de RM obtinguts en temps diferents (Figura 20). Amb les

tècniques basades en corregistre és possible quantificar el percentatge anualitzat de canvis en el volum cerebral global (percentage of brain volum change).

No obstant això, cal considerar dos aspectes que impedeixen en l'actualitat considerar aquestes mesures en la pràctica clínica (Sastre-Garriga et al. 2020). En primer lloc, cal tenir en compte que la pèrdua de volum cerebral es deu a canvis que afecten no només a components tissulars cerebrals (component neuroaxonal), sinó també a components no tissulars (espai intersticial, edema). La contribució relativa de cada un d'aquests components pot dependre de diferents factors, alguns dependents de la pròpia malaltia (estadi, regió afectada), i altres sense relació amb ella. Entre aquests últims cal considerar factors relacionats amb aspectes constitucionals o hàbits de vida (índex de massa corporal, consum d'alcohol, tabaquisme, deshidratació), factors genètics (expressió de apolipoproteïna B) i condicions fisiopatològiques concomitants (diabetis i altres factors de risc cardiovascular). A tots aquests factors cal afegir la disminució del volum cerebral pròpia de l'envelliment, i que es pot accelerar quan aquest s'associa a alguns dels factors esmentats anteriorment.

En segon lloc, cal considerar l'efecte de "pseudoatrofia" induït per alguns fàrmacs immunomoduladors, especialment d'aquells amb acusat efecte antiinflamatori, que ocorre predominantment en els primers 6-12 mesos després del seu inici. Una manera senzilla de minimitzar aquest efecte, és ignorar els canvis volumètrics cerebrals durant els primers 6-12 mesos després de l'inici d'un tractament immunomodulador, i considerar com a estudi basal la RM obtinguda després d'aquest període per analitzar els canvis longitudinals del volum cerebral.

En l'actualitat les mesures d'atròfia cerebral (especialment les de la substància grisa cortical i subcortical), si bé es podrien considerar com un dels paràmetres a incloure en els models que analitzen el pronòstic de la malaltia, continuen tenint importants limitacions que impedeixen utilitzar-les per monitoritzar i predir l'eficàcia dels TME en la pràctica clínica.

7. Afecció medul·lar

La presència de lesions en la medul·la espinal en pacients amb EM clínicament definida és aproximadament del 90%. Aquesta prevalença és molt menor en les fases inicials de la malaltia, especialment en les que no s'inicien amb una síndrome medul·lar. No obstant això, encara en aquests pacients, la RM detecta lesions en el 30-40% dels casos. Per contra, en les formes progressives, especialment les secundàries progressives, les lesions medul·lars es detecten pràcticament en la totalitat dels pacients. En les formes primàries progressives, les lesions medul·lars són en general molt extenses en comparació amb les que afecten el parènquima cerebral (Kearney et al. 2015; Dekker et al. 2017; Ciccarelli et al. 2019).

Aproximadament en el 50% dels escassos pacients amb EM clínicament definida que presenten un examen de RM cerebral normal (<2-3%) s'identifiquen lesions medul·lars compatibles amb plaques desmielinitzants, de manera que un estudi medul·lar complet està indicat en pacients amb EM clínicament definida quan la RM cerebral sigui normal o amb lesions poc específiques. La detecció amb RM de lesions incidentals en la medul·la espinal en subjectes sans és un fet infreqüent, al contrari del que passa en el parènquima encefàlic, on s'observen focus de hipersenyal en les seqüències potenciades en T2 fins al 50% dels subjectes per sobre dels 50 anys. Per aquesta raó, la pràctica d'una RM medul·lar està especialment indicada en el diagnòstic inicial de pacients amb formes d'inici tardà, on pot ser difícil diferenciar plaques desmielinitzants de lesions incidentals o d'origen vascular. En aquests casos, la detecció de lesions de característiques desmielinitzants a la medul·la espinal donaria suport al diagnòstic d'EM.

Les lesions a la medul·la espinal adopten, sovint, una morfologia ovoidea amb el seu eix major orientat craneocaudalment, i es localitzen tant a nivell central com anterior i posterior, si bé tenen una predisposició a situar-se perifèricament i a afectar els cordons posteriors i laterals, amb o sense compromís associat de la substància grisa central. Les lesions no solen sobrepassar dos cossos vertebrals en la seva extensió craneocaudal, ni més del 50% de l'àrea transversal, i la majoria d'elles es localitza a nivell cervical o dorsal superior (en menys de el 7% dels pacients que presenten lesions medul·lars, aquestes es localitzen únicament per sota del segment dorsal superior) (Weier et al. 2012; Eden et al. 2019). Aquestes plaques medul·lars no tenen característiques expansives, amb

excepció d'algunes plaques agudes, les quals es realcen amb el Gd, indicant activitat inflamatòria (Figura 21). Aquests casos poden plantejar un problema de diagnòstic diferencial amb lesions tumorals. L'atròfia medul·lar, que es desenvolupa des de les fases inicials de la malaltia, és especialment rellevant en les formes progressives. Aquesta atròfia és més evident en el segment cervical proximal i no guarda relació amb el volum lesional en T2, ni cerebral ni medul·lar. L'origen més probable de l'atròfia medul·lar és la destrucció axonal secundària a degeneració valeriana. S'ha observat com el grau d'atròfia de la medul·la cervical, es correlaciona de forma significativa amb el grau de discapacitat neurològica, millorant sensiblement la seva identificació amb les mesures de volum o nombre lesional en T2 obtingudes tant a nivell cerebral com medul·lar (Lukas, et al. 2013; Casserly et al. 2018; Aymerich et al. 2018). En l'actualitat existeixen eines que de forma automàtica permeten quantificar el grau d'atròfia de la medul·la cervical a partir d'imatges 3D ponderades en T1 (fins i tot a partir de les obtingudes per estudi cerebral) (Figura 22), i detectar canvis temporals de la mateixa. De fet, l'atròfia medul·lar cervical s'està utilitzant com a mesura per monitoritzar la progressió de la malaltia, especialment en les seves fases progressives, si bé fins a la data cap assaig clínic s'ha pogut demostrar un efecte positiu dels TME en la prevenció del desenvolupament d'atròfia medul·lar (Tur et al. 2018).

8. RM del nervi òptic

La neuritis òptica (NO) és amb freqüència la primera manifestació de l'EM, i la RM permet detectar l'afectació del nervi òptic en forma de hipersenyal en seqüències T2 i en la fase aguda realç després de l'administració de Gd (Figura 23) (Rocca et al. 2005; Petzold et al. 2014). No obstant això, la RM no es requereix per confirmar el diagnòstic de NO clínicament típica, però sí que es recomana quan aquestes no ho són, o en determinades situacions clíniques que poden desenvolupar-se en el curs de l'EM (Taula 3).

Taula 3. Indicacions per a l'obtenció d'una RM del nervi òptic

Situació clínica	Indicacions i objectiu
Diagnòstic	▪ SNA: diagnòstic diferencial en neuritis òptiques atípiques - Neuritis òptica aïllada atípica; Neuritis òptica aïllada recurrent, neuropatia òptica inflamatòria recurrent crònica - Sospita d'altres malalties que afecten el nervi òptic: NMOSD, malalties infeccioses, processos comprensius etc. - Neuritis òptica en pacients pediàtrics.
Seguiment	▪ Pacients amb nous símptomes visuals suggestius de comorbilitat que afecta el nervi òptic. ▪ Pacients amb EM i neuropatia crònica progressiva ▪ Pacients amb EM i brots repetits aïllats del nervi òptic

SNA=síndrome neurològic aïllat, EM=esclerosi múltiple, NMOSD=espectre de neuromielitis òptica.

En aquests pacients, s'ha de realitzar un protocol d'adquisició estandarditzat que inclogui seqüencies ponderades en T2 i T1 amb Gd amb supressió grassa en el pla coronal amb talls contigus de 3mm (Taula 6).

9. RM durant l'embaràs i puerperi

El seguiment i maneig de pacients amb EM durant l'embaràs i especialment en el puerperi, representa un desafiament, ja que l'activitat de la malaltia pot fluctuar durant aquest període. A més, poden desenvolupar-se comorbiditats relacionades amb l'embaràs, que poden simular l'activitat de la malaltia. La RM, en aquest sentit, és de gran ajuda per detectar activitat inflamatòria i diferenciar-la de comorbiditats rellevants.

L'embaràs s'ha considerat durant molt temps com una contraindicació relativa (particularment durant el primer trimestre) a l'obtenció d'estudis de RM. No obstant això, evidències recents indiquen que l'exposició a l'exploració

durant l'embaràs, fins i tot en el primer trimestre, no s'associa amb un major risc de mort fetal, mort neonatal o desenvolupament d'anomalies congènites, neoplàsies o pèrdua auditiva (Novak et al. 1993; Ray et al. 2016). Tot i això no es recomana utilitzar durant l'embaràs camps magnètics superiors a 1,5T. En relació amb l'ús de MCG cal assenyalar que el Gd pot travessar la placenta i no es pot excloure que això pogués tenir un efecte teratogènic durant el primer trimestre. De fet, dades recents mostren que l'ús de GBCA en qualsevol moment durant l'embaràs s'associa amb mort fetal, mort neonatal, així com amb el desenvolupament de malalties dermatològiques reumatològiques, o inflamatòries (Ray et al. 2016). Per tant, la RM amb Gd no es recomana en l'embaràs, llevat que es consideri estrictament necessari per al maneig de la pacient. En aquesta situació, s'ha d'administrar la dosi mínima necessària d'un MCG d'estructura macrocíclica. (ESUR Guidelines on Contrast Agents 2018).

L'RM durant el puerperi podria estar clínicament indicada en cas de sospita d'activitat de la malaltia o per adquirir una RM de referència que hauria de comparar-se amb l'última RM obtinguda abans de l'embaràs. Idealment, aquesta RM hauria de realitzar just abans de quedar embarassada, el que és però difícil de dur a terme a la pràctica clínica. Encara que una proporció del Gd administrat passa a la llet en dones que alleten, l'ús de GBCA no està estrictament contraindicat durant la lactància. D'acord amb les últimes guies de l'ESUR (European Society of Urogenital Radiology), la lactància materna pot continuar normalment quan s'administren GBCA macrocíclics a la mare (ESUR Guidelines on Contrast Agents 2018).

Un resum de les recomanacions per a l'ús de la RM durant l'embaràs i la lactància s'inclouen a la taula 4.

Taula 4. Recomanacions per l'ús de la RM durant l'embaràs i la lactància

Embaràs
▪ L'RM no està estrictament contraindicada durant l'embaràs. Però la seva utilització durant l'embaràs ha de limitar-se tant com sigui possible. ▪ L'adquisició de RM durant l'embaràs s'ha de realitzar en equips de 1,5T ▪ L'ús de MCG durant l'embaràs no es recomana. ▪ Les possibles indicacions durant l'embaràs inclouen: - Presentació clínica suggestiva d'activitat inesperada de la malaltia - Símptomes clínics suggestius de comorbilitat (p.e., trombosis venosa cerebral)
Puerperi i lactància
▪ No hi ha limitació d'ús de la RM en el puerperi, inclosa la fase de lactància. ▪ L'administració de MCG durant la lactància ha d'estar limitada a situacions estrictament necessària. En el cas que s'utilitzin, no es fa imprescindible suspendre la lactància materna sempre que s' administri GBCA macrocíclics. ▪ Es recomana obtenir una RM cerebral després del part, que s'utilitzarà com a referència per a estudis posteriors.

10. Caracterització del substrat lesional mitjançant ressonància magnètica

El seguiment de la història natural de l'EM mitjançant RM mostra generalment una feble correlació amb l'evolució clínica (Barkhof 2002). L'origen d'aquesta dissociació clinicorradiològica és multifactorial i és un reflex tant de les limitacions pròpies de les escales de mesurament clíniques com dels paràmetres de RM. L'escala de grau d'incapacitat, o Expanded Disability Status Scale, la més utilitzada en l'EM, té limitacions, entre les quals cal assenyalar la seva escassa reproductibilitat interindividual, la seva falta de linealitat i la seva excessiva potenciació dels trastorns motors. D'altra banda, el mesurament del volum lesional amb RM a través de seqüències ponderades en T2, que per la seva elevada sensibilitat i simplicitat tècnica són les més utilitzades en l'estudi de l'EM, no estableix diferències en funció de la localització de les lesions en àrees més o menys eloqüents, no té en compte els fenòmens de plasticitat cerebral, ni és capaç de diferenciar les lesions en funció del seu substrat patològic predominant. La utilització combinada de tècniques de RM que es podrien anomenar clàssiques o convencionals amb altres avançades que intenten detectar de forma més específica el dany tissular irreversible, permet augmentar l'especificitat de

la RM en la caracterització del substrat lesional no només de les plaques d'EM visibles en les seqüències convencionals, sinó també de l'anomenat teixit cerebral d'aparença normal (Enzinger et al. 2015; Oh et al. 2019).

TÈCNIQUES CLÀSSIQUES O CONVENCIONALS

Malgrat la seva limitada especificitat en la determinació del substrat lesional, les seqüències ponderades en T2 són d'utilitat en l'estudi de la història natural de l'EM. Estudis longitudinals han posat de manifest lesions de nova aparició en RM amb una freqüència cinc a 10 vegades superior que els episodis de recurrències clíniques, el que indica que l'EM és una malaltia progressiva fins i tot durant les fases de remissió clínica. La progressió d'aquest volum lesional oscil·la entre el 5-10% anual tant en les formes remitents-recurrents com en les progressives (McFarland et al. 1996; Giorgio et al. 2014), i s'ha observat una reducció significativa i mantinguda en el grau d'aquesta progressió per l'efecte de diferents TME (Tur et al. 2018).

L'estudi de la història natural de l'EM utilitzant seqüències ponderades en T1 després de l'administració de Gd, també demostra que l'activitat i progressió de la malaltia existeix en fases d'estabilitat clínica, i la capacitat de la RM per detectar lesions actives és més gran que l'índex de recurrències clíniques. El tractament amb altes dosis d'esteroides intravenosos produeix una gairebé immediata resolució o marcada disminució de totes les lesions actives, tot i que aquest efecte és transitori, ja que, en exàmens consecutius, el realç de les lesions pot reaparèixer al cap de pocs dies, i es detecten més noves lesions durant el primer mes (Zivadinov et al. 2008). També s'ha observat una significativa disminució en el nombre de lesions amb activitat inflamatòria en pacients sota TME (Tur et al. 2018).

TÈCNIQUES NO CONVENCIONALS

En els últims anys s'ha realitzat un gran esforç en el desenvolupament i aplicació de noves tècniques de RM que permetin detectar de forma específica, senzilla i reproduïble les lesions macro o microscòpiques el substrat patològic es correlacioni millor amb el grau de discapacitat clínica, com la desmielinització greu i la destrucció axonal, i identificar canvis en l'activació cortical atribuïbles a fenòmens de plasticitat cerebral (Enzinger et a al 2015, Oh et al. 2019). Entre aquestes tècniques, que tant poden aplicar-se en l'estudi del parènquima cerebral com en la medul·la espinal, s'inclouen l'espectroscòpia de protó, la transferència de magnetització, la difusió per RM i la RM funcional.

Aquestes tècniques no convencionals ofereixen una sèrie d'avantatges respecte a les tècniques de RM convencional. En primer lloc, ofereixen informació quantitativa i més específica dels canvis patològics que esdevenen tant en la substància blanca d'aparença normal com en la substància grisa, i permeten, a més, realitzar anàlisis globals i regionals de l'SNC. No obstant això, presenten una sèrie de desavantatges enfront de les tècniques convencionals: la seva estandardització i optimització és complexa, falten valors normatius de referència, la seva anàlisi és dificultós i consumeix temps, i hi ha una excessiva variabilitat entre diferents observadors i centres. Això fa que aquestes tècniques no hagin demostrat valor en el diagnòstic i seguiment individualitzat de la malaltia.

11. Valor pronòstic de l'RM en el diagnòstic inicial de la malaltia

El paper de l'RM per predir el curs de la malaltia ha estat ben establert (Rotstein, Montalban 2019; Bose, Freedman. 2020). Diferents estudis han demostrat que un elevat nombre de lesions desmielinitzants cerebrals a l'inici de la malaltia contribueix a predir la discapacitat neurològica a mig i llarg termini (Fisniku et al. 2008; Tintoré et al. 2015). També la topografia lesional és rellevant per predir el pronòstic i així, la presència de lesions desmielinitzants infratentoriales, especialment si afecten el tronc encefàlic, i en la medul·la espinal (especialment si són asimptomàtiques) són predictors independents de progressió de la discapacitat (Tintoré et al 2010; Arrambide et al. 2018; Brownlee et al. 2017; Dekker et al. 2019).

L'RM també contribueix a identificar els pacients amb risc de desenvolupar un curs agressiu de la malaltia o de progressió primerenca a una forma secundària progressiva (SP). Així, la

presència de més de 20 lesions desmielinitzants en T2 i més de 2 lesions amb realç de Gd en pacients amb un SNA permet identificar els pacients amb risc de desenvolupar una forma agressiva de la malaltia (EDSS ≥6.0 als 10 anys) (Tintoré et al. 2019). Així mateix, la presència d'almenys dues lesions amb realç de Gd i d'almenys una lesió a la medul·la espinal en els estudis inicials de RM prediuen el risc d'evolució a una forma SP 15 anys després d'un SNA, d'igual manera que la detecció de lesions desmielinitzants noves al tronc encefàlic i en la medul·la espinal un i tres anys després de l'inici dels símptomes (Brownlee et al. 2019). També han demostrat valor pronòstic en pacients amb SNA, la presència de lesions infratentoriales i en la substància blanca profunda a l'inici de la malaltia i un any més tard (Chung et al. 2020).

La presència i nombre de lesions intracorticales també s'associa amb un major risc de conversió a formes SP d'EM (Scalfari et al. 2018), si bé en la pràctica clínica, i malgrat utilitzar seqüències especialment sensibles com les DIR, no és fàcil detectar aquestes lesions de forma robusta.
Finalment, en subjectes diagnosticats d'una síndrome radiològic aïllat, la presència de lesions medul·lars contribueix a predir el risc de desenvolupar un SNA (Okuda et al. 2011; Okuda et al. 2014).

Totes aquestes dades subratllen la importància d'analitzar el nombre i topografia de les lesions desmielinitzants en les primeres fases de la malaltia, i el valor de la RM de la medul·la espinal a més de la cerebral, no només amb fins de diagnòstic sinó també per predir la progressió de la discapacitat i la conversió a formes SP (Taula 5).

Encara que, l'avaluació de les mesures d'atròfia de el cervell i la medul·la espinal també s'ha proposat com a marcadors pronòstics, la seva implementació i valor a la pràctica clínica encara està limitada per diferents factors i, per tant, no es poden encara recomanar per predir el pronòstic de la malaltia de forma individual.

Taula 5. Recomanacions per a l'ús de l'RM cerebral i medul·lar per predir el pronòstic de l'EM

- Es recomana a realitzar RM cerebral i de la medul·la espinal a l'inici de la malaltia
- Els estudis han de realitzar-se utilitzant protocols tècnics estandarditzats
- Mesures recomanades (estudis basals i de seguiment):
  - Cervell: número total de lesions T2, número de lesions amb realç de gadolini, distribució de les lesions (afecció de fossa posterior, substància gris cortical, substància blanca profunda), lesions noves en T2 infratentorials (seguiment)
  - Medul·la espinal: presència de lesions en T2 i amb realç de gadolini, lesions noves en T2 (seguiment)
- No es recomana utilitzar mesures d'atròfia (cerebral o medul·lar) per predir el pronòstic de la malaltia

12. RM en la valoració de l'activitat de l'EM

Diferents guies recomanen l'obtenció d'estudis anuals de RM cerebral en pacients que reben TME, tant per valorar i predir la seva eficàcia, com per detectar complicacions derivades de la seva administració (Wattjes et al. 2015). No obstant això, es poden considerar intervals més llargs en pacients clínicament estables després dels primers anys d'inici del tractament, particularment si no es requereixen RMs de seguretat com passa amb els tractaments injectables de moderada eficàcia. En diferents guies, es recomana l'ús de Gd per l'avaluació de l'activitat de la malaltia, en particular per a l'avaluació i predicció de l'eficàcia dels TME. Donada l'evidència sobre el dipòsit de Gd en estructures de substància grisa subcortical, les indicacions d'ús de MCG en la pràctica clínica per valora activitat de la malaltia, són bastant limitades, i la política de restringir l'ús de MCG en pacients amb EM a el context del procés de monitorització de l'eficàcia dels TMS és raonable. Les lesions actives en T2 (noves / augmentades) poden reemplaçar les lesions que realcen amb el Gd en moltes situacions clíniques, almenys quan l'interval de temps entre les dues RM sigui relativament curt (aproximadament 12 mesos). La recomanació per a l'ús de Gd, per tant, és opcional i es limita a aquelles indicacions en què la detecció de lesions amb realç de Gd aporti un valor afegit a l'ús del pacient. A la taula 4 s'inclouen les recomanacions per a l'ús de MCG en el diagnòstic i seguiment de l'EM.

Taula 4. Indicacions de l'ús de seqüencies ponderades en T1 amb gadolini en el diagnòstic i seguiment de l'Esclerosi Múltiple

Diagnòstic i pronòstic	**Es recomana l'ús de gadolini:** ▪ Per demostrar disseminació en temps (criteris diagnòstics de McDonald 2017) ▪ Per contribuir al diagnòstic diferencial (basat en el patró de realç) ▪ Per predir la progressió de la discapacitat. ▪ Per fenotipar pacients amb formes progressives (actius / inactius), quan no es disposi d'una RM recent (un any)
Seguiment	**Es recomana l'ús de gadolini:** ▪ Primer seguiment anual després de l'inici del tractament: útil per predir la resposta, particularment en pacients tractats amb fàrmacs de moderada eficàcia (si no s'ha realitzat una RM als 3-6 mesos després d'iniciar el tractament) ▪ Per confirmar sospita clínica d'activitat recent de la malaltia (la RM s'ha de realitzar el més aviat possible i abans del tractament amb esteroides). ▪ Per detectar activitat de la malaltia en pacients sense una RM cerebral recent (menys d'un any) o en pacients amb elevat volum lesional ▪ Per detectar activitat recent de la malaltia si es precisa per iniciar un tractament modificador de la malaltia **No es recomana l'ús de gadolini (la detecció d'activitat radiològica es basa en la detecció de lesions actives en T2):** ▪ En cas d'estudis rutinaris de seguiment en pacients clínicament estables ▪ En estudis de despistatje de leucoencefalopatia multifocal progressiva

L'avaluació d'activitat de la malaltia basada en la detecció de lesions actives en T2 es veu afectada per una sensibilitat subòptima i per una excessiva variabilitat interobservador (Erbayat Altay et al. 2013), el que és especialment freqüent quan aquestes lesions són de mida petita i en pacients amb un volum de lesió en T2 elevat. Les tècniques de corregistre i sostracció entre les seqüències ponderades en T2 obtingudes en dos temps, poden minimitzar aquesta limitació (Figura 16) (Moraal et l. 2010; Cabezas et al.2016; Salem et al. 2017; Eichinger et al. 2019) . Dades recents han demostrat que aquestes tècniques són robustes, i precises, i incrementen la sensibilitat en la detecció de lesions actives en T2 en comparació amb el simple anàlisi visual, fet que dóna suport al seu ús en l'avaluació de la presència d'activitat, si bé encara no estan prou disponibles i validades per al seu ús en la pràctica clínica.

La rellevància de lesions actives en T2 a la medul·la espinal com a marcador d'eficàcia dels TME no ha estat prou estudiada, per la qual cosa no es recomana en l'actualitat obtenir RM de la medul·la espinal en el seguiment rutinari de l'EM. Dades recents indiquen, però, que, en pacients clínicament estables, es detecten lesions actives en T2 a la medul·la espinal no associades a lesions actives en T2 cerebrals, en aproximadament el 10% dels pacients amb formes RR d'EM, el que indica que en una proporció petita però significativa de pacients amb activitat subclínica, no es detecten si únicament es realitzen estudis de RM cerebral en el seu seguiment (Zecca et al. 2016). Això ha creat un cert debat sobre si incloure o no la RM medul·lar a més de la cerebral en el seguiment rutinari de pacients amb EM que reben TME (Sastre-Garriga 2018). Amb les evidències actuals i la dificultat que hi ha en la detecció visual de lesions actives en T2 a la medul·la espinal que porten amb freqüència a la detecció de falsos positius / negatius, i l'increment en el temps d'adquisició i de cost derivat d'això, fa que encara no es pugui recomanar la RM de la medul·la espinal per avaluar l'activitat de la malaltia i monitoritzar l'eficàcia dels TME en la pràctica clínica (Ciccarelli et al. 2019). No obstant això, la RM de la medul·la espinal pot ser útil en certes situacions clíniques, com es detalla a la Taula 5.

Taula 5. Indicacions d'RM medul·lar en al diagnòstic, pronòstic i seguiment de l'EM

Situació clínica	Indicacions i objectiu
Diagnòstic	▪ SNA: establir criteris diagnòstics (McDonald 2017) ▪ SNA: diagnòstic diferencial en cas de troballes no concloents en la RM cerebral ▪ EM primària progressiva: establir criteris diagnòstics (McDonald 2017) ▪ Exclusió de diagnòstics alternatius com a causa dels símptomes
Pronòstic	▪ RIS: predicció conversió a SNA o EM ▪ SNA/EM primerenca: predicció progressió discapacitat i conversió a EMSP
Seguiment*	▪ Pacients amb fenotip medul·lar (sense o con escasses lesions en la RM cerebral) ▪ Pacients amb activitat/progressió clínica de la malaltia no explicables per les troballes de la RM cerebral ▪ Pacients amb brots d'origen medul·lar (si la detecció d'activitat pot modificar el maneig terapèutic) ▪ Brot medul·lar atípic (descartar comorbilitat)

* Tot pacient diagnosticat d'EM hauria de tenir una RM medul·lar completa que pugui utilitzar-se de referència en cas que es consideri necessari realitzar una nova RM medul·lar en el seguiment

SNA=síndrome neurològic aïllat, EM=esclerosi múltiple, RIS=síndrome radiològic aïllat, EMSP= EM secundària progressiva

13. RM en la predicció de la resposta al tractament

El pronòstic de la resposta al tractament individual a llarg termini amb TME és un desafiament important en l'EM, particularment en pacients que reben tractaments de moderada eficàcia, ja que la detecció primerenca d'aquells amb un alt risc de tenir una resposta subòptima permetrà una escalada ràpida a fàrmacs de major eficàcia.

Les diferents escales i models que s'han proposat en els últims anys per predir la resposta als TME es basen principalment en mesures clíniques i de RM recollides durant el primer any després de l'inici aquests tractaments (Sormani et al. 2013; Riu et al. 2017; Riu et al. 2018; Gasperini et al. 2019), tot i que recentment un estudi va demostrar la utilitat de combinar dades demogràfiques, clíniques i radiològiques recollits abans d'iniciar el tractament (edat, sexe, recaigudes prèvies, activitat radiològica) per aconseguir aquest objectiu (Bovis et al. 2019). Aquesta estratègia, que es va basar en dades extretes d'assajos clínics, podria aplicar-se per obtenir models de predicció de resposta per a qualsevol dels TMD existents al mercat.

En totes aquestes escales i models la presència de lesions actives en la RM cerebral, ja sigui a l'inici de l'estudi o durant els primers anys després de l'inici del tractament, s'ha identificat com una de les mesures predictives de resposta més rellevants, de manera que resulta essencial realitzar una avaluació precisa d'aquestes lesions.

En l'avaluació de l'activitat radiològica de la malaltia durant el seguiment a curt termini després de l'inici del tractament (un any), es recomana comparar la RM amb una anterior obtinguda de tres a sis mesos després de l'inici del tractament (RM de referència) . Aquesta estratègia evitarà la consideració de les lesions actives que es desenvolupen dins de les primeres setmanes / mesos després de l'inici del tractament, fenomen que no ha d'estar relacionat amb el fracàs de la mateixa, sinó simplement amb el temps que requereixen aquests tractaments per a ser efectius . Es recomana especialment obtenir aquesta RM de referència als sis mesos, quan s'utilitzin fàrmacs que requereixin, segons el seu mecanisme d'acció, períodes més llargs per ser efectius, i en pacients amb elevada activitat inflamatòria prèvia a l'inici del tractament, ja que probablement requereixin més temps per a la seva resolució. Les seqüències T1 amb Gd segueixen sent recomanables per detectar activitat recent de la malaltia abans de l'inici o canvi de TME. No obstant això, en les RMs de referència (obtingudes 3-6 mesos després de l'inici del tractament) no es fa necessari utilitzar Gd. Si no s'ha obtingut aquesta RM de referència, si és recomanable l'obtenció de seqüències T1 amb Gd en el primer estudi anual després iniciat un TME, ja que la presència de lesions actives en T2 no ha d'indicar un fracàs terapèutic. En pacients que mostren activitat de la malaltia en un examen

de RM de seguiment, no associat amb activitat clínica, podria considerar-se obtenir una RM addicional 6 mesos més tard (sense Gd). De la mateixa manera, en pacients amb sospita d'activitat clínica, no confirmada en una RM cerebral o de la medul·la espinal, també podria considerar-se una nova RM cerebral obtinguda 6 mesos més tard, ja que, en aquestes situacions, la identificació d'activitat (clínica o radiològica) durant aquest curt període podria identificar millor els pacients amb una resposta subòptima (Sormani MP, De Stefano N. 2013). En aquests casos la detecció d'activitat es pot basar exclusivament en la detecció de lesions actives en T2.

14. Protocols d'RM en el diagnòstic de l'Esclerosi Múltiple

PROTOCOL D'ESTUDI CEREBRAL

Diferents guies publicades en els últims anys (Rovira et al. 2015; Wattjes et al. 2015; Yamout et al. 2015; Traboulsee et al. 2016; Vagberg et al. 2017;) recomanen en els estudis de RM amb objectiu diagnòstic, l'ús de seqüències en eco d'espín (ES) ràpides ponderades en T2 d'eco llarg o de doble ressò obtingudes en el pla transversal, seqüències ponderades en T2-FLAIR (fluid attenuated inversió recovery) obtingudes en els plànols sagital i transversal, i seqüències ponderades en T1 ES després de l'administració de Gd en el pla transversal, utilitzant equips de 1,5 o 3 T i talls contigus de 3 mm de gruix. Aquest protocol és en general ben acceptat i utilitzat en la pràctica clínica. En els últims anys, no han aparegut evidències que justifiquin canvis substancials en aquest protocol, amb l'excepció de recomanar tècniques d'adquisició 3D, particularment en l'adquisició de les seqüències T2-FLAIR i T1 (Hu et al. 2019) (Taula 6, figura 23).

Taula 6. Protocol recomanat d'RM cerebral en el diagnòstic i seguiment

	Diagnòstic	Seguiment	Seguretat (5)
Axial T2 (T/F) SE (1)	Recomanat	Recomanat (4)	Recomanat (4)
Axial T2-FLAIR (2,3)	Recomanat	Recomanat	Recomanat
Sagital T2-FLAIR2,3	Recomanat	Recomanat	Opcional
Axial T1-post contrast (2,4)	Recomanat	Opcional	Opcional
DIR	Opcional	Opcional	Opcional
DWI	Opcional	Opcional	Recomanat
T1-pre contrast (2)	Opcional	Opcional	Opcional
Axial i coronal T2 amb SG del nervi òptic	Opcional (6)	No	No
Axial i coronal T1 amb SG post contrast del nervi òptic	Optional (6)	No	No

Resolució espacial per a adquisicions 2D: talls contigus de 3mm de grandària (vòxels de 3x1x1 mm).
Resolució espacial per a adquisicions 3D: vòxels isotròpics (1 x 1 x 1mm).

(1) Seqüències de doble eco (densitat protònica i T2) és una alternativa a seqüencies T2 d'eco únic
(2) Preferentment amb adquisicions 3D amb posterior reconstrucció multiplanar
(3) Dosis de 0.1 mmol/kg pes corporal, utilitzant exclusivament agents d'estructura macrocíclica. Retard mínim de 5 minuts, idealment 10 minuts.
(4) Pot considerar-se opcional si es disposa de seqüencies 3D FLAIR d'alta qualitat
(5) Seguretat es refereix a estudis de despistatje de LMP en pacients de risc

(6) Veure indicacions taula 3

(T/F) SE=turbo/fast spin echo, FLAIR= fluid attenuated inversion recovery, DIR=double inversion recovery, DWI=diffusion weighted imaging, EM=esclerosi múltiple, SG=supressió grassa

L'adquisició 3D T2-FLAIR pot considerar com la "seqüència central" per al diagnòstic i seguiment de l'EM. No obstant això, en els centres que no puguin adquirir aquesta seqüència amb suficient qualitat, una alternativa acceptable és seguir utilitzant seqüències 2D T2-FLAIR.

Tot i que les RM de 3T proporcionen una major sensibilitat en la detecció de lesions en comparació amb imants de camp inferior, no hi ha evidència que indiqui que els estudis obtinguts amb 3T proporcionin un diagnòstic més d'hora d'EM (Hagens et al. 2018) . L'ús, per tant, d'equips d'1,5T amb adequades prestacions tècniques és, per tant, adequat tant en els estudis diagnòstics com de seguiment.

Clàssicament s'han considerat que les imatges moderadament ponderades en T1 obtingudes amb seqüències 2D obtingudes amb polsos SE amb ressò de gradient (GRE), són les més indicades per a l' identificació de lesions que realcen amb Gd en pacients amb EM (Filippi et al. 2019), en detriment de les imatges fortament ponderades en T1 com són les obtingudes amb seqüències MPRAGE (magnetization Prepared rapid gradient trobo) o PSIR (phase sensitive inversió recovery), pel fet que amb elles la substància blanca normal té una elevada senyal que dificulta la visualització de les lesions amb realç de Gd. No obstant això, un estudi (Crombre et al. 2015) va mostrar una major sensibilitat en la detecció d'aquestes lesions (especialment de mida petita), utilitzant seqüències 3D MPRAGE en comparació amb seqüències 2D GRE, probablement a causa de la major resolució espacial de les primeres hi ha la possibilitat d'obtenir reconstruccions multiplanars quan s'adquireixen amb vòxels isòtrops. A més, les seqüències MPRAGE utilitzen temps d'eco (TE) curts (2,4 ms) que minimitzen els artefactes de susceptibilitat magnètica i els derivats de la pulsació vascular. Un altre estudi ha demostrat que les seqüències 2D GRE tenen una major sensibilitat i conspicuïtat que les seqüències 2D ES en la detecció d'aquestes lesions, probablement a causa de la millor relació senyal / soroll de les seqüències GRE, que a més minimitzen els artefactes de flux vascular i utilitzen temps d'adquisició més curts (Aymerich et al. 2017).

Una alternativa a les seqüències 3D MPRAGE, són les seqüències 3D obtingudes amb polsos ES ràpids, que conservant els avantatges de les primeres pel que fa a la resolució espacial i relació senyal / soroll, aconsegueixen gràcies a que utilitzen temps de repetició (TR) més llargs , un senyal de la substància blanca normal menys híperintensa com la que s'observa amb les seqüències 3D MPRAGE, i per tant una major sensibilitat en la detecció de lesions que realcen amb Gd. Les seqüències 3D TSE, que proporcionen així mateix una millor supressió dels artefactes derivats de la pulsació vascular, en comparació de les seqüències 2D ES (Hodel et al. 2014), requereixen, però, temps d'adquisició relativament llargs amb el que s'augmenta el risc d'artefactes de moviment.

No obstant això, la major sensibilitat de les seqüències 3D / 2D GRE o 3D TSE sobre les seqüències convencionals 2D ES en la detecció de lesions amb realç de Gd, només s'ha demostrat en equips de 3T, i per tant no hi ha dades que avalin les seves avantatges quan s'utilitzen equips d'1,5T. Fins i tot, alguns estudis han demostrat que les seqüències 2D ES, són aparentment més sensibles que les seqüències GRE quan s'obtenen en equips de 1,5T. Així mateix cal tenir en compte, que les seqüències 2D ES, quan s'adquireixen després de l'administració de Gd, són molt vulnerables a artefactes de flux vascular, especialment en la fossa posterior, pel que requereixen l'aplicació d'algoritmes de compensació de flux per minimitzar-(Covington et al. 2017).

L'aplicació de polsos de transferència de magnetització (TM) en l'obtenció de seqüències ponderades en T1 ES amb Gd, produeix una disminució del senyal del teixit cerebral, sense afectar la relaxació longitudinal (T1) induïda pel Gd (Di Perri et al 2009), augmentant per tant la sensibilitat en la detecció de lesions actives (Van Waesberghe et al. 1997; Bastianello et al. 1998; Amaral et al. 2019). No obstant això, la utilització d'aquests polsos té l'inconvenient d'augmentar la intensitat de senyal de les lesions d'EM, tant de les que realcen com de les que no realcen amb Gd, el que fa necessari l'obtenir les seqüències T1 ES amb MT abans i després de la injecció de contrast, i dur a terme una substracció entre elles per evitar

falsos positius, fet que allarga els temps d'adquisició i de postprocés i ho fa difícilment aplicable en la pràctica clínica (Sardanelli et al. 2002; Algin et al. 2010). L'ús de polsos de saturació greix en combinació amb les seqüències 2D ES ponderades en T1 també ha demostrat una major sensibilitat en la detecció de lesions que realcen amb Gd (A el-Saeed et al. 2011). Aquest efecte s'atribueix a la reducció del senyal dels lípids que conté la mielina relativament intacta, a un efecte de TM, així com al fet que s'obtenen imatges amb un major contrast global a causa de la supressió del senyal de el teixit gras subcutani i de la medul·la òssia de la calota cranial. No obstant això, tant l'addició de polsos de MT, com de saturació greix, requereixen TRS més llargs i en conseqüència produeixen un augment en els temps d'adquisició, limitant l'ús d'algoritmes de compensació de flux i dificultant la requerida cobertura cerebral completa amb talls contigus de 3 mm de gruix en temps raonables, pel que la seva utilització no es recomana en la pràctica clínica.

Les recomanacions tècniques per a l'obtenció de seqüències ponderades en T1 després de l'administració de Gd en estudis diagnòstics i de seguiment d'EM es descriuen a la taula 7.

Taula 7. Recomanacions tècniques per a l'ús de seqüencies ponderades en T1 amb gadolini en el diagnòstic i seguiment de l'Esclerosi Múltiple

- Quan s'utilitzin seqüencies 3D, aquestes s'han d'obtenir mitjançant vòxels isotròpics d'1x1 x 1mm, i quan s'utilitzin seqüencies 2D, los vòxels han de ser d'1x1x3mm i sense espaiat entre talls.
- Utilitzar dosis simple de MCG (0.1mmol/kg de pes corporal).
- Han d'obtenir-se amb un retard mínim després de la injecció de gadolini de 5 minuts (idealment 10 minuts). Obtenir les seqüencies T2 y T2-FLAIR durant aquest interval.
- Les seqüencies T1 pre-contrast no son obligatòries, especialment en els estudis de seguiment.
- Es precís obtenir les seqüencies 2D SE després de l'administració de MCG utilitzant algoritmes de compensació de flux vascular.
- En equips de 3T, es recomana l'ús de seqüencies 3D (MPRAGE o TSE), o 2D GRE, en lloc de seqüencies 2D SE.
- No es recomana la utilització de polsos de saturació grassa o de transferència de magnetització en combinació amb seqüències ponderades en T1 SE post-contrast.

Abreviacions: SE: eco de espín; GRE: eco de gradient; MPRAGE: magnetization prepared rapid gradient echo; PSIR: phase sensitive inversion recovery; TSE: eco de espín ràpida; FLAIR: fluid attenuated inversion recovery.

PROTOCOL D'ESTUDI MEDUL·LAR

El paper de la RM medul·lar en el diagnòstic d'EM és indubtable, tal com es reflecteix en els criteris de McDonald 2017 (Thompson et al. 2017). A més, tal com s'ha comentat, la detecció de lesions a la medul·la espinal en les fases inicials de la malaltia, especialment si són asimptomàtiques, també aporta informació pronòstica rellevant.

El protocol recomanat per a l'adquisició d'estudis medul·lars inclou l'obtenció de seqüències de densitat protònica sagital (DP) o d'inversió recuperació amb temps d'inversió curt (STIR), en combinació amb seqüències ponderades en T2 ràpides utilitzant ET moderadament llargs (Rovira et al . 2015). Aquesta recomanació es basa en diferents estudis que demostren una major sensibilitat de les seqüències DP i STIR sobre les seqüències T2 en la detecció de lesions desmielinitzants (Nayak et al. 2014; Riederer et al. 2015; Chong et al. 2016), si bé ambdues seqüències són vulnerables a artefactes, pel que es fa necessari obtenir-les juntament amb les seqüències T2 (Figura 24). L'obtenció de seqüències T1 amb Gd és opcional, seguint les recomanacions establertes per a l'obtenció de seqüències T1 amb Gd sobre l'àrea cerebral. Les seqüències ponderades en T2 en el pla transversal, que es consideren opcionals, milloren la sensibilitat en la detecció de lesions, especialment les de mida petita i localització marginal.

Alguns estudis han demostrat una major sensibilitat de les seqüències PSIR en comparació de les seqüències STIR, DP i T2 en la detecció de lesions medul·lars cervicals, però no de lesions dorsals, pel que el seu ús és opcional en la pràctica clínica (Taula 8, Fig. 26) (Alcaide et al. 2016; Miratzal et al. 2019).

Taula 8. Protocol recomanat de RM medul·lar en el diagnòstic i seguiment

	Diagnòstic	Seguiment (3)
Sagital T2 (T/F) SE	Recomanat	Recomanat
Sagital DP (T/F) SE (1)	Recomanat	Recomanat
Sagital STIR (1)	Recomanat	Recomanat
Sagital T1 (T/F) SE post contrast (2)	Recomanat	Opcional
Axial T2 (T/F) SE	Opcional	Opcional
Axial T1 (T/F) SE post contrast (2)	Opcional	Opcional
Sagital 3D PSIR (4)	Opcional	Opcional

Resolució espacial per a adquisicions 2D: talls contigus de 3mm de grandària (vòxels de 3x1x1 mm).

(1) DP o STIR
(2) Dosis de 0.1 mmol/kg pes corporal, utilitzant exclusivament agents d'estructura macrocíclica. Retard mínim de 5 minuts, idealment 10 minuts. Obtenir-la després l'adquisició de la seqüencia T1 con Gd cerebral
(3) No es recomana obtenir de forma rutinària una RM medul·lar en los estudis de seguiment, amb les excepcions sindicades en la taula 5
(4) només en la medul·la cervical

(T/F) SE=turbo/fast spin echo, DP=densidad protónica, STIR=short tau inversion recovery, PSIR=phase sensitive inversion recovery

Donat el considerable nombre de lesions desmielinitzants que afecten el segment dorsal medul·lar, la RM haurien d'incloure idealment tota la medul·la espinal i no exclusivament el seu segment cervical. Aquesta estratègia requereix, però, llargs temps d'adquisició, ja que, per mantenir una adequada resolució espacial, cal obtenir de forma independent les imatges sagitals del segment cervical i del dorsal. No obstant això, amb el propòsit de disminuir els temps d'exploració sense perdre sensibilitat, i atès que només una minoria de pacients amb EM tenen lesions exclusivament per sota el nivell de T5 (Weier et al. 2012), seria acceptable abastar únicament la meitat superior de la medul·la espinal (C1 a T5), llevat que hi hagi una sospita clínica d'afecció del segment medul·lar inferior, el que es pot aconseguir amb una única adquisició sagital.

ESTUDIS DE SEGUIMENT AMB RM EN EL PROCÉS DIAGNÒSTIC

En els pacients amb un SNA en què la RM inicial cerebral/medul·lar mostrin lesions desmielinitzants, però no disseminades en temps i espai segons els criteris de McDonald 2017 (Thompson et al. 2017), es recomana obtenir una RM cerebral de seguiment, encara en absència de nous símptomes clínics. Tot i que la freqüència de lesions asimptomàtiques en la medul·la espinal en pacients amb un SNA és relativament alta no sembla justificat l'obtenir una RM medul·lar en aquests estudis diagnòstics de seguiment, llevat que es desenvolupin símptomes medul·lars. L'interval entre la RM inicial i el primer control és d'uns 6-12 mesos Aquests intervals de temps també són aplicables per al seguiment de pacients diagnosticats amb una síndrome radiològic aïllat. Aquests estudis de seguiment tenen com a objectiu el detectar noves lesions desmielinitzants, la qual cosa pot realitzar-se exclusivament mitjançant la detecció de lesions actives en T2, no sent per tant obligatori l'obtenir seqüències T1 amb Gd.

PROTOCOL DE RM CEREBRAL I MEDUL·LAR EN EL SEGUIMENT DE L'ESCLEROSI MÚLTIPLE

Els protocols estandarditzats de RM cerebral per valorar activitat inflamatòria clínica, el que és essencial en la valoració i predicció de l'eficàcia dels TME, així com per detectar complicacions derivades dels mateixos, són molt

similars als recomanats amb fins diagnòstics. Un protocol abreujat de RM cerebral amb seqüències 3D T2-FLAIR que inclou reconstruccions multiplanars en els plànols axial i sagital i, en casos seleccionats (Taula 5), seqüències T1 amb Gd generalment es considera suficient en els estudis de seguiment.

Els estudis de seguiment s'han de fer amb una major freqüència en pacients amb risc de desenvolupar una LMP; infecció oportunista que es desenvolupa de forma predominant, però no exclusiva en pacients seropositius a virus JC tractats amb natalizumab durant més de 18-24 mesos, especialment si mostren títols alts o intermedis d'anticossos o si han rebut tractament previ amb immunosupressors (Berger et al . 2017; Ho et al. 2017; Major et al. 2018; Scarpazza et al. 2019; Vukusic et al. 2019). La rellevància clínica de la detecció de LMP per RM en una fase presimptomàtica està ben establerta, ja que això millora la supervivència dels pacients (Dong-Si et al. 2014). Així en pacients de risc de desenvolupar una LMP es recomana realitzar estudis de RM cerebral cada 3-4 mesos si els índexs de virus JC són alts o en pacients que han rebut immunosupressors, o cada 6 mesos si els índexs són intermedis, utilitzant un protocol abreujat que inclou seqüències T2-FLAIR, T2 i DWI (Wattjes et al. 2014; Wattjes et al. 2015; McGuigan et al. 2016). Les imatges potenciades en T1 amb Gd només es recomanen en el cas que s'hagi detectat una lesió sospitosa de LMP en l'examen de despistatge. En aquests casos les seqüències T1 amb Gd pot realitzar-se en la RM de control que és recomanable obtenir 3-4 setmanes més tard amb l'objecte de valorar l'evolució de la lesió sospitosa. Durant aquest interval, i previ a establir o descartar el diagnòstic de LMP, s'ha d'interrompre el tractament i fer una determinació de l'DNA de virus JC en el LCR.

Dades recents mostren que la detecció primerenca de LMP per RM s'associa a lesions de mida petita que sovint no s'acompanyen de determinacions positives de l'ADN de virus JC en el LCR (Wijburg et al. 2019). D'aquesta manera, encara que la demostració de l'ADN de virus JC de l'LCR s'ha considerat necessària per establir el diagnòstic de LMP en pacients asimptomàtics, la seva negativitat no exclou aquest diagnòstic (Berger et al. 2013; Wijburg et al. 2019b). L'evolució de la lesió sospitosa de LMP en la RM de seguiment (les lesions de LMP creixen constantment després de la diagnosi inicial) és essencial per donar suport a aquest diagnòstic, especialment quan els estudis de l'LCR han estat negatius (Scarpazza et al. 2019b).

Recentment, s'ha observat un increment en la concentració de neurofilaments de cadena lleugera (NFL) en el desenvolupament d'una LMP, de manera que aquest biomarcador podria utilitzar al costat de la RM en el cribratge d'aquesta complicació (Loonstra et al. 2019; Dalla Costa et al. 2019).

En pacients amb risc de desenvolupar una LMP i que interrompen el tractament es requereix continuar amb les RM de seguiment fins a 12 mesos després de la interrupció, ja que el risc de desenvolupar una LMP segueix sent rellevant durant aquest període.

Tot i que la LMP ha estat descrita com un esdeveniment advers en associació amb nombroses teràpies per a l'EM diferents al natalizumab, com dimetilfumarat, fingolimod, alemtuzumab, rituximab i ocrelizumab, no es considera necessari realitzar RM cerebrals de despistatge en pacients amb EM que rebin aquests TME.

15. Conclusions

Aquestes guies sobre l'ús de la RM cerebral i medul·lar en el diagnòstic, pronòstic i seguiment de l'EM pretenen optimitzar l'ús i interpretació d'aquesta tècnica en la pràctica clínica. En comparació amb altres guies publicades, aquestes intenten simplificar els protocols de RM, determinar les indicacions de la RM medul·lar en el seguiment de la malaltia, i establir estratègies que minimitzin l'ús de MCG especialment en els estudis de seguiment, a causa de la preocupació generada pel dipòsit de Gd en diferents estructures de l'SNC després de la seva administració repetida.

L'optimització i estandardització dels protocols tècnics és crucial per aconseguir la màxima sensibilitat de la RM en la detecció de lesions desmielinitzants utilitzant temps d'estudi raonables, i per facilitar l'anàlisi comparativa en estudis de seguiment.

Finalment, malgrat els avenços que s'han produït en els darrers anys en el desenvolupament d'eines que permeten detectar de forma automàtica i precisa les lesions desmielinitzants, la qual cosa és de gran rellevància en la valoració de l'activitat de la malaltia, i obtenir mesures quantitatives que analitzen la presència i progressió de l'atròfia cerebral i medul·lar com a marcadors del seu component neurodegeneratiu, aquestes encara no estan completament validades. L'estandardització i implementació d'aquestes eines representen un dels nostres majors desafiaments en el futur pròxim.

Figures

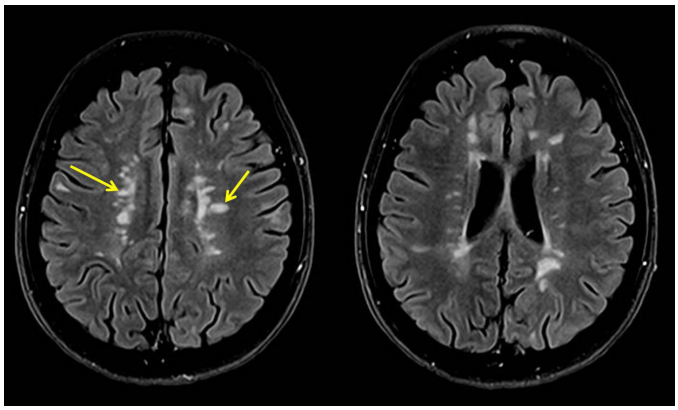


Figura 1.
Imatges transversals T2-FLAIR en un pacient amb esclerosi múltiple. S'observen lesions de característiques desmielinitzants hiperintenses en situació periventricular, algunes de morfologia ovoide (fletxes), amb el seu eix major perpendicular a les parets ventriculars.

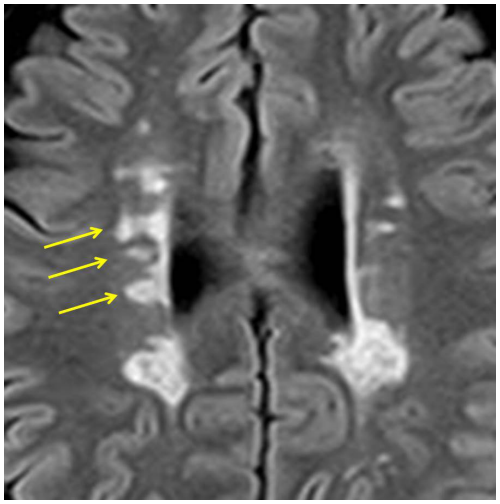


Figura 2.
Imatge transversal T2-FLAIR en pacient amb esclerosi múltiple. Cal observar la confluència lesional en la substància blanca periventricular dels hemisferis cerebrals, que conformen el típic marge extern en serra (fletxes).

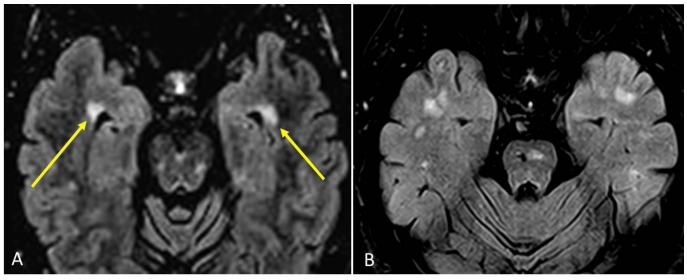


Figura 3.
Imatges transversals T2-FLAIR obtingudes en un pacient amb esclerosi múltiple (esquerra) i en un pacient amb malaltia de CADASIL (dreta), que mostren lesions en la substància blanca del pol anterior dels lòbuls temporals. Cal observar com les lesions té una localització periventricular en l'esclerosi múltiple (fletxes) i subcortical en el pacient amb CADASIL.

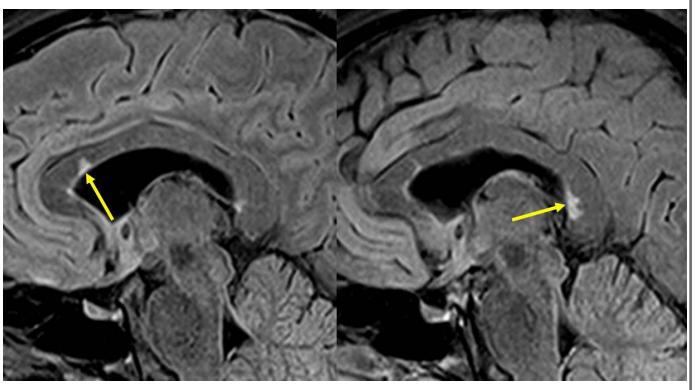


Figura 4.
Imatges sagitals T2-FLAIR obtingudes en un pacient amb esclerosi múltiple. Cal observar la típica localització de les lesions desmielinitzants al marge inferior de el cos callós.

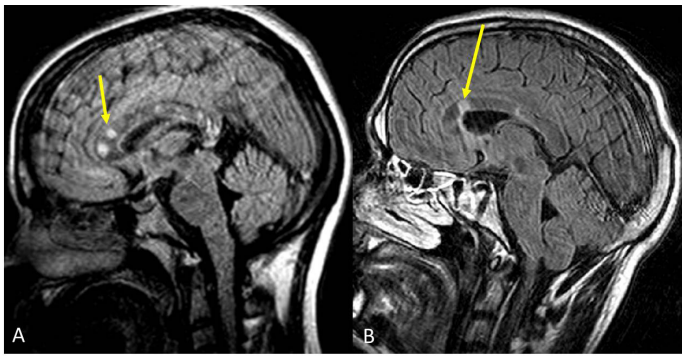


Figura 5.
Imatges sagitals T2- FLAIR obtingudes en un pacient amb síndrome de Susac (esquerra) i en un pacient amb malaltia de CADASIL (dreta). Cal observar com les lesions afecten la regió central de el cos callós en la síndrome de Susac (fletxes) i el seu gruix complet en la malaltia de CADASIL (fletxes).

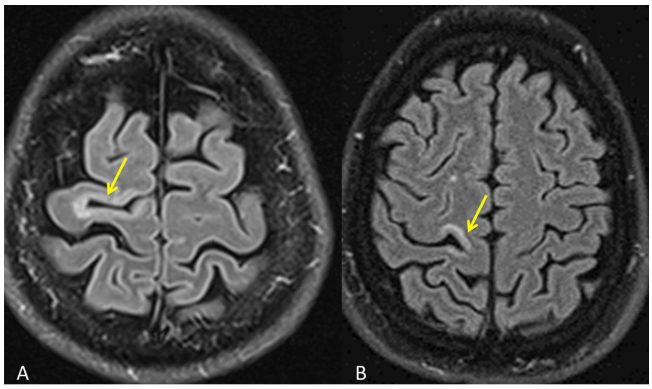


Figura 6.
Imatges transversals T2-FLAIR en dos pacients amb esclerosi múltiple. S'observa una lesió cortical prefrontal dreta (fletxa a A), i una lesió juxtacortical perirolàndica dreta (fletxa a B).

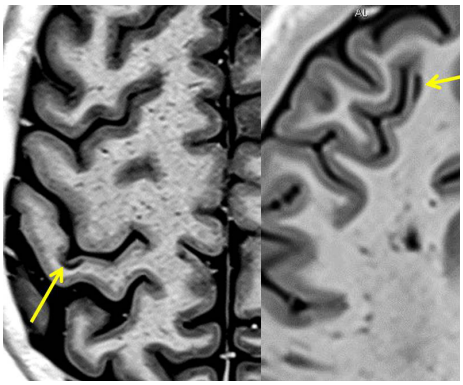


Figura 7.
Imatges transversals PSIR (phase sensitive inversion recovery) en un pacient amb esclerosi múltiple. Cal observar l'excel·lent contrast entre substància blanca i grisa i la presència de lesions cortico-juxtacorticals (fletxes).

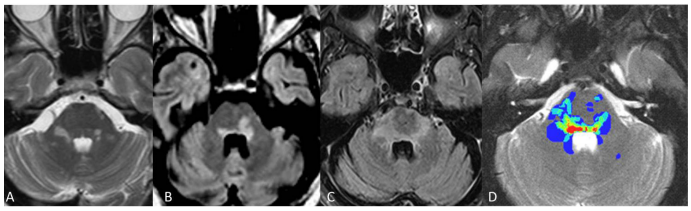


Figura 8.
Topografia de les lesions desmielinitzants en el tronc cerebral en diferents pacients amb esclerosi múltiple (A, B, C). Les lesions afecten predominantment la perifèria de la protuberància respectant la seva regió central. Mapa de probabilitat de lesió obtingut a partir de múltiples pacients amb esclerosi múltiple en una fase inicial de la malaltia que demostra les àrees més freqüentment afectes (D).

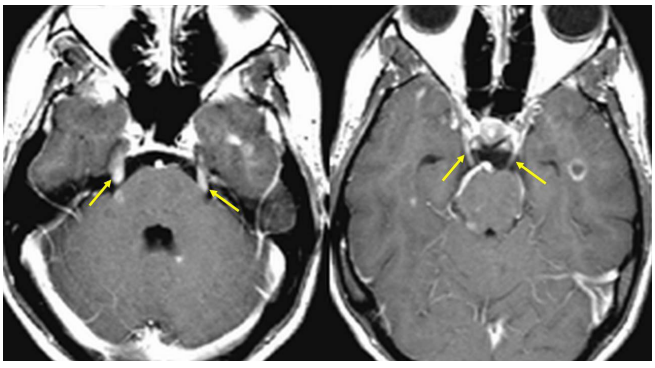


Figura 9.
Imatges transversals T1 després de l'administració de gadolini en pacient amb EM. Cal observar l'engrossiment i realç del trajecte cisternal de tots dos nervis trigèmins (fletxes gruixudes en imatge esquerra) i de tots dos nervis oculomotors (fletxes en imatge dreta).

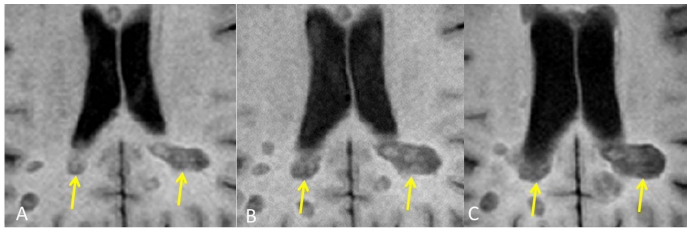


Figura 10.
Lesions d'expansió lenta (Sels; slowly expanding lesions). Estudi seriat de RM obtinguts de forma basal (A), i dos (B) i 4 anys més tard (imatges T1) en un pacient diagnosticat d'esclerosi múltiple. Algunes de les lesions hipointenses augmenten de mida i hiposeyal (fletxes) a mesura que progressa la malaltia troballa que probablement reflecteix una inflamació crònica persistent i una progressiva destrucció tissular.

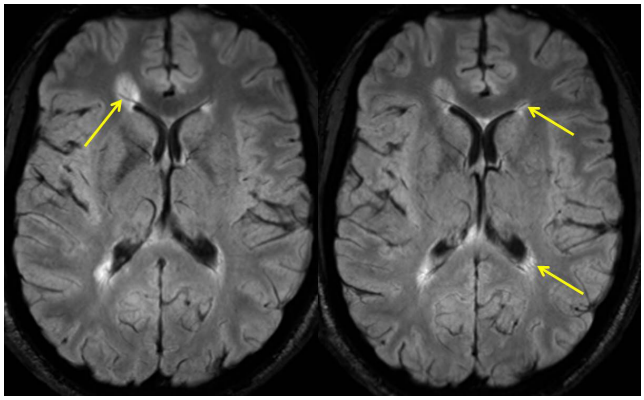


Figura 11.
Imatges transversals T2-FLAIR * (combinació d'imatges T2-FLAIR i de susceptibilitat magnètica). S'observa el signe de la vena central a diferents plaques desmielinitzants periventriculars (fletxes).

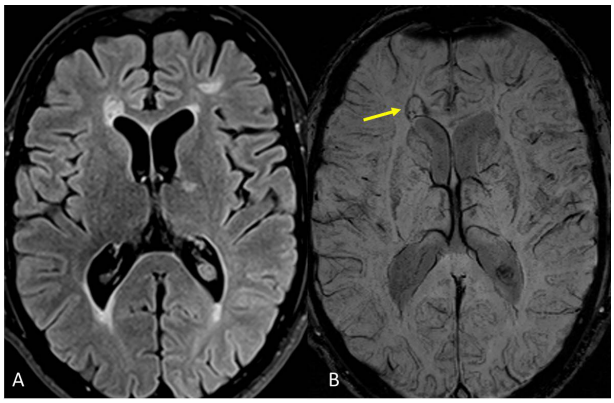


Figura 12.
Imatges transversals T2-FLAIR (A) i susceptibilitat magnètica (B). S'observa un halo hipointens a la imatge de susceptibilitat (fletxa a B), que probablement reflecteix dipòsits de ferro a la perifèria d'una lesió desmielinitzant crònica.

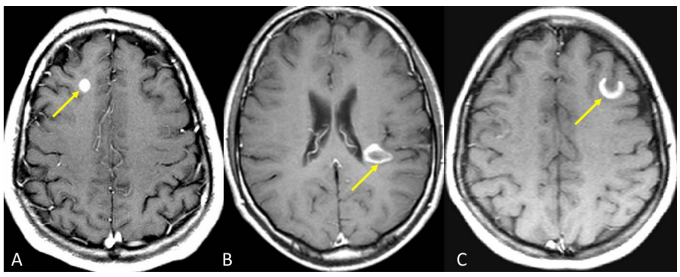


Figura 13.
Imatges en T1 després de l'administració de contrast en tres pacients que mostren lesions amb activitat inflamatòria. Notin-se els diferents tipus de realç amb el gadolini: nodular (A); en anell (B); i en anell incomplet (C). Cal notar com el marge obert d'aquesta última lesió mira cap a la substància grisa cortical.

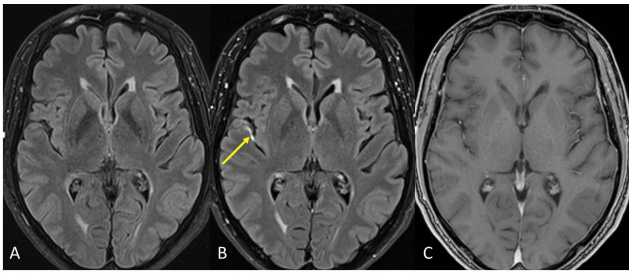


Figura 14.
RM en pacient afecte d'esclerosi múltiple. Imatges transversals T2-FLAIR sense (A) i després de l'administració de gadolini (B), i T1 després de l'administració de gadolini. Observi la presència d'un realç lineal leptomeníngeo a l'ínsula dreta, únicament visible en la imatge T2-FLAIR amb gadolini (fletxa a B).

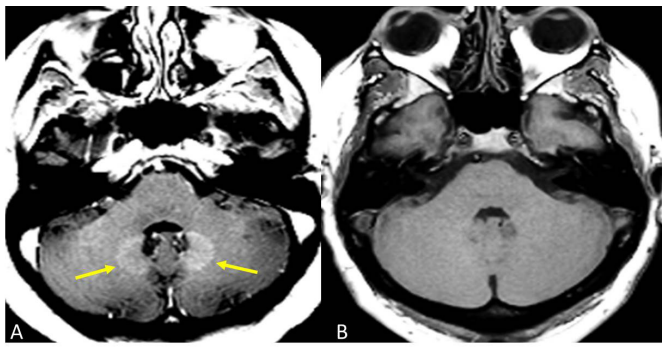


Figura 15.
Efecte de la injecció de diverses dosis d'agents de contrast que contenen gadolini sobre el senyal en T1 dels nuclis dentats. Cal observar la hipersenyal en seqüències T1 dels nuclis dentats en un pacient que ha rebut 8 dosi de contrast d'estructura lineal (fletxes a A). Per contra, no s'observa aquesta hipersenyal en un subjecte que ha rebut les mateixes dosis, però d'un contrast d'estructura macrocíclica.

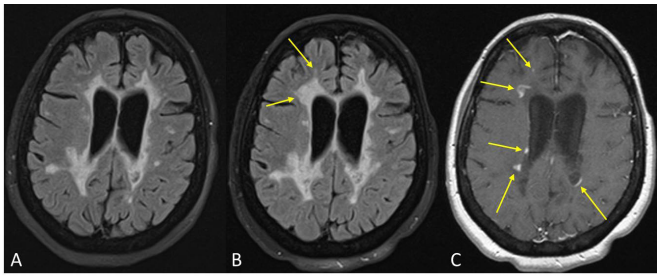


Figura 16.
Detecció de lesions actives. RM cerebral inicial (A) i obtinguda un any més tard (B) (imatges T2-FLAIR). La presència de lesions amb un patró confluent dificulta la detecció de lesions noves en les imatges T2. L'obtenció de seqüències T1 després de l'administració de contrast permet detectar 05:00 lesions actives (fletxes en C), de les quals únicament dos s'identificaven com a noves en T2 (fletxes a B).

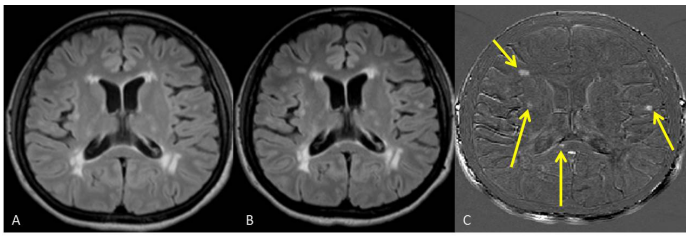


Figura 17.
Detecció automàtica de lesions noves en T2. RM cerebral inicial (A) i obtinguda un any més tard (B) (imatges 3D T2-FLAIR). El coregistre i substracció de les dues imatges (C) mostra quatre lesions noves, que es confirmen visualment en la imatge B.

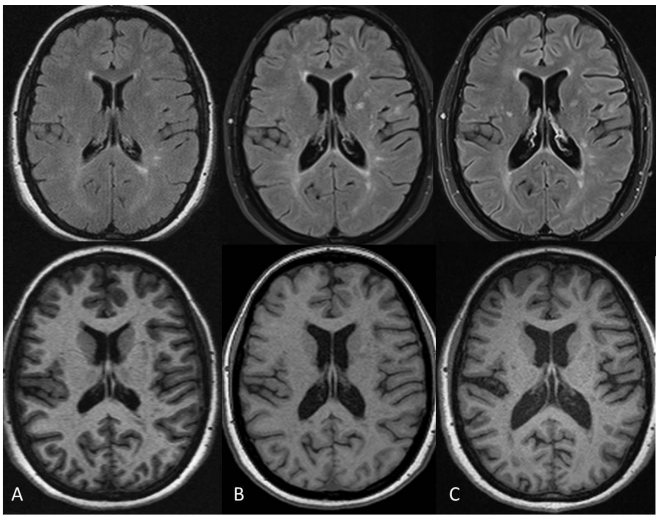


Figura 18.
Imatges T2-FLAIR (fila superior) i T1 (fila inferior). Estudis obtinguts amb periodicitat biennal (A, B i C) en pacient diagnosticat d'esclerosi múltiple. Cal observar la progressió en el volum lesional en T2 i en el grau d'atròfia cerebral (augment de la mida ventricular).

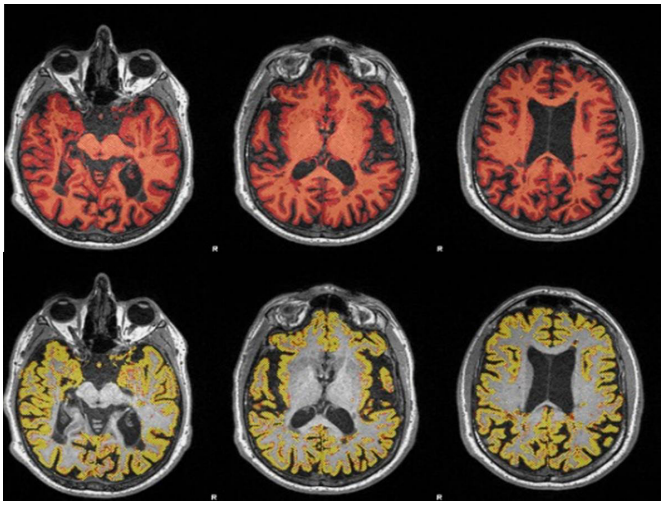


Figura 19.
Exemple de segmentació per al càlcul de volum cerebral global (A), i de la substància grisa cortical (B), a partir d'imatges T1 obtingudes amb una seqüència 3D.

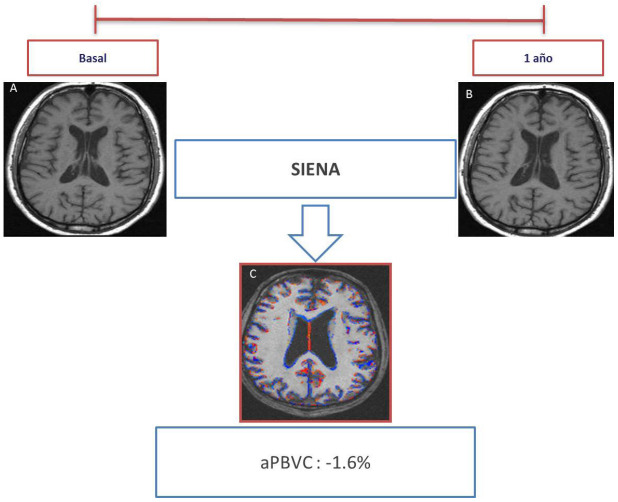


Figura 20.
Exemple d'anàlisi de canvis en el volum cerebral utilitzant el programa SIENA. El programa fa un coregistre de dues RM obtingudes en temps diferents (A, B), calculant el percentatge de canvi de volum cerebral entre totes dues. El valor obtingut es normalitza en funció de l'interval en l'obtenció de les dues RMs per finalment donar un valor anualitzat del canvi de volum cerebral global. Els vòxels acolorits a la imatge coregistrada (C) identifiquen on s'han produït canvis en el volum cerebral (el blau representa la contracció i el vermell representa l'expansió).
SIENA: Structural Image Evaluation using Normalisation of Atrophy; aPBVC: percentatge anualitzat de canvis de volum cerebral.

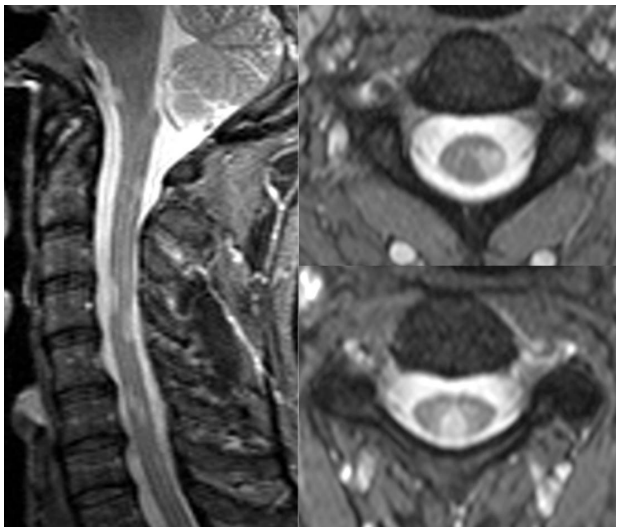


Figura 21.
RM cervical en pacient afecte d'esclerosi múltiple (imatge STIR obtinguda en el pla sagital i imatges T2 obtingudes en el pla transversal). A la imatge sagital s'observen múltiples lesions desmielinitzants amb una extensió crani-cabal que no supera els dos cossos vertebrals i sense característiques expansives. Les lesions típicament afecten els cordons posteriors i laterals en les imatges en el pla transversal.

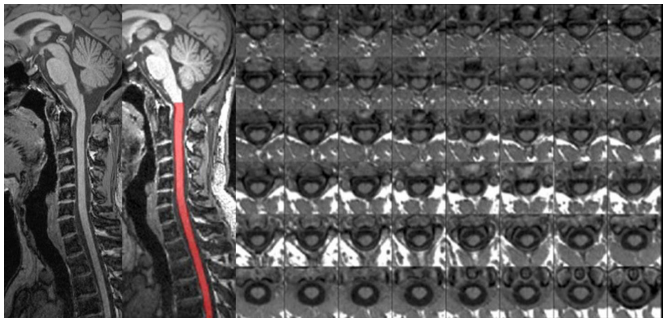


Figura 22.
Exemple de segmentació automàtica mitjançant el programa "Spinal Cord Toolbox" que permet el càlcul de l'àrea transversal de la medul·la cervical a partir d'una seqüència 3D T1 sagital.

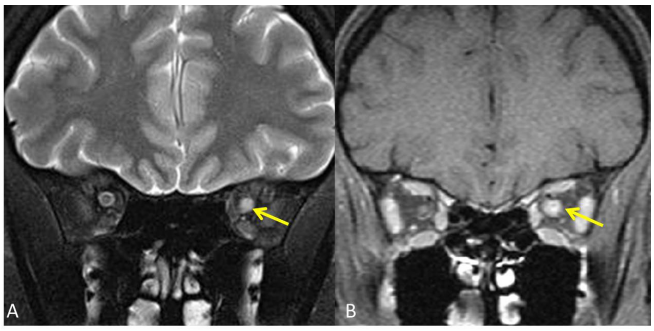


Figura 23.
RM de el nervi òptic en la fase aguda d'una neuritis òptica esquerra. Les imatges coronals en T2 (A) i T1 amb contrast (B) obtingudes amb saturació greix detecten l'engrossiment del nervi òptic i el seu realç indicant inflamació i desmielinització de la mateixa (fletxes).

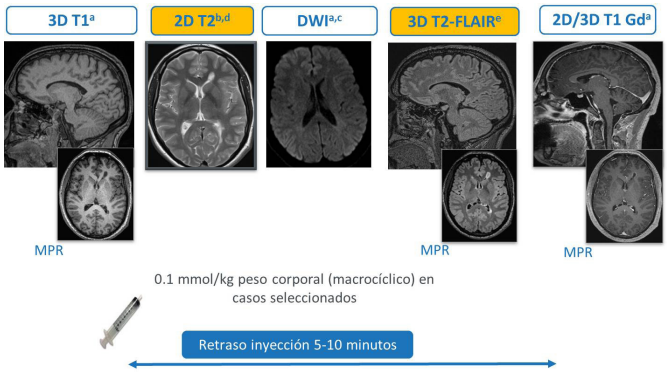


Figura 24.
Protocol bàsic de RM cerebral en el diagnòstic i seguiment de l'esclerosi múltiple.
Resolució espacial: seqüències 3D 1x1x1mm (reconstrucció multiplanar 3mm); Seqüències 2D: 1x1x3mm

a. Seqüències opcionals
b. Amb ressò únic o doble. Si es disposa de seqüències 3D T2-FLAIR d'alta qualitat pot obviar aquesta seqüència.
c. Per diagnòstic diferencial
d. Si es disposa de seqüències 3D T2-FLAIR d'alta qualitat, poden obviar les seqüències T2 en els estudis de seguiment.

i Seqüències 2D T2-FLAIR transversals són una alternativa, si les seqüències 3D T2-FLAIR no estan disponibles o no són de prou qualitat.
FLAIR = fluid attenuated inversion recovery; DWI = diffusion Weighted imaging; Gd = gadolini; MPR = reconstrucció multiplanar.

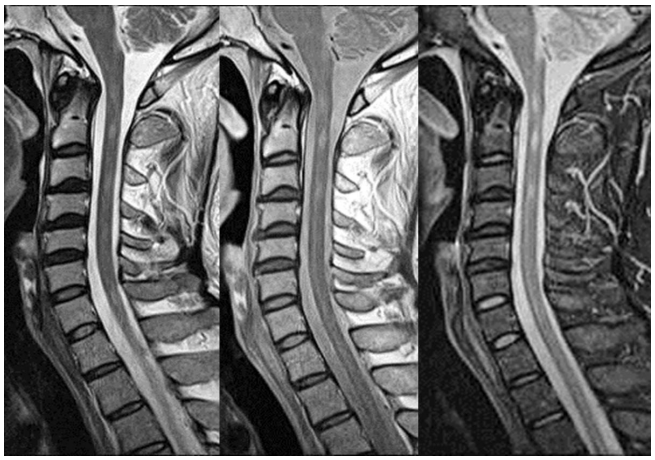


Figura 25.
RM de medul·la cervical en pacient amb esclerosi múltiple. Observi la presència de lesions desmielinitzants en el segment proximal de la medul·la cervical en imatges T2 (A), densitat protònica (B) i STIR (C). Les lesions (fletxes en C) són mes conspícues en les imatges STIR i densitat protònica, que a la imatge T2.

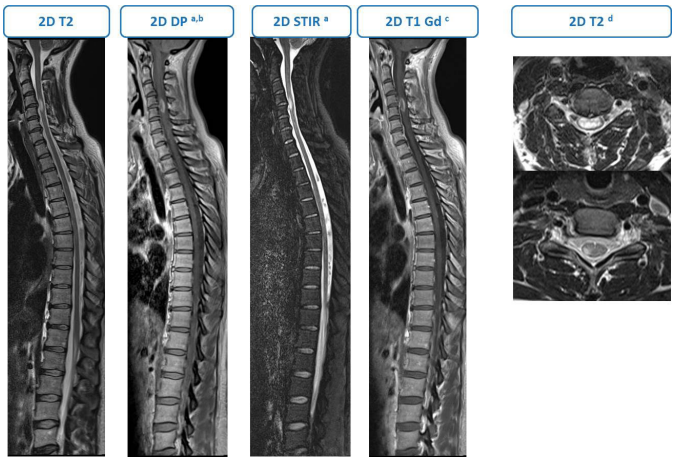


Figura 26. Protocol bàsic de RM medul·lar en el diagnòstic i seguiment de l'esclerosi múltiple. Resolució espacial: 1x1x3mm

a. Una d'aquestes dues seqüències sempre han de complementar la seqüència T2
b. La seqüència DP s'ha d'obtenir de forma independent (no sincrònica) de la seqüència T2 En casos seleccionats. Idealment després de l'obtenció de la seqüència T1 amb Gd cerebral
c. opcional

Gd = gadolini; STIR = short tau inversion recovery; DP = densitat protònica

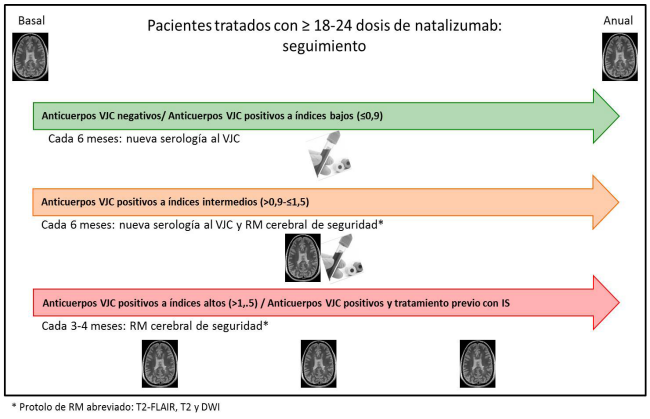


Figura 27. Protocol de RM de seguretat en pacients que reben natalizumab. IS = immunosupressors; VJC = virus John Cunningham FLAIR = fluid attenuated inversion recovery; DWI = diffusion Weighted imaging, Gd = gadolini

Bibliografia

1. Absinta M, Cortese IC, Vuolo L, et al. Leptomeningeal gadolinium enhancement across the spectrum of chronic neuroinflammatory diseases. Neurology 2017; 88:1439-1444.

2. Absinta M, Nair G, Monaco MCG, et al. The "central vein sign" in inflammatory demyelination: The role of fibrillar collagen type I. Ann Neurol 2019;85:934-942.

3. Absinta M, Sati P, Masuzzo F, et al. Association of Chronic Active Multiple Sclerosis Lesions with Disability In Vivo. JAMA Neurol 2019 Aug 12. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2399. [Epub ahead of print]

4. Absinta M, Vuolo L, Rao A, et al. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. Neurology 2015; 85:18-28.

5. Absinta M, Ontaneda D. Controversial association between leptomeningeal enhancement and demyelinated cortical lesions in multiple sclerosis. Mult Scler. 2020;26:135-136.

6. Alcaide-Leon P, Pauranik A, Alshafai L, et al. Comparison of Sagittal FSE T2, STIR, and T1-Weighted Phase-Sensitive Inversion Recovery in the Detection of Spinal Cord Lesions in MS at 3T. AJNR Am J Neuroradiol 2016;37:970-5.

7. Algin O, Hakyemez B, Taşkapilioğlu O, Parlak M, Turan F. Imaging of active multiple sclerosis plaques: efficiency of contrast-enhanced magnetization transfer subtraction technique. Diagn Interv Radiol 2010; 16:106-11.

8. Al-Saeed O, Ismail M, Athyal R, Sheikh M. Fat-saturated post gadolinium T1 imaging of the brain in multiple sclerosis. Acta Radiol 2011; 52:570-4.

9. Amaral LLFD, Fragoso DC, Rocha AJD. Improving acute demyelinating lesion detection: which T1-weighted magnetic resonance acquisition is more sensitive to gadolinium enhancement? Arq Neuropsiquiatr 2019; 77:485-492.

10. Arrambide G, Rovira A, Sastre-Garriga J, et al. Spinal cord lesions: A modest contributor to diagnosis in clinically isolated syndromes but a relevant prognostic factor. Mult Scler 2018; 24:301-312.

11. Aymerich FX, Auger C, Alonso J, et al. Cervical Cord Atrophy and Long-Term Disease Progression in Patients with Primary-Progressive Multiple Sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2018; 39:399-404

12. Aymerich FX, Auger C, Alcaide-Leon P, , et al. Comparison between gadolinium-enhanced 2D T1-weighted gradient-echo and spin-echo sequences in the detection of active multiple sclerosis lesions on 3.0T MRI. Eur Radiol. 2017;27:1361-1368.

13. Barkhof F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. Curr Opin Neurol. 2002; 15:239-45

14. Bastianello S, Gasperini C, Paolillo A, Giugni E, Ciccarelli O, Sormani MP, et al. Sensitivity of enhanced MR in multiple sclerosis: effects of contrast dose and magnetization transfer contrast. AJNR Am J Neuroradiol 1998; 19:1863-7.

15. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. Neurology 2013; 80:1430–8.

16. Berger JR. Classifying PML risk with disease modifying therapies. Mult Scler Relat Disord. 2017; 12:59-63

17. Bergsland N, Ramasamy D, Tavazzi E, et al. Leptomeningeal Contrast Enhancement Is Related to Focal Cortical Thinning in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional MRI Study. AJNR Am J Neuroradiol 2019;4 0:620-625.

18. Bose G, Freedman MS. Precision medicine in the multiple sclerosis clinic: Selecting the right patient for the right treatment. Mult Scler. 2020 Jan 22:1352458519887324.

19. Bovis F, Carmisciano L, Signori A, et al. Defining responders to therapies by a statistical modeling approach applied to randomized clinical trial data. BMC Medicine 2019; 17:113.

20. Brownlee WJ, Altmann DR, Alves Da Mota P, et al. Association of asymptomatic spinal cord lesions and atrophy with disability 5 years after a clinically isolated syndrome. Mult Scler 2017; 23:665-674.

21. Brownlee WJ, Altmann DR, Prados F et al. Early imaging predictors of long-term outcomes in relapse-onset multiple sclerosis. Brain 2019; 142:2276-2287.

22. Cabezas M, Corral JF, Oliver A, et al. Improved Automatic Detection of New T2 Lesions in Multiple Sclerosis Using Deformation Fields. AJNR Am J Neuroradiol. 2016; 37:1816-1823

23. Calabrese M, Castellaro M. Cortical Gray Matter MR Imaging in Multiple Sclerosis. Neuroimaging Clin N Am. 2017;27:301-312

24. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2010;6:438-44

25. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, et al. Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2010; 16:1220-8

26. Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, et al. Spinal Cord Atrophy in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Neuroimaging. 2018;28:556-586.

27. Chong AL, Chandra RV, Chuah KC, Roberts EL, Stuckey SL. Proton Density MRI Increases Detection of Cervical Spinal Cord Multiple Sclerosis Lesions Compared with T2-Weighted Fast Spin-Echo. AJNR Am J Neuroradiol. 2016; 37:180-4.

28. Chung KK, Altmann D, Barkhof F et al. A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes. Ann Neurol 2020; 87:63-74.

29. Ciccarelli O, Cohen JA, Reingold SC, et al. Spinal cord involvement in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders. Lancet Neurol 2019; 18:185-197.

30. Clarke M.A., Pareto D., Pessini-Ferreira L. et al. The value of 3T susceptibility-weighted imaging in the diagnosis of multiple

sclerosis AJNR Am J Neuroradiol in press

31. Cortese R, Magnollay L, Tur C, et al. Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD. Neurology 2018; 90:e1183-e1190.

32. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttmann CR. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. Neurology. 2003; 60:640-6.

33. Covington MF, Choudhary G, Jedd AS, Sharma P, Nael K, Krupinski EA, Khan R. Feasibility Study of Flow Compensation to Improve Diagnostic Quality of T1 Post Contrast Spin Echo MRI Through the Posterior Fossa. International Journal of Health Sciences 2017; 5:31-35.

34. Crombé A, Saranathan M, Ruet A, et al. MS lesions are better detected with 3D T1 gradient-echo than with 2D T1 spin-echo gadolinium-enhanced imaging at 3T. AJNR Am J Neuroradiol 2015; 36:501-7.

35. da Silva CJ, da Rocha AJ, Mendes MF, et al. Trigeminal involvement in multiple sclerosis: magnetic resonance imaging findings with clinical correlation in a series of patients. Mult Scler. 2005; 11:282-5.

36. Dalla Costa G, Martinelli V, Moiola L, et al. Serum neurofilaments increase at progressive multifocal leukoencephalopathy onset in natalizumab-treated multiple sclerosis patients. Ann Neurol 2019;85: 606–610.

37. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. CNS Drugs. 2014; 28:147-56

38. De Stefano N, Arnold DL. Towards a better understanding of pseudoatrophy in the brain of multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2015; 21:675-6

39. Dekker I, Sombekke MH, Balk LJ, et al. Infratentorial and spinal cord lesions: Cumulative predictors of long-term disability? Mult Scler 2019 Aug 2:1352458519864933.

40. Dekker I, Wattjes MP. Brain and Spinal Cord MR Imaging Features in Multiple Sclerosis and Variants. Neuroimaging Clin N Am 2017; 27:205-227.

41. Dekkers IA, Roos R, van der Molen AJ. Gadolinium retention after administration of contrast agents based on linear chelators and the recommendations of the European Medicines Agency. Eur Radiol. 2018; 28:1579-1584.

42. Di Perri C, Dwyer MG, Wack DS, et al. Signal abnormalities on 1.5 and 3 Tesla brain MRI in multiple sclerosis patients and healthy controls. A morphological and spatial quantitative comparison study. Neuroimage. 2009;47:1352-62.

43. Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. Ann Clin Transl Neurol 2014; 1:755-64.

44. Eden D, Gros C, Badji A, et al. Spatial distribution of multiple sclerosis lesions in the cervical spinal cord. Brain 2019;142:633-646.

45. Eichinger P, Schön S, Pongratz V, et al. Accuracy of Unenhanced MRI in the Detection of New Brain Lesions in Multiple Sclerosis. Radiology 2019; 291:429-435.

46. Elliott C, Wolinsky JS, Hauser SL, et al. Slowly expanding/evolving lesions as a magnetic resonance imaging marker of chronic active multiple sclerosis lesions. Mult Scler 2019; 25:1915-1925.

47. Enzinger C, Barkhof F, Ciccarelli O, et al. Nonconventional MRI and microstructural cerebral changes in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2015; 11:676-86.

48. Erbayat Altay E, Fisher E, Jones SE, Hara-Cleaver C, Lee JC, Rudick RA. Reliability of classifying multiple sclerosis disease activity using magnetic resonance imaging in a multiple sclerosis clinic. JAMA Neurol. 2013;70:338-44.

49. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2018; 83:210-222.

50. ESUR Guidelines on Contrast Agents. European Society of Urogenital Radiology. V10. March 2018. http://www.esur.org/fileadmin/content/2019/ESUR_Guidelines_10.0_Final_Version.pdf Assessed: 23 March 2020

51. European Medicines Agency. EMA's final opinion confirms restrictions on use of linear gadolinium agents in body scans (21 July 2017). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-emas-final-opinion-confirms-restrictions-use-linear-gadolinium-agents_en-0.pdf Accessed: February 26, 2020

52. Favaretto A, Poggiali D, Lazzarotto A, Rolma G, Causin F, Gallo P. The Parallel Analysis of Phase Sensitive Inversion Recovery (PSIR) and Double Inversion Recovery (DIR) Images Significantly Improves the Detection of Cortical Lesions in Multiple Sclerosis (MS) since Clinical Onset. PLoS One. 2015; 10:e0127805.

53. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. Brain 2019; 142:1858-1875

54. Filippi M, Brück W, Chard D, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2019;18:198-210.

55. Fisher E, Lee JC, Nakamura K, Rudick RA. Gray matter atrophy in multiple sclerosis: a longitudinal study. Ann Neurol. 2008;64:255-65

56. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. Brain 2008; 131:808-17.

57. Garg N, Reddel SW, Miller DH, et al. The corpus callosum in the diagnosis of multiple sclerosis and other CNS demyelinating and inflammatory diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86:1374-82.

58. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. Neurology 2019; 92:180-192.

59. Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. Nat Rev Neurol 2018;14:199-213.

60. Geurts JJ, Roosendaal SD, Calabrese M, et al. Consensus recommendations for MS cortical lesion scoring using double inversion recovery MRI. Neurology 2011; 76:418-24.

61. Giorgio A, Stromillo ML, Bartolozzi ML, et al. Relevance of hypointense brain MRI lesions for long-term worsening of clinical disability in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler. 2014; 20:214-9.

62. Gulani V, Calamante F, Shellock FG, et al. Gadolinium deposition in the brain: summary of evidence and recommendations. Lancet Neurol 2017; 16:564-570.

63. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). Magn Reson Med. 2004; 52:612-8.

64. Hagens MHJ, Burggraaff J, Kilsdonk ID, et al. Three-Tesla MRI does not improve the diagnosis of multiple sclerosis: A multicenter study. Neurology 2018; 91:e249-e257.

65. Ho PR, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. Lancet Neurol 2017;16:925-933.

66. Hodel J, Outteryck O, Ryo E, et al. Accuracy of postcontrast 3D turbo spin-echo MR sequence for the detection of enhanced inflammatory lesions in patients with multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol 2014; 35:519-23.

67. Hu XY, Rajendran L, Lapointe E, et al. Three-dimensional MRI sequences in MS diagnosis and research. Mult Scler 2019 May 22:1352458519848100. doi: 10.1177/1352458519848100. [Epub ahead of print]

68. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M et al., Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass-Spectroscopy-Radiology 2015;276:228-232.

69. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, et al. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: Relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium based contrast material. Radiology. 2014; 270:834-41

70. Kearney H, Miller DH, Ciccarelli O. Spinal cord MRI in multiple sclerosis--diagnostic, prognostic and clinical value. Nat Rev Neurol 2015; 11:327-38.

71. Loonstra FC, Verberk IMW, Wijburg MT et al. Serum neurofilaments as candidate biomarkers of natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2019; 86:322-324.

72. Lukas C, Sombekke MH, Bellenberg B, et al. Relevance of spinal cord abnormalities to clinical disability in multiple sclerosis: MR imaging findings in a large cohort of patients. Radiology. 2013;269:542-52.

73. Maggi P, Absinta M, Grammatico M, et al. Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies. Ann Neurol 2018; 83:283-294.

74. Major EO, Yousry TA, Clifford DB. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. Lancet Neurol 2018; 17:467-480.

75. McFarland HF, Stone LA, Calabresi PA, Maloni H, Bash CN, Frank JA. MRI studies of multiple sclerosis: implications for the natural history of the disease and for monitoring effectiveness of experimental therapies. Mult Scler. 1996; 2:198-205.

76. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:117-25.

77. Mirafzal S, Goujon A, Deschamps R, et al. 3D PSIR MRI at 3 Tesla improves detection of spinal cord lesions in multiple sclerosis. J Neurol. 2020;267:406-414.

78. Moraal B, Wattjes MP, Geurts JJ, et al. Improved detection of active multiple sclerosis lesions: 3D subtraction imaging. Radiology 2010; 255:154-63.

79. Nayak NB, Salah R, Huang JC, Hathout GM. A comparison of sagittal short T1 inversion recovery and T2-weighted FSE sequences for detection of multiple sclerosis spinal cord lesions. Acta Neurol Scand. 2014; 129:198-203.

80. Novak Z, Thurmond AS, Ross PL, Jones MK, Thornburg KL, Katzberg RW. Gadolinium-DTPA transplacental transfer and distribution in fetal tissue in rabbits. Invest Radiol 1993;28:828-30.

81. Oh J, Ontaneda D, Azevedo C, et al. Imaging outcome measures of neuroprotection and repair in MS: A consensus statement from NAIMS. Neurology. 2019; 92:519-533.

82. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al. Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome. Neurology 2011; 76:686-92.

83. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome: 5-year risk for an initial clinical event. PLoS One. 2014;9(3):e90509.

84. Pasquini L, Napolitano A, Visconti E, et al. Gadolinium-Based Contrast Agent-Related Toxicities. CNS Drugs. 2018;32:229-240.

85. Pérez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintoré M, et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. Mult Scler. 2013; 19:1878-86

86. Petzold A, Wattjes MP, Costello F, et al. The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol. Nat Rev Neurol 2014; 10:447-58.

87. Popescu V, Agosta F, Hulst HE, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84:1082-91.

88. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. JAMA 2016;316:952-61.

89. Río J, Castilló J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. Mult Scler. 2009; 15:848-53.

90. Río J, Rovira À, Tintoré M, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon-β treated multiple sclerosis patients. Mult Scler 2018; 24:322-330.

91. Río J, Rovira A, Tintoré M, et al. Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. Mult Scler. 2014; 20:1602-8.

92. Río J, Auger C, Rovira. MR Imaging in Monitoring and Predicting Treatment Response in Multiple Sclerosis. Neuroimaging Clin N Am 2017; 27:277-287.

93. Rocca MA, Hickman SJ, Bö L, Agosta F, Miller DH, Comi G, Filippi M. Imaging the optic nerve in multiple sclerosis. Mult Scler. 2005; 11:537-41

94. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, et al. Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability. Mult Scler. 2011; 17:1098-106

95. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2019;15:287-300

96. Rovira A, Barkhof F. Multiple sclerosis and variants. In: Barkhof F, Jager R, Thurnher M, Rovira Cañellas A, editors. Clinical Neuroradiology. Cham: Springer; 2018. p. 1–41.

97. Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. Nat Rev Neurol 2015; 11:471-82.

98. Rovira À. Imaging of meningeal inflammation should become part of the routine MRI protocol - Commentary. Mult Scler 2019; 25:333-335.

99. Rovira A, Auger C, Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2013; 6:298-310.

100. Rovira A, León A. MR in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: an overview. Eur J Radiol. 2008;67:409-14

101. Rovira À, Sastre-Garriga J, Auger C, Rovira A. Idiopathic inflammatory demyelinating diseases of the brainstem. Semin Ultrasound CT MR. 2013;34:123-30

102. Sahraian MA, Radue EW, Haller S, Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. Acta Neurol Scand. 2010; 122:1-8.

103. Salem M, Cabezas M, Valverde S, et al. A supervised framework with intensity subtraction and deformation field features for the detection of new T2-w lesions in multiple sclerosis. Neuroimage Clin 2017; 17:607-615.

104. Sardanelli F, Losacco C, Iozzelli A, et al. Evaluation of Gd-enhancement in brain MR of multiple sclerosis: image subtraction with and without magnetization transfer. Eur Radiol 2002; 12:2077-2082.

105. Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M. et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. Nat Rev Neurol. 2020;16:171-182

106. Sastre-Garriga J. Clinical monitoring of multiple sclerosis should routinely include spinal cord imaging - Commentary. Mult Scler. 2018;24:1539-1540

107. Sati P, Oh J, Constable RT, Evangelou N, et al. The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative. Nat Rev Neurol 2016; 12:714-722.

108. Scalfari A, Romualdi C, Nicholas RS, et al. The cortical damage, early relapses, and onset of the progressive phase in multiple sclerosis. Neurology 2018; 90:e2107-e2118.

109. Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, Sormani MP, Gerevini S, Capra R. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. Mult Scler 2019 May 30:1352458519854162.

110. Scarpazza C, Signori A, Prosperini L, et al. Early diagnosis of progressive multifocal leucoencephalopathy: longitudinal lesion evolution. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2019; 90:261-267.

111. Schippling S, Ostwaldt AC, Suppa P, et al. Global and regional annual brain volume loss rates in physiological aging. J Neurol. 2017; 264:520-528.

112. Sethi V, Yousry TA, Muhlert N, et al. Improved detection of cortical MS lesions with phase-sensitive inversion recovery MRI. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83:877-82

113. Shiee N, Bazin PL, Zackowski KM, et al. Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis. PLoS One. 2012;7(5):e37049.

114. Simon B, Schmidt S, Lukas C, et al. Improved in vivo detection of cortical lesions in multiple sclerosis using double inversion recovery MR imaging at 3 Tesla. Eur Radiol. 2010;20:1675-83

115. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, et al. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. JAMA Neurol 2019 Aug 19. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2478. [Epub ahead of print]

116. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-B in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol 2013; 9:504-512

117. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-B in multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2013; 9:504-

12.

118. Thompson A, Banwell B, Barkhof F et al., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, Lancet Neurol. 2018;17:162-173.

119. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. Lancet. 2018;391(10130):1622-1636.

120. Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: a serious late adverse reaction to gadodiamide Eur Radiol. 2006; 16: 2619-2621.

121. Tintore M, Arrambide G, Otero-Romero S, et al. The long-term outcomes of CIS patients in the Barcelona inception cohort: Looking back to recognize aggressive MS. Mult Scler 2019 Oct 15:1352458519877810. doi: 10.1177/1352458519877810. [Epub ahead of print]

122. Tintoré M, Rovira A, Arrambide G, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. Neurology 2010; 75:1933-8.

123. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis- success from bench to bedside. Nat Rev Neurol 2019; 15:53-58

124. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, et al. Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol 2016; 37:394-401.

125. Tur C, Moccia M, Barkhof F. et al. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. Nat Rev Neurol. 2018; 14:75-93.

126. Vågberg M, Axelsson M, Birgander R, et al. Guidelines for the use of magnetic resonance imaging in diagnosing and monitoring the treatment of multiple sclerosis: recommendations of the Swedish Multiple Sclerosis Association and the Swedish Neuroradiological Society. Acta Neurol Scand 2017; 135:17-24.

127. van Waesberghe JH, Castelijns JA, Roser W, et al. Single-dose gadolinium with magnetization transfer versus triple-dose gadolinium in the MR detection of multiple sclerosis lesions. AJNR Am J Neuroradiol 1997; 18:1279-85.

128. Vrenken H, Jenkinson M, Horsfield MA, et al. Recommendations to improve imaging and analysis of brain lesion load and atrophy in longitudinal studies of multiple sclerosis. J Neurol. 2013; 260:2458-71

129. Vukusic S, Rollot F, Casey R, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. JAMA Neurol 2019 Sep 3. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2670.

130. Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. Curr Opin Neurol 2014; 27:260-70.

131. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. Nat Rev Neurol 2015; 11:597-606.

132. Weier K, Mazraeh J, Naegelin Y, et al. Biplanar MRI for the assessment of the spinal cord in multiple sclerosis. Mult Scler 2012; 18:1560-9.

133. Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume with JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. JAMA Neurol 2018; 75:827-833.

134. Wijburg MT, Warnke C, Barkhof F, Uitdehaag BMJ, Killestein J, Wattjes MP. Performance of PML diagnostic criteria in natalizumab-associated PML: data from the Dutch-Belgian cohort. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90:44-46

135. Yamout B, Alroughani R, Al-Jumah M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: The Middle East North Africa Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (MENACTRIMS). Curr Med Res Opin 2015; 31:1349-61.

136. Zecca C, Disanto G, Sormani MP, et al. Relevance of asymptomatic spinal MRI lesions in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2016; 22:782-91.

137. Zivadinov R, Ramasamy DP, Hagemeier J, et al. Evaluation of Leptomeningeal Contrast Enhancement Using Pre-and Postcontrast Subtraction 3D-FLAIR Imaging in Multiple Sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol 2018; 39:642-647.

138. Zivadinov R, Ramasamy DP, Vaneckova M, et al. Leptomeningeal contrast enhancement is associated with progression of cortical atrophy in MS: A retrospective, pilot, observational longitudinal study. Mult Scler 2017; 23:1336-1345.

139. Zivadinov R, Zorzon M, De Masi R, et al. Effect of intravenous methylprednisolone on the number, size and confluence of plaques in relapsing–remitting multiple sclerosis. J Neurol Sci 2008; 267: 28–35.

140. Zurawski J, Lassmann H, Bakshi R. Use of Magnetic Resonance Imaging to Visualize Leptomeningeal Inflammation in Patients with Multiple Sclerosis: A Review. JAMA Neurol 2017; 74:100-109.

4. Estudi diagnòstic del líquid cefaloraquidi (LCR)

Dr. René Robles
Hospital Dr. Josep Trueta. Girona

1. Introducció

L'estudi de l'LCR és el mètode que ens pot proporcionar més informació directe del que passa al sistema nerviós central (SNC) a causa de l'íntim contacte que té amb aquest. Comparada amb la biòpsia, la punció lumbar (PL), realitzada amb una bona metodologia, és relativament incruenta i segura. Des de fa uns anys que es va redactar un protocol consensuat per a la recollida i emmagatzemament estandarditzats del LCR amb l'objectiu de garantir la seva homogeneïtat i integritat per a futurs anàlisis (Teunissen et al. 2009). Posteriorment, el mateix grup va publicar un treball similar per a la recollida de LCR en grups controls (Teunissen et al. 2013).

2. Tests bàsics per a l'estudi de l'LCR en l'EM

RECOMPTE CEL·LULAR

El recompte cel·lular sol ser normal o presentar una discreta pleocitosi limfo-monocitària. Recomptes superiors a 50 cèl·lules per litre han de fer dubtar del diagnòstic d'EM i plantejar la possibilitat de trobar-nos davant d'una altra malaltia.

AVALUACIÓ DE LA INTEGRITAT DE LA BARRERA HEMATO-ENCEFÀLICA (BHE)

El mètode més efectiu per valorar la integritat de la BHE és la determinació del quocient entre l'Albúmina en LCR i l'Albúmina del sèrum ja que aquesta no es sintetitza en el SNC. Aquesta relació es modifica amb l'edat del pacient.

SEROLOGIES PER AL DIAGNÒSTIC DIFERENCIAL

Les serologies s'han de realitzar si la simptomatologia del pacient pot suggerir la presència d'alguna malaltia infecciosa del SNC. Les més freqüentment realitzades són les serologies de Mycoplasma spp., Borrèlia burgdorferi, Treponema pallidum, etc.

VALORACIÓ QUANTITATIVA DE L'INCREMENT DE SÍNTESI D'IGG

Més d'un 90% dels pacients amb EM té un increment de la síntesi intratecal d'IgG. La seva determinació és menys específica que la detecció de bandes oligoclonals. L'índex més utilitzat és el quocient entre la IgG en LCR i la IgG en sèrum. Un valor superior a 0,7 indica síntesi intratecal augmentada. La síntesi es redueix després del tractament amb corticoides i no existeix una correlació entre el grau de síntesi i la gravetat del pacient.

Índex de Link i Tibbling:

$IgG_{LCR} / IgG_{sèrum}$	(Normal = 0,46-0,6)
$IgG_{LCR} / IgG_{sèrum}$	

3. Biomarcadors d'LCR en l'EM

DEMOSTRACIÓ DE BANDES OLIGOCLONALS

La detecció de Bandes Oligoclonals (BOC) en líquid cefaloraquidi és el mètode més sensible (95%) dels test de laboratori que s'utilitzen en aquesta malaltia i, fins ara, l'únic biomarcador de LCR validat a la pràctica clínica. La seva absència té un alt valor predictiu negatiu per al desenvolupament d'EM.

El patró de bandes es manté constant en el mateix individu al llarg de la seva malaltia i varia d'uns malalts als altres. No és influït pel tractament amb corticoides. Tenen l'inconvenient que no són específiques de l'EM, ja que també es poden trobar

en altres malalties neurològiques de patogènia immunològica com ara malalties desmielinitzants perifèriques, infeccions agudes o cròniques del SNC, malalties sistèmiques, síndromes paraneoplàstiques, limfomes o altres neoplàsies del SNC i malalties neurodegeneratives. En aquests casos, però, la clínica i les dades radiològiques poden ajudar-nos en el diagnòstic diferencial (Compston and Coles 2008; Petzold 2013). La presència de BOC pot venir relacionada o condicionada per factors genètics ja que s'ha detectat una clara associació amb l'al·lel HLA·DRB1*15.

La tècnica més adequada és l'anomenada "d'enfocament isoelèctric". La presència de 2 o més bandes d'IgG en el LCR, no presents al sèrum, implica síntesi intratecal d'IgG i per tant, ens indica que estem davant d'una probable EM (en un correcte context clínic i radiològic). Hi ha ocasions en les quals poden observar-se també bandes d'IgG al sèrum amb un patró anomenat "en mirall" (el mateix nombre de bandes en sèrum i LCR) com és el cas, per exemple, de malalties sistèmiques amb afectació del SNC.

Es considera que la presència de BOC d'IgG és un factor de risc independent de l'EM. Així, en pacients amb una RM normal o amb lesions dubtoses o que no compleixen criteris de disseminació en espai (poques lesions), la presència de BOC d'IgG en LCR ens ajuda a confirmar el context autoimmune primari d'afectació del SNC (Tintoré et al. 2008). Tant és així, que als darrers criteris revisats de McDonald 2017, la presència de BOC d'IgG pot ajudar a confirmar el diagnòstic d'EM en pacients que no tenen disseminació en temps (ni clínica ni per RM) (Thompson et al. 2018).

Ens els darrers anys, s'ha demostrat que en l'EM també hi ha síntesi intratecal d'IgM detectada en forma de BOC d'IgM contra lípids de mielina (BOC- IgM-LS), i que tenen un valor pronòstic (Villar et al. 2001; Villar et al. 2009). Així, els pacients amb presència de BOC-IgM-LS, desenvolupen la malaltia més ràpidament i de forma més agressiva que els que no les tenen (Villar et al. 2005; Fernandez et al. 2014).

NEUROFILAMENTS DE CADENA LLEUGERA

La determinació de nerofilaments de cadena lleugera (NfL) en LCR és una de les tècniques amb més potencial per a convertir-se en un biomarcador a la pràctica clínica habitual no només per la seva replicació i validació en varis estudis a nivell mundial sinó també per la seva bona correlació amb els nivells a sang perifèrica, facilitant el seu ús de forma quotidiana.

Els NfL reflecteixen dany axonal, pel que no són específics de l'EM i s'observen elevats en altres situacions com ara el traumatisme cerebral, l'esclerosi lateral amiotròfica i l'Alzheimer (Magliozzi and Cross 2020).

En EM, els nivells elevats de NfL en LCR han demostrat ser predictors d'aparició d'un primer brot en subjectes amb síndrome radiològicament aïllada (Matute-Blanch et al. 2018), de conversió a EM progressiva (Salzer et al. 2010) i de deteriorament cognitiu en fases inicials (Quintana et al. 2018). A més, es correlacionen amb neurodegeneració i pèrdua de volum cerebral (Arrambide et al. 2016).

PROTEÏNA 1 SIMILAR A LA QUITINASA 3

La Proteïna 1 similar a la quitinasa 3 (CHI3L1) és un dels biomarcadors que ha demostrat un futur potencial en pràctica clínica com a indicador d'activació glial.

Els nivells elevats de CHI3L1 en LCR s'han associat a conversió de la síndrome clínicament aïllada a EM, a ràpida acumulació de discapacitat, a deteriorament cognitiu en fases inicial i a més quantitat de lesions a la RM (Modvig et al. 2015; Martínez et al. 2015; Comabella et al. 2010; Quintana et al. 2018). Malauradament, aquestes troballes no s'han pogut correlacionar amb els seus nivells a sang perifèrica, fet que limita el seu ús com a biomarcador de seguiment.

Bibliografia

1. Arrambide, G., Espejo, C., Eixarch, H., et al. 2016. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. Neurology 87(11), pp. 1076–1084.

2. Comabella, M., Fernández, M., Martin, R., et al. 2010. Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis. Brain: A Journal of Neurology 133(Pt 4), pp. 1082–1093.

3. Compston, A. and Coles, A. 2008. Multiple sclerosis. The Lancet 372(9648), pp. 1502–1517.

4. Fernandez, O., Martin, R., Rovira, A., et al. 2014. Biomarkers in multiple sclerosis: an update for 2014. Revista de Neurologia 58(12), pp. 553–570.

5. Magliozzi, R. and Cross, A.H. 2020. Can CSF biomarkers predict future MS disease activity and severity? Multiple Sclerosis, p. 1352458519871818.

6. Martínez, M.A.M., Olsson, B., Bau, L., et al. 2015. Glial and neuronal markers in cerebrospinal fluid predict progression in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 21(5), pp. 550–561.

7. Matute-Blanch, C., Villar, L.M., Álvarez-Cermeño, J.C., et al. 2018. Neurofilament light chain and oligoclonal bands are prognostic biomarkers in radiologically isolated syndrome. Brain: A Journal of Neurology 141(4), pp. 1085–1093.

8. Modvig, S., Degn, M., Roed, H., et al. 2015. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. Multiple Sclerosis 21(14), pp. 1761–1770.

9. Petzold, A. 2013. Intrathecal oligoclonal IgG synthesis in multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology 262(1–2), pp. 1–10.

10. Quintana, E., Coll, C., Salavedra-Pont, J., et al. 2018. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis is associated with high cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain. European Journal of Neurology 25(9), pp. 1189–1191.

11. Salzer, J., Svenningsson, A. and Sundström, P. 2010. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 16(3), pp. 287–292.

12. Teunissen, C., Menge, T., Altintas, A., et al. 2013. Consensus definitions and application guidelines for control groups in cerebrospinal fluid biomarker studies in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal.

13. Teunissen, C.E., Petzold, A., Bennett, J.L., et al. 2009. A consensus protocol for the standardization of cerebrospinal fluid collection and biobanking. Neurology 73(22), pp. 1914–1922.

14. Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., et al. 2018. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurology 17(2), pp. 162–173.

15. Tintoré, M., Rovira, A., Río, J., et al. 2008. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? Neurology 70(13 Pt 2), pp. 1079–1083.

16. Villar, L.M., González-Porqué, P., Masjuán, J., Álvarez-Cermeño, J.C., Bootello, A. and Keir, G. 2001. A sensitive and reproducible method for the detection of oligoclonal IgM bands. Journal of immunological methods 258(1–2), pp. 151–155.

17. Villar, L.M., Masterman, T., Casanova, B., et al. 2009. CSF oligoclonal band patterns reveal disease heterogeneity in multiple sclerosis. Journal of Neuroimmunology 211(1–2), pp. 101–104.

18. Villar, L.M., Sádaba, M.C., Roldán, E., et al. 2005. Intrathecal synthesis of oligoclonal IgM against myelin lipids predicts an aggressive disease course in MS. The Journal of Clinical Investigation 115(1), pp. 187–194.

5. Tractament del brot

Dr. José Vicente Hervás García (1), Dra. Cristina Ramo Tello (2)
(1) Unitat d'esclerosi múltiple, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida
(2) Unitat d'esclerosi múltiple, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

1. Introducció

El brot és la manifestació clínica distintiva de l'esclerosi múltiple (EM) remitent recurrent. Els pacients amb EM progressiva també poden patir brots, però amb molta menor freqüència. La presència de brots indica activitat clínica de la malaltia.

El brot (recaiguda, recidiva, recurrència o exacerbació) és un concepte clínic. Es considera brot aquells símptomes que refereix el pacient, o que poden ser observats objectivament, típics d'una lesió inflamatòria aguda en el sistema nerviós central, actuals o històrics, amb una durada d'almenys 24 hores, amb absència de febre o infecció (1).

Els símptomes paroxístics de curta durada (de 10 sg a 2 min), d'alta freqüència (de 5 a 40 episodis/dia) que es repeteixen durant més de 24h poden ser considerats brots quan es produeixen per primera vegada. Si ja s'han produït en altres ocasions s'ha d'ésser més curós, ja que poden ser la representació clínica d'un fenomen efàptic.
En son fenòmens paroxístics típics: la neuràlgia del trigemin, el fenomen de Lhermitte, els espasmes tònics en clústers i els atacs de coïssor, diplopia i disàrtria. No en son les crisis epilèptiques pròpiament dites, l'afàsia o altres símptomes de dany cortical.

Per acceptar l'existència de 2 brots, aquests han d'estar separats per un període d'almenys 1 mes des de l'inici dels símptomes del primer fins a l'inici dels símptomes del segon.

El brot s'ha de distingir dels anomenats pseudobrots. Aquests son exacerbacions de símptomes previs i el seu inici i resolució coincideixen amb una situació desencadenant, principalment l'augment de temperatura. Si la durada del pseudobrot excedeix en el temps a la situació que el va desencadenar, també es considerarà un brot. Els pseudobrots no es produeixen por l'aparició o reactivació de lesiones inflamatòries, sinó que son deguts a bloquejos en la conducció axonal.

Els brots més típics afecten de forma característica al nervi òptic, a la medul·la espinal o al tronc de l'encèfal i el cerebel. En altres ocasions els símptomes són menys típics (fatiga, alteració cognitiva) i de localització incerta.

Ocasionalment afecten varies localitzacions a la vegada. (brot politòpic).

L'evolució clínica natural del brot té una seqüencia característica. S'inicia de forma aguda o subaguda amb empitjorament progressiu inicial fins un llindar de discapacitat. Els símptomes duren en la seva màxima intensitat entre 1 i 2 setmanes i solen remetre sense necessitat que intervingui cap tractament al llarg de 2 o 4 setmanes més.

La resolució incompleta dels símptomes és causa d'acumulació de discapacitat i s'ha comunicat que el grau de recuperació del primer brot, el temps fins al segon brot i el número de brots en els primers 5 anys, son forts predictors del moment en que apareixerà la discapacitat irreversible2.

Alguns estudis d'investigació mesuren la intensitat del brot segons el grau de discapacitat a que arriba el pacient en l'escala EDSS (3,9):

- Lleu: augment de l'EDSS < 1 punt.
- Moderat: augment de l'EDSS entre 1-2.5 punts.
- Greu: augment de ≥ 3 punts.

2. Brot i ressonància magnètica (RM)

En l'última classificació de Lublin, es defineixen dos tipus d'activitat: clínica i radiològica. L'activitat clínica ve definida per la presència de brots. L'activitat radiològica es defineix per

l'aparició de lesions en la RM (4). No existeix una correlació exacta entre l'activitat clínica i radiològica ja que no tots els pacients amb brots presenten activitat radiològica ni totes les lesions en RM produeixen simptomatologia típica de brot.

L'activitat de la malaltia valorada per RM és de 5 a 10 vegades superior a l'activitat clínica mesurada per l'aparició de brots. L'activitat radiològica es manifesta de 2 formes: aparició de lesions captants de gadolini en seqüències T1 (T1Gd+) i l'aparició o augment de lesions en T2.

El realç de les lesions amb gadolini indica que existeix activitat en el moment de la realització de l'RM. Aquest realç es produeix a causa del pas del gadolini a través de la barrera hematoencefàlica, la permeabilitat de la qual, està augmentada. Més del 90% de les lesions que realcen no poden ser identificades per signes o símptomes; a més, pot haver-hi més d'una àrea inflamada en el moment de brot encara que clínicament es percebi com a monosimptomàtic. No s'ha donat una explicació exacta a aquesta incongruència. Pot ser deguda a factors com ara l'afectació d'àrees no eloqüents del cervell, neuroplasticitat que aconsegueix emmascarar el mal lesional, presència de lesions medul·lars no tingudes en compte, lesions que no afecten funcionalment pel fet que hi ha mecanismes de seguretat que permeten continuar produint la transmissió, o afectació funcional real que no és percebuda pel metge, com pot ser la deterioració cognitiva subtil o la fatiga.

Alguns estudis suggereixen que les lesions que realcen amb contrast podrien predir un brot immediat, però uns altres el descarten; sense tractament el realç sol durar unes 4 setmanes (5). En general, els pacients amb alta activitat RM mesurada per lesions que realcen amb contrast, tenen més brots concurrents o posteriors (6).

3. Tractament del brot

Els objectius del tractament del brot són tres:

1. Reduir la gravetat del brot.
2. Accelerar la recuperació.
3. Reduir la discapacitat residual després del brot.

Abans d'iniciar el tractament del brot hem de tenir en compte dues consideracions: que el diagnòstic del brot sigui precís i que el brot sigui d'intensitat moderada o greu, atès que actualment, la majoria dels professionals consideren que els brots lleus no requereixen tractament.

CORTICOIDES

El tractament del brot és la metilprednisolona (MP) a dosis altes. La guia NICE7 aconsella administrar no menys de 500mg de MP per via oral/24h durant 5 dies consecutius. Actualment, donada l'evidència científica, es considera com a alternativa el tractament amb MP oral 1g/24h durant 3-5 dies (8-10) fins i tot per a la neuritis òptica (11).

La via oral suposa comoditat per al pacient, accés al tractament també durant els caps de setmana i un gran estalvi en cost sanitari i laboral atès que no és necessari acudir a un hospital de dia. Com que no existeixen preparats comercials amb dosis altes de MP, són les farmàcies hospitalàries les que fabriquen o demanen fabricar càpsules amb diferents dosis de MP. L'ideal és disposar de pastilles de 500 mg de MP, per a ingerir 500mg/24h durant 5 dies consecutius o 1000 (500 +500) mg/24h durant 3-5 dies consecutius. L'agència Espanyola del medicament no té aprovada la indicació de la MP per via oral.

L'alternativa a la via oral és l'administració de 1gr de MP per via intravenosa durant 3-5 dies consecutius, si així ho prefereixen el metge o el pacient, si hi ha fallida o intolerància als esteroides orals, o si hi ha necessitat d'ingrés per brot greu o monitoratge de condicions mèdiques com la diabetis, o psicològiques com la depressió.

La corticoteràpia descendent oral després de la megadosi oral o intravenosa, no està clarament indicada.

El tractament del brot ha de realitzar-se de manera precoç. Al pacient se li ha d'explicar que s'espera que comenci a millorar dins un termini mig de dues setmanes després d'haver iniciat la MP.

Si es produeix empitjorament després del primer cicle de MP però no supera el grau de moderat (augment del EDSS: 1- 2,5 punts) s'aconsella realitzar un segon cicle de MP, en les dosis descrites prèviament, si bé no hi ha nivell d'evidència.

Amb el tractament corticoide es redueix la durada i la intensitat màxima del brot però no la discapacitat residual que pugui comportar (12). Hi ha autors que han definit en termes d'EDSS el que es considera una mala o bona resposta a la MP, però aquest criteri no ha estat validat.

No s'han observat efectes adversos greus després d'una megadosi de MP. En general, els efectes adversos són lleus i similars tant en la via oral com en la intravenosa13: cefalea, rubor facial, hiperglucèmia, molèsties gàstriques, alteració del gust, irritabilitat i insomni. Es pot utilitzar tractament preventiu per a l'insomni i la dispèpsia. No es necessari utilitzar protectors gàstrics excepte en cas d'història de patologia prèvia. Cal anar amb compte amb els pacients diabètics. Si les megadosis es repeteixen ha de realitzar-se un seguiment estret de la mineralització òssia.

ACTH

L'ACTH en dosis de 80 unitats/dia per via subcutània o intramuscular durant un mínim de 5 dies i un màxim de 15 dies, es podria valorar en pacients que no toleressin o no milloressin amb el tractament amb MP (14).

RECANVI PLASMÀTIC I IMMUNOSUPRESSORS

A vegades ocorre que els símptomes no milloren després de l'administració de dos cicles de corticoides, o es produeix un augment de l'EDSS ≥3 punts després del primer cicle, o el pacient té intolerància o resistència a la MP. Llavors, s'aconsella directament el recanvi plasmàtic.

La plasmafèresi estàndard comprèn 5 sessions a dies alterns amb un recanvi d'1 a 1.5 del volum plasmàtic circulant, si bé es poden augmentar a 7 o 10 si la resposta està sent òptima. Si després de 5 sessions de recanvi plasmàtic hi ha resposta clínica subòptima o s'observa activitat inflamatòria aguda persistent a la RM, s'aconsella passar a la tercera línia de tractament. Es pot plantejar:

a. Teràpia citotòxica amb ciclofosfamida iv a dosis mieloablatives (200 mg/kg/dia durant 4 dies) (15).
b. Rituximab iv un total de 2 gr administrats en 2 infusions d'1gr separades per 15 dies (16) amb la intenció d'atacar la població limfocitària B productora d'anticossos.
c. Natalizumab 300mg per via iv amb el propòsit d'evitar el trànsit de limfòcits a través de la barrera hematoencefálica (17).

Aquestes recomanacions, que també poden ser aplicades per al tractament de les lesions fulminants o tumefactives, han estat alternatives estudiades però no es disposa de grau d'evidència (18).

IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines no han resultat eficaces pel tractament del brot d'EM (19).

TRACTAMENTS NO FARMACOLÒGICS

Pel tractament del brot és essencial un abordatge integral del pacient que pot incloure el suport psicològic.

El tractament rehabilitador del brot aconsegueix una millor recuperació funcional als 3 mesos del brot que només el tractament mèdic (20). Un equip de rehabilitació ha d'incloure rehabilitadors, fisioterapeutes, terapeutes ocupacionals, logopedes i especialistes en rehabilitació cognitiva que també avaluaran el tractament de la parla, les dificultats per empassar i els problemes amb el pensament i la memòria que poden haver aparegut o empitjorat durant el brot.

4. Tractament del brot en situacions especials

EMBARÀS

En l'embaràs, es produeix un estat de tolerància immunològica que comporta una disminució del nombre de brots al llarg del mateix, sobretot en el tercer trimestre, amb un augment del risc de brots en el primer trimestre postpart. No obstant això, l'índex anual de recaigudes en l'embaràs i el postpart (9m + 3m) és similar a l'índex de recaigudes l'any previ a l'embaràs (21,22).

El tractament amb corticoides durant l'embaràs, s'ha

associat amb l'aparició de llavi leporí en el fetus sobretot en el primer trimestre del mateix (23); encara que les dades són contradictòries, es recomana el tractament dels brots moderats i greus quan els beneficis superin als riscos pel fetus.

Alguns autors han comunicat que el tractament amb immunoglobulines en el post-part (24) disminueix el risc de brots, però no és una pràctica habitual atès que l'evidència de la seva efectivitat és limitada.

LACTÀNCIA

Hi ha autors que defensen la idea que la lactància disminueix el risc de brots en el postpart. No obstant això, altres autors no han trobat aquesta associació, sent ara com ara un tema de debat.

Si existeix un brot durant la lactància s'ha de tenir en compte que la MP passa a la llet. Per això, el tractament amb MP únicament es recomana en els brots moderat i greus si la mare no desitja suspendre la lactància. La mare després de cada megadosi de MP deixarà passar 4h per a amamantar (25). Una altra alternativa amb la finalitat d'adaptar-se als horaris d'administració és la utilització d'un tirallet per a reservar llet i alletar amb biberó.

POBLACIÓ PEDIÀTRICA

No existeixen assajos sobre el tractament del brot en població pediàtrica per la qual cosa el tractament del brot es basa en l'experiència clínica, i en les dades que s'extrapolen dels assajos en adults. No han de tractar-se per tant els brots lleus i sí tractar els brots moderats i greus.

Per consens, el tractament dels brots en la població pediàtrica es realitza amb MP oral o iv 30mg/kg durant 3-5 dies (26). En cas que no hi hagi resposta pot plantejar-se, igual que en els adults, un segon cicle de corticoteràpia o plasmafèresi després del primer o segon cicle de corticoides.

Bibliografia

1. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald Criteria. Ann Neurol. 2011 Feb;69(2):292-302. doi: 10.1002/ana.22366.

2. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. Brain 2003;126:770-82. doi: 10.1093/brain/awg081

3. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrás C, et al. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis 2004;10:413-416. doi: 10.1191/1352458504ms1068oa

4. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining de clinical course of multiple sclerosis. Neurology. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 2

5. Harris JO, Frank JA, Patronas N, et al. Serial gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging scans in patients with early, relapsing-remitting multiple sclerosis: Implications for clinical trials and natural history. Ann Neurol. 1991;29:548–55. doi: 10.1002/ana.410290515

6. Held U, Heigenhauser L, Shang C, et al. Centre for MS Research. Predictors of relapse rate in MS clinical trials. Neurology 2005;65(11):1769-1773.doi: 10.1212/01.wnl.0000187122.71735.1f

7. Multiple Sclerosis: Management of Multiple Sclerosis in Primary and Secondary Care. NICE Clinical Guidelines, No. 186. Editors: National Clinical Guideline Centre (UK). Source London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014

Oct. /National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. Bookshelf ID: NBK248064.

8. Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Dec 12;12:CD006921. doi: 10.1002/14651858.CD006921.pub3.

9. Ramo-Tello, C, Grau-López L, Tintoré M, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. Mult Scler. 2014 May;20(6):717-25. doi: 10.1177/1352458513508835

10. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al; COPOUSEP Investigators; West Network for Excellence in Neuroscience. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2015 Sep 5;386(9997):974-81. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61137-0. Epub 2015 Jun 28.

11. Morrow SA, Fraser JA Day C, Bowman D, Rosehart H, Kremenchutzky M, Nicolle M. Effect of Treating Acute Optic Neuritis With Bioequivalent Oral vs Intravenous Corticosteroids: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018 Jun 1;75(6):690-696. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0024.

12. Myhr KM, Mellgren SI. Corticosteroids in the treatment of multiple sclerosis. Acta Neurol Scand 2009;20(189):73–80. doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01026.x

13. Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse events. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988;51:285–287. doi: 10.1136/jnnp.51.2.285

14. Berkovich. Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. Neurotherapeutics 2013;10:97-105. doi: 10.1007/s13311-012-0160-7

15. Harrison DM, Gladstone DE, Hammond E, Cheng J, Jones RJ, Brodsky RA, Kerr D, McArthur JC, Kaplin A. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high-dose cyclophosphamide induction followed by glatiramer acetate maintenance. Mult Scler. 2012 Feb;18(2):202-9. doi: 10.1177/1352458511419701. Epub 2011 Aug 24.

16. Yamout BI, El-Ayoubi NK, Nicolas J, El Kouzi Y, Khoury SJ, Zeineddine MM. Safety and Efficacy of Rituximab in Multiple Sclerosis: A Retrospective Observational Study. J Immunol Res. 2018 Nov 12;2018:9084759. doi: 10.1155/2018/9084759. eCollection 2018.

17. O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, Libonati MA, Metz L, Murray RS, Sheremata WA, Vollmer TL, Stone LA; Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. Neurology. 2004 Jun 8;62(11):2038-43. doi: 10.1212/01.wnl.0000128136.79044.d6.

18. Cortese V, Chaudhry YT, So F, et al. Evidence-based guideline update: plasmapheresis in neurologic disorders: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2011; 76:294–300. doi: 10.1212/WNL.0b013e318207b1f6

19. Fazekas F, Lublin FD, Li D, Freedman MS, Hartung HP, Rieckmann P, Sørensen PS, Maas-Enriquez M, Sommerauer B, Hanna K; PRIVIG Study Group; UBC MS/MRI Research Group. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple

sclerosis: a dose-finding trial. Neurology. 2008 Jul 22; 71(4):265-71. doi:10.1212/01.wnl.0000318281.98220.6f.

20. Craig J, Young CA, Ennis M, et al. A randomised controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients receiving intravenous steroid treatment.J Neurol Neurosurg Psychiatry2003;74:1225–30.doi: 10.1136/jnnp.74.9.1225

21. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-realted relapse in multiple sclerosis. NEJM 1998;339(5):285-91. doi: 10.1056/NEJM199807303390501

22. Vukusic, S, Hutchinson, M, Hours MM, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse, Brain 2004;127:1353–1360.

23. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, Chambers CD. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. Rheum Dis Clin North Am. 2017 Aug;43(3):489-502. doi: 10.1016/j.rdc.2017.04.013.

24. Hellwig K, Beste C, Schimrigk S, et al. Immunomodulation and postpartum relapses in patients with multiple sclerosis Therapeutic Advances in Neurological Disorders 2009;2(1):7–11. doi: 10.1177/1756285608100416

25. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, Sen S, Sarac Y, Emrah Mavis M. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018 Aug;24(9):1205-1211. doi: 10.1177/1352458517717806. Epub 2017 Jun 26.

26. Wilbur C, Yeh EA. Improving Outcomes in Pediatric Multiple Sclerosis: Current and Emerging Treatments. Paediatr Drugs. 2019 Jun;21(3):137-152. doi: 10.1007/s40272-019-00338-6.

6. Injectables en Esclerosi Múltiple

Dra. Ester Moral
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi. Barcelona

1. Introducció

L'any 1995 es comercialitzava per primera vegada en el nostre país l'interferó beta 1b subcutani (SC), això va obrir la porta a poder tractar una malaltia que fins ara no disposava de tractament efectiu i conduïa de manera quasi inevitable a la discapacitat. En els següents anys van anar introduint-se en el mercat l'interferó beta 1ª intramuscular (IM). L'interferó beta 1ª SC i no fou fins la dècada del 2000 que l'acetat de glatiràmer també va estar disponible pel seu us a l'Estat Espanyol. Es tracta doncs de fàrmacs madurs en el tractament de la malaltia avalats pel seu temps d'ús i que a dia d'avui segueixen mostrant-se com eficaços i segurs. Composen el grup conegut com injectable inclòs dintre dels tractaments coneguts com tractaments plataforma o de moderada eficàcia. L'últim en incorporar-se al grup va ser l'Interferó pegilat o Peg-Interferó (Peg IFN) que s'introduí al mercat nacional l'any 2015 i per tant tot i la similitud amb la resta d'interferons, el seu bagatge és menor que el de la resta d'injectables.

Aquests tractaments han demostrat una disminució en la taxa de brots, una reducció de la progressió de la discapacitat i una reducció de l'aparició de lesions en RM.
Estan indicats en el tractament de l'EM activa, ja sigui Síndrome clínica aïllada (SCA), EMR i algun d'ells en la EMSP amb activitat.

2. Interferons beta

És una citosina que modula la resposta immune, encara que es desconeix el mecanisme d'acció precís. Hi ha diferents tipus d'Interferó Beta (INFB). Comentarem breument cada un d'ells assumint que el perfil d'efectes secundaris és molt similar en tots ells i per tant s'exposaran només en el primer d'ells.

INFB-1B SUBCUTANI (BETAFERÒ®-EXTAVIA®)

Va ser el primer tractament aprovat per l´EM. Es tracta d'una proteïna recombinant no glicosilada obtinguda de l'escherichia coli que reprodueix la seqüència de l'Interferó beta natural amb l'excepció de la substitució d'un aminoàcid. S'administra amb injecció subcutània i dosi de 250 mcg a dies alterns i està aprovat pel tractament de la SCA, l'EMR i l'EMSP amb activitat.

L'eficàcia del INFB-1b en l´EMRR es va demostrar en el que fou el primer estudi de Classe, dins de l'esclerosi múltiple i va incloure 372 malalts amb EMRR, aleatoritzats en tres grups de tractament: 50 mcg cada dos dies, 250 mcg cada dos dies o placebo amb una duració de dos anys. L'estudi va demostrar una reducció significativa de la taxa anual de brots 34% comparat amb placebo i aquest efecte estava relacionat amb la dosi. Mostrava també una major proporció de pacients lliures de brots (18% al grup placebo comparat amb 36% al grup tractat amb alta dosi), allargava el temps necessari per presentar un brot i reduïa el número de brots greus i el número de pacients que requerien d'ingrés hospitalari. Va mostrar també un efecte en RM amb una estabilització de la càrrega lesional en T2 comparat amb el grup placebo on aquesta clarament augmentava (1).

Després de 21 anys de seguiment (98% malalts), la taxa de mortalitat en general, és significativament inferior en els malalts tractats (18% vs 30.6% pel grup placebo) (3). Els malalts de l'estudi van rebre el tractament assignat durant 5 anys i després els tractaments varen ser opcionals i oberts, per tant, aquestes dades suggereixen que el tractament precoç amb INFB-1b millora la supervivència dels malalts amb EM.

Respecte a l'SCA

L'estudi BENEFIT es va fer amb 468 malalts afectats de SCA i com a mínim dues lesions desmielinitzants en l'RM, i després de dos anys, es va observar que hi havia un 45% de conversió a EM en el grup placebo i un 28% en el grup actiu i hi havia

també una reducció significativa de noves lesions actives i de lesions a T2 en la RM (4). Els estudis d'extensió mostren una disminució del risc d'evolucionar a una EMCD als 3 anys (reducció absoluta del risc (RAR) 14%) (5), als 5 anys (RAR 11%) (6) i als 8 anys (RAR 10%)(7). Mostren també un augment del temps mig per arribar a EMCD i una disminució de la taxa de brots. No obstant, la prevenció de la discapacitat a 3 i 5 anys no arriba a la significació estadística.

EMSP

La seva eficàcia es va demostrar en dos grans assajos, encara que amb discrepàncies en els resultats. L'estudi europeu, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo amb 718 malalts amb EMSP, va demostrar una reducció del 22% en la progressió de la discapacitat dels malalts, així com un increment en el temps fins a la progressió confirmada (p<0,01). També va ser significativa la disminució de la taxa de brots i 'estabilització de la càrrega lesional en T2 en el grup tractat comparat amb placebo (8).

L'estudi nord-americà va mostrar beneficis en la reducció de recaigudes i en els paràmetres de ressonància, però no va trobar un efecte d'alentiment en el temps fins a la progressió confirmada (9). L'anàlisi retrospectiva dels dos estudis conjuntament demostra que la població europea estava en un estadi més precoç i més actiu (clínica i radiològicament), suggerint un major component inflamatori de la malaltia (10). En general en aquests estudis es demostra un efecte beneficiós per als pacients amb EMSP activa, que tenen brots i un increment de l'EDSS en els dos anys previs.

S'administrà de manera subcutània a dies alterns i els efectes secundaris son similars als altres interferons (explicats més endavant). S'ha descrit l'aparició d'anticossos neutralitzants en el 34% dels malalts, que poden limitar l'eficàcia clínica del tractament.

INFB-1A INTRAMUSCULAR (AVONEX)

EMRR

La seva eficàcia es va demostrar en un estudi randomitzat, doble cec, amb 301 malalts amb EMRR (11). Després de dos anys d'estudi es va demostrar una reducció en la taxa de brots (0,61 i 0,9), una disminució en el volum lesional mesurat per RM i una menor taxa de progressió d'un punt en la EDSS (22% vs 35%), en el grup tractat amb 30 mcg de INFB-1a que en el placebo. En un altre estudi realitzat a doble cec i randomitzat, altes dosis de INFB-1a (60 mcg) no van demostrar superioritat a la dosis de 30 mcg (12). Per altre part, l'INFB-1a ha suggerit tenir efectes beneficiosos en la funció cognitiva (13).

SCA

En l'estudi CHAMPS, es va fer un assaig aleatoritzat i controlat amb 383 malalts amb SCA i RM amb evidència de dos o més lesions desmielinitzants, i va demostrar de forma significativa una menor probabilitat de desenvolupar una EM clínicament definida (EMCD) en els malalts tractats (21% vs 39%) (14). En l'RM es va demostrar una reducció en el volum lesional en T2 i una menor aparició de lesions que captaven gadolini (p<0,001). Posteriorment s'han fet estudis d'extensió obert a 5 i més anys, que demostren que el grup amb tractament des de l'inici presenta un menor risc de fer EMCD (15). Tot i que en l'extensió als 10 anys no hi ha canvis en la discapacitat ni en les mesures de la RM (16-18).

L'INFB-1a intramuscular, s'administra 30 mcg setmanalment. Té menys efectes secundaris locals en el punt d'injecció però sol donar efectes sistèmics de tipus síndrome pseudogripal sobretot durant els primers mesos d'inici del tractament. Té una taxa d'anticossos neutralitzants en un 2-5% de casos, que poden limitar la seva eficàcia en el temps.

INFB-1A-SUBCUTANI (REBIF)

EMRR

La seva eficàcia es va demostrar en un estudi randomitzat i a doble cec, amb 560 malalts en tres braços d'estudi: 22 mcg o 44 mcg tres vegades a la setmana i placebo (19). Als dos anys, els malalts amb tractament actiu van mostrar una reducció significativa en la taxa de brots (27% i 33% respectivament) i en la càrrega lesional en la RM (1,2% i 3,8%), davant d'un increment en el grup placebo (10,9%).

Posteriorment s'ha fet una extensió d'aquest estudi, en el que

els malalts tractats inicialment amb placebo, rebien als dos anys tractament actiu a una de les dues dosis, mentre que els tractats inicialment seguien amb el mateix tractament (20). Després de dos anys més de seguiment, es va comprovar que els malalts tractats des de l'inici amb tractament actiu, van presentar significativament menys discapacitat i menys lesions en l'RM, que els malalts amb placebo, avalant que el tractament precoç en pacients amb EMRR és més beneficiós. Posteriorment extensions de l'estudi PRISMS, suggereixen, que el tractament ràpid amb INFB-1a en malalts amb EMRR, dona importants i sostinguts beneficis a llarg termini tant clínics com radiològics, comparat amb el tractament tardà.

SCA

L'estudi ETOMS es va fer amb 308 malalts amb un assaig aleatoritzat i controlat, afectats de SCA i amb una RM suggestiva de desmielinització (23). En el grup tractat hi havia una menor incidència de conversió a EM en dos anys (34% enfront de 45%), un increment en el temps de conversió a EMCD (569 dies vs 2525 dies), i diferències significatives en les mesures d'RM. Un estudi posterior va demostrar també reducció en l'atròfia cerebral (24).

EMSP

S'ha estudiat en diferents assajos aleatoritzats i controlats. Han mostrat eficàcia en aquells malalts que presentaven brots i en l'activitat en RM (25-26)

L'INFB-1a subcutani, es pot administrar en dos dosis: 22 mcg i 44 mcg, sempre tres dies a la setmana. Els efectes secundaris son similars als altres interferons (descrits més endavant). Hi ha anticossos neutralitzants en el 24% de malalts amb 22 mcg i en el 13% de malalts amb 44mcg, però això no sembla afectar a la taxa de recaigudes.

INFB-1A PEGILAT

És l'interferó que més recentment es va incorporar al mercat i és fruit d'un procés de pegilació. El procés de pegilació d'Interferó Beta 1ª Intramuscular (IM) es va desenvolupar per obtenir una molècula més estable en el temps que mantingués l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat demostrada per IFN Beta 1ª amb una menor freqüència d'administració, que pogués permetre reduir dosis i freqüència d'administració i millorar l'adherència del pacient al tractament.

El procés de pegilació consisteix en adherir a la molècula d´Interferó Beta 1ª un grup alfa amino a l'extrem amino- àcid N terminal, resultant una molècula de 45 KDa. El mecanisme d' acció no es coneix del tot, tot i que s'assumeix similar a la de l'IFN beta 1ª IM potenciant la regulació de citoquines antiinflamatòries i regulant a la baixa les proinflamatòries.

Es van provar diferents dosis d´ IFN així com la presentació intramuscular i subcutània (s.c) en els assajos inicials, triant finalment la de 125 micrograms per via subcutània en demostrar ser equivalents ambdues vies d'administració i ser aquesta la dosi que mantenia una major eficàcia clínica amb efectes secundaris equiparables als presentats amb IFN Beta 1ª IM 30 micrograms/setmana.

ESTUDIS

L'eficàcia i tolerabilitat del PegIFN Beta 1ª va quedar demostrada a l'estudi ADVANCE; es tracta d'un estudi fase III que va incloure gairebé 1500 pacients dissenyat a 2 anys (27-29).

Durant el primer any els pacients van ser randomitzats a 3 branques de tractament (uns 500 pacients per branca); a una d'elles els pacients rebien tractament amb 125 micrograms de PegIFN Beta 1ª S.C cada 2 setmanes, a la segona branca 125 micrograms de PegIFN Beta 1ª S.C cada 4 setmanes i a la tercera branca els pacients rebien placebo.

Durant el segon any es mantenien les dues primeres branques de tractament, mentre que els pacients que durant el primer any havien rebut placebo eren randomitzats aleatòriament al 50% per rebre PegIFN Beta 1ª S.C cada 2 ó 4 setmanes respectivament.

Es tractava de pacients actius, requerint els criteris d'inclusió de l'estudi haver presentat almenys 2 brots en els darrers 3 anys, un d'ells en els darrers dotze mesos previs. Entre un 35-40% dels pacients havien rebut algun tractament immunomodulador prèviament (IFN o acetat de glatiràmer).

L'estudi implicava la realització d'RM cranial basal, a les 24, 48 i 96 setmanes respectivament.

L'objectiu primari al primer any era la reducció de la taxa anualitzada de brots comparada amb el grup placebo.

Com objectius secundaris durant el primer any es van incloure: nº de lesions noves o que augmentaven la mida en T2, proporció de pacients que van presentar brots durant el primer any i la no progressió de la discapacitat a les 12 setmanes.

Més del 85% dels pacients van completar el primer any de seguiment.

La reducció anual de la taxa de brots va ser significativa a les dues branques de tractament comparat amb placebo, essent d'un 36% en el grup que rebia PegIFN Beta 1ª S.C cada 2 setmanes i del 28% en el grup que rebia el tractament cada 4 setmanes.

La reducció de la progressió de la discapacitat a les 24 setmanes va ser únicament significativa en el grup que rebia tractament cada 2 setmanes, del 54% comparat amb el grup placebo.

La reducció d'aparició de noves lesions a T2 o de captacions de gadolini a l'any va ser significatiu a ambdós braços de tractament actiu, però significativament més alt al grup que rebia PegIFN Beta 1ª S.C cada 2 setmanes comparat amb el grup que rebia tractament cada 4 setmanes (67% vs 28% reducció de noves lesions en T2, i 86 vs 36% l'aparició de lesions captants de gadolini).

És a dir que en finalitzar el primer any, ja es podien observar uns resultats clarament favorables cap al grup que rebia tractament actiu cada 2 setmanes.

Els resultats favorables es mantenien a 2 anys essent significativament millors al grup que rebia tractament cada 2 setmanes i es va observar una tendència favorable cap al grup que havia començat tractament actiu des del primer any respecte a l'inici tardà (37% de reducció de la taxa anualitzada de brots en el grup tractat cada 2 setmanes des del principi, en relació al que iniciava tractament actiu el segon any).

Val a dir que durant el segon any s'observà encara més la tendència a disminuir la taxa anualitzada de brots respecte al primer any en els pacients que havien rebut tractament des de l'inici i el mateix fenomen es va objectivar a les mesures radiològiques.

SEGURETAT

Pel que fa al perfil de seguretat del fàrmac (27-29), en general els efectes adversos eren superposables als de l´IFN beta 1ª IM incloent sobretot l'eritema al punt d'injecció i la síndrome pseudogripal. Al final del primer any el 50% de pacients no van referir flu like. Dels que van referir presentar-lo, el 90% el van classificar com lleu/moderat. Menys d'un 1% de pacients van discontinuar l'estudi a causa d'aquest símptoma.

Respecte als paràmetres analítics, menys de l'1% dels pacients en ambdues dosis van presentar limfopènia significativa (<0.5×109/L) .

Respecte a l'elevació de transaminases a les 3 branques de tractament (incloent el braç que rebia placebo durant el primer any) menys de l'1% van presentar una elevació de 3 vegades el valor normal de les mateixes.

Els resultats de seguretat es van mantenir el primer i segon any de tractament. Pel que fa a la comparació de les dues dosis de tractament la presència d'efectes adversos greus i discontinuacions de tractaments, van ser similars en ambdós grups.

Per tots aquests motius, L´IFN beta 1ª S.C administrat cada 2 setmanes, es perfila com una bona alternativa dins els tractaments per a l´EM no agressiva, amb un bon perfil d'eficàcia i seguretat i la comoditat de poder ser autoadministrat cada 2 setmanes (4).

EVIDÈNCIA EN ESTUDIS D´EXTENSIÓ I PRÀCTICA CLÍNICA REAL

Tant amb l´estudi d´extensió ATTAIN com des de la seva comercialització els anys 2014-2015, no s´han evidenciat d´altres efectes adversos no descrits amb anterioritat (30,31).

RECOMANACIONS D'ÚS

Es recomana un escalat de dosi a l'inici del tractament, iniciant la primera dosi amb 63 micrograms, la segona dosi a les dues setmanes amb 94 micrograms i dues setmanes després, assolir la dosi completa de 125 micrograms (32).

No hi ha dades sobre el seu ús en població infantil o en la síndrome clínica aïllada.
No cal ajustar la dosi del fàrmac en pacients amb insuficiència renal.

Es recomana fer un seguiment estret a aquells pacients amb insuficiència hepàtica greu si necessiten iniciar el fàrmac (32).

ESTUDIS COMPARATIUS ENTRE INTERFERONS

L'estudi INCOMIN va comparar l'eficàcia de l'INFB-1b amb INFB-1a intramuscular en 188 malalts amb EMRR i va trobar que l'INFB-1b era més eficaç clínicament i radiològicament (33). L'estudi era randomitzat, però no era cec, però els resultats clínics van ser consistents amb els radiològics i aquests es varen obtenir amb anàlisi cec. Després de dos anys, es va demostrar una diferencia significativa en els malalts lliures de recaigudes, en el grup amb INFB-1b comparat amb INFB-1a (51% versus 36%, amb risc relatiu de recaiguda 0,76, CI 95%: 0,59-0,9). Per altre banda, els malalts amb INFB-1b estaven més lliures de noves lesions T2 a la RM (55% versus 26%, relatiu risc de noves lesions T2 0,6, CI 95%: 0,45-0,8).

L'estudi EVIDENCE, amb 677 malalts randomitzats, comparant INFB- 1a, 44 mcg tres vegades a la setmana amb 30 mcg una vegada a la setmana (34). Les recaigudes eren menys freqüents amb el primer tractament (25% versus 37%), i el número mig de lesions actives a RM també era inferior (0,17 versus 0,33). Aquest estudi tenia moltes limitacions, ja que era obert, la duració era curta (sis mesos), no es va valorar la discapacitat i s'utilitzaven diferents dosis, freqüències i vies d'administració (34-35).

En una extensió de l'estudi EVIDENCE, els malalts que canviaven de baixa dosi a alta dosi de INFB-1a, presentaven una reducció estadísticament significativa de la taxa de brots anuals (50%), mentre que els malalts que continuaven en altres dosis seguien amb una disminució de la taxa de brots anuals, però no significativa (26%) (36). La major dosi de INFB-1a estava associada a més efectes secundaris.

Un altre estudi obert i randomitzat, amb 310 malalts amb EMRR va comparar INFB-1a subcutani 22 mcg setmanal, amb INFB-1b 250 mcg cada dos dies, i va observar que no hi havia diferencia en les taxes anuals de recaigudes (37,38).

Tot això sembla suggerir, tot i que amb limitacions, que una dosi més alta i una major freqüència d´administració podria suposar una major eficàcia.

BENEFICI DE L'INFB A LLARG TERMINI

Els estudis inicials que es van fer amb INFB en malalts amb EMRR son randomitzats i a doble cec, però tenen un seguiment relativament curt, de només dos anys. Els resultats de les extensions d'aquests estudis suggereixen que hi ha un benefici continuat, però tenen limitacions per ser tractaments oberts, no controlats, valoració clínica retrospectiva i pèrdua de molts malalts en el seguiment. Estudis de llarg termini randomitzats i cecs no serien viables econòmica ni èticament (39).

Els estudis observacionals de llarg termini són més pràctics, però estan limitats per la metodologia no randomitzada retrospectiva. Aquests estudis donen suport, però no són concloents, a que el tractament amb INFB en l'EM protegeix de la discapacitat a llarg termini.

En un estudi amb 1504 malalts amb EMRR, 1103 malalts van ser tractats amb INFB diferents i 401 no van rebre tractament (40). Van fer un seguiment de 5.7 anys i van observar que en el grup tractat disminuïa la probabilitat de passar a EMSP (hazard rati (HR) 0,38; IC 95%:0,24-0,58), i hi havia una significativa reducció d'arribar a EDSS de 4 (HR: 0,7; IC 95%: 0,53-0,94) i a un EDSS de 6 (HR: 0,6; IC 95%: 0,38-0,95). No obstant, hi havia diferencies en la forma d'entrada dels malalts tractats i no tractats que esbiaixen els resultats de l'estudi (41).

Un altre estudi observacional amb 868 malalts tractats amb INFB, 829 controls actuals no tractats amb INFB i 959

controls històrics d'abans de aprovar el INFB (42). El temps de seguiment mig va ser de 5,1; 4,0 i 10,8 anys, respectivament. En un anàlisi de regressió ajustada, no va demostrar una relació estadística significativa entre el temps de INFB i el risc d'arribar a una puntuació de 6 al EDSS, tant al comparar-ho amb els controls actuals (HR: 1,30; IC 95%: 0,92-1,83), com amb els controls històrics (HR: 0.77; IC 95%: 0,58-1,02). Però es va detectar que la malaltia es comportava de manera més benigna en els malalts no tractats, hi havia un biaix, amb una tendència a tenir un final mes favorable que els grups control.

EFECTES SECUNDARIS DELS INFB

Els INFB tenen bastants efectes secundaris. Les reaccions locals són freqüents, amb eritema, induracions, lipoatròfia i en algunes ocasions necrosi cutània. Els símptomes pseudogripals son també freqüents a l'inici; es tracten amb paracetamol, ibuprofè i glucocorticoides i solen disminuir i desaparèixer en 2-3 mesos (43).

Poden fer alteració hepàtica asimptomàtica en el 37% de casos (44). Freqüentment son discretes (67%), però poden ser moderades (4-7%), o greus (1-2%) (45). Son més freqüents en els tres o sis primers mesos (50%-75% respectivament), resolent-se en la majoria de casos espontàniament o ajustant la dosi d'INFB. Als dos anys, només un 11% tenen alteració hepàtica. Únicament en el 0,4% es va haver de deixar el tractament.

Pot haver-hi també alteracions hematològiques amb leucopènia, anèmia i rombopènia. S'han descrit trastorns tiroïdals, que a vegades precisen tractament. De forma poc freqüent s'ha reportat depressió i suïcidi. També pot fer polineuropatia reversible.

Es recomana monitorització analítica semestral amb hemograma i formula, funció hepàtica i tiroïdal, en els malalts tractats amb INFB.

ANTICOSSOS NEUTRALITZANTS

Els anticossos neutralitzants (NABS) redueixen la biodisponibilitat de l'INFB i hi ha evidència que pot afectar la resposta al tractament amb INFB, mesurada per la resposta clínica (recaigudes i progressió de la malaltia) i radiològica (46). La taxa NABS varia segons el tipus d'INFB, la dosi, la via d'administració i la durada del tractament, sent més elevada en l'INFB-1b, intermèdia en l'INFB- 1a tres vegades a la setmana i més baixa en el INFB-1a una vegada a la setmana (31, 15 i 2 % respectivament) (47).

No obstant, estudis posteriors han mostrat que els NABS disminueixen amb el temps de tractament amb INFB i que els malalts que son NABS negatiu als 24 mesos de tractament amb INFB és molt poc probable que es positivitzin (48).

Aquests resultats podrien tenir implicacions en l'elecció del tractament, en el sentit de que utilitzar INFB-1a intramuscular administrat una vegada a la setmana, per evitar el problema dels NABS podria ser l'elecció, però aquest tractament té una activitat biològica acumulativa inferior als altres INFB (1a administrat tres vegades a la setmana, o 1b administrat a dies alterns), suggerint que la formació menor de NABS no es tradueix en una millora efectivitat (49).

Actualment hi ha discordança en l'opinió dels experts i les guies. Es necessitarien més estudis per determinar la utilització dels tests de NABS en els malalts amb INFB. No hi ha suficient informació per fer recomanacions de cada quan fer els tests, quin test utilitzar i quins valors utilitzar amb la qual cosa i tenint en compte la disponibilitat d'altres alternatives terapèutiques el seu valor a la pràctica clínica habitual és mínim (45-51).

3. Acetat de glatiràmer

L'AG o copolímer 1, es un pèptid de quatre aminoàcids amb una estructura antigènica similar a la proteïna bàsica de la mielina. El mecanisme d'acció està basat en la interacció entre el fàrmac i el complex major d'histocompatibilitat i el receptor de la cèl·lula T (52). A més a més, és un potent inductor de limfòcits TH2 supressors i de citocines antiinflamatòries. S´administrava inicialment en la dosi de 20 mg/ml diàriament però des de que va sortir al mercat la dosi de 40 mg/ml l´administració és de 3 vegades per setmana en general dilluns, dimecres i divendres o amb qualsevol altra seqüència similar, és aquesta la més utilitzada amb gran diferencia. Els següents estudis demostren la seva efectivitat.

EMRR

En un estudi aleatoritzat a doble cec amb AG i placebo, amb 251 malalts amb EMRR, es va demostrar una reducció significativa en la taxa de brots (1,19 davant de 1,68) (53). Als dos anys els malalts tractats tenien una menor taxa de recaigudes que els de placebo (1,19 versus 1,68). A les 140 setmanes de seguiment el grup placebo tenia una major proporció de malalts amb un augment de la discapacitat igual o superior a 1.5 punts en la EDSS, comparat amb el grup tractat (41% versus 22%) (54).

En un altre estudi amb 239 malalts es va demostrar una reducció significativa del volum lesional en T2 en la RM (55).

SCA

L'estudi PRECISE es va realitzar amb 481 malalts que havien tingut un SCA i RM indicativa de desmielinització, demostrant una diferencia significativa en el risc de conversió a EMCD a dos anys en el grup tractat 25% enfront a 43% en el placebo (56).

EMSP

No s'han fet estudis al respecte.

ESTUDIS COMPARATIUS ENTRE INFB I AG

Els estudis controlats mostren una utilitat clínica similar entre ambdós tractaments, essent difícil les comparacions per utilitzar criteris diferents (57). L'estudi BEYOND amb malalts amb EMRR, es va fer randomitzat i cec amb INFB-1b (250 o 500 mcg) i AG (58). Després de dos anys, no van trobar diferencies significatives entre ambdós grups en la taxa de brots, progressió de la discapacitat o mesures de càrrega lesional en la RM.

BENEFICI DE L'ACETAT DE GLATIRÀMER A LLARG TERMINI

Estudis de seguiment a llarg termini en malalts amb EMRR o SCA tractats amb injectables han demostrat una reducció en la taxa de brots, disminució en la progressió de la discapacitat (40,41,59).

EFECTES SECUNDARIS

D'igual manera que en el cas dels interferons, els malalts tractats amb AG poden tenir reaccions locals, amb eritema, induració I lipodistròfia, però a diferència d´aquests no presenten síndrome pseudogripal postinjecció però si que pot donar-se una reacció transitòria postinjecció amb dolor toràcic, flushing, dispnea, palpitacions i ansietat de la que cal avisar al pacient doncs pot provocar gran alarma en cas contrari. En el cas de l´AG no cal monitorització analítica semestral. El significat de la detecció d'anticossos contra aquest fàrmac es incert (60).

INJECTABLES I EMBARÀS

Fins a finals del 2019 l´únic fàrmac que podia administrar-se durant l´embaràs si així es considerava necessari era l´acetat de glatiràmer. En aquesta data les agències que ho regulaven van donar llum verda al canvi de fitxa tècnica en el cas dels interferons basant-se en les dades obtingudes dels diferents registres d´embaràs, (registre Europeu, Registre Alemany, Registre Nòrdic i la base de dades global de Merck Serono) i incloent en el conjunt dels 4 registres més de 1600 casos d´embaràs exposats a Interferó, van concloure que l´interferó beta també pot ser utilitzat durant l´embaràs i si es considera necessari també durant la lactància en cas que es consideri necessari, motivant així un canvi en la seva fitxa tècnica (61-63).

RECOMANACIONS D'ÚS D'INJECTABLES EN L'ESCLEROSI MÚLTIPLE

Tant AG com els diferents interferons es consideren com a tractaments plataforma o de primera línia i poden ser utilitzats en la SCA com en EMR. Respecte a l´EMSP només es consideren aptes en casos d´EMSP amb activitat (clínica o radiològica) els interferons d´alta dosi (interferó beta 1b i Interferó beta 1ª S.C 44 mcg). No estan aprovats en formes d´EMSP sense activitat ni en EMPP.

Resulta especialment interesant tenint en compte que la majoria de pacients amb EM són dones en edat reproductiva el fet de que en cas de necessitat aquests tractaments puguin ser utilitzats durant la gestació.

Bibliografia

1. Interferons beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo- controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1993;43:655-661.

2. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neurology 1995;45:1277-1285.

3. Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFNB-1b trial. Neurology 2012;78:1315-1322.

4. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. BENEFIT. Neurology 2006;67:1242-1249.

5. Kaposs L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. Lancet 2007;370:389-397.

6. Kaposs L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. Lancet Neurol 2009;8:987-997.

7. Edan G, Kappos L, Montalban X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS: 8 year follow-up of BENEFIT. J Neurol Neurosurg and Psychiatry 2014;11:1183-1189.

8. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressivemultiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Lancet 1998;352:1491-1497.

9. North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. Neurology 2004;63:1788-1795.

10. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. European (EU- SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board; North American (NA-SPMS) Interferon beta-1b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Trial Steering Committee and Independent Advisory Board. Interferon beta- 1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. Neurology 2004;63:1779-1787.

11. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta- 1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol 1996;39:285-294.

12. Clanet M, Radue EW, Kappos L, et al. A randomized double-blind, dose- comparison study of wekly interferon beta-1a in relapsing MS. Neurology 2002;59:1507-1517.

13. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol 2000:48;885-892.

14. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med 2000 Sep 28;343:898-904.

15. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. Neurology 2006;66:678-684.

16. Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. Arch Neurol 2012;69:183-190.

17. Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. IMPACT Investigators.Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. Neurology 2002 Sep 10;59(5):679-687.

18. Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, et al. Multicentre, randomised, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:706-710.

19. Randomised double-blind placebo controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Lancet 1998;352:1498-1504.

20. PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. Neurology 2001;56:1628-1636.

21. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing- remitting MS. Neurology 2006;67:944-953.

22. Noseworthy JH. How much can we learn from long term extension trials in multiple sclerosis? Neurology 2006;67:930-931.

23. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. ETOMS (Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group).Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001 May 19;357:1576-1582.

24. Filippi M, Rovaris M, Inglese M, et al. Interferon beta-1a for brain tissue loss in patients at presentation with syndromes suggestive of multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:1489-1496.

25. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon- beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlledtrial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. Neurology 2001;56:1496-504.

26. Hugues RA. Interferon beta-1a for secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol Sci 2003;206:199-202.

27. Calabresi P, Keiseier B, Arnold D.et al. Pegylated interferón beta 1a for relapsing – remitting Multiple Sclerosis (ADVANCE): a randomized, phase 3, double blind study. Lancet Neurol. May 2014

28. Calabresi P,Deykin A, , Arnold D.et al. Analysis of 2 year clinical efficacy and safety of peg interferón beta 1a in patients with relapsing – remitting Multiple Sclerosis: data from the pivotalphase 3 ADVANCE Study. Poster at 2014 AAN

29. Giovannoni G, Southam E, waubant E. Systematic review of disease-modifying therapies to assess unmeet needs in Multiple Sclerosis: tolerability and adherence. Multiple Sclerosis Jan 2012

30. Scott D. Newsome, Thomas F. Scott,et al. Long-term outcomes of peginterferon beta-1a in multiple sclerosis: results from the ADVANCE extension study, ATTAIN. Ther Adv Neurol Disord. 2018, Vol. 11: 1–12

31. Annette Kolb-Mäurer1, Cord Sunderkötter2, Borries Kukowski3, Sven G. Meuth4*. Et al. An update on Peginterferon beta-1aManagement in Multiple Sclerosis: resultsfrom an interdisciplinary Board of Germanand Austrian Neurologists anddermatologists. BMCNeurology (2019) 19:130 Ficha técnica Plegridy

32. Durelli L, Verdun E, Barbero P, et al. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). Lancet 2002;359:1453-1460.

33. Panitch H, Goodin DS, Francis G, et al. Randomized comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS. The EVIDENCE Trial. Neurology 2002;59:1496-1506.

34. Lublin FD. When marketing and science intersect: do patients with MS benefit? Neurology 2002;59:1480-1481.

35. Kieburtz K, McDermott M. Needed in MS: evidence, not EVIDENCE. Neurology 2002;59:1482-1483.

36. Schwid SR, Thorpe J, Sharief M, et al. Enhanced benefit of increasing interferon beta-1a dose and frequency in relapsing multiple sclerosis: the EVIDENCE Study. Arch Neurol 2005;62:785-792.

37. Koch-Henriksen N, Sorensen PS, Christensen T, et al. A randomized study of two interferon-beta treatments in relapsing-remitting multiple sclerosis. Neurology 2006;66:1056-1060.

38. Rudick RA, Cutter G. Interferon-beta for multiple sclerosis: Long-term benefits? Ann Neurol 2007;61:283-285.

39. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon- beta-treated relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 2007;61:300-306.

40. Renoux C, Suissa S. Immortal time bias in the study of effectiveness of interferon-beta in multiple sclerosis. Ann Neurol 2008; 64:109-110.

41. Shirani A, Zhao Y, Karim ME, et al. Association between use of interferon beta and progression of disability in patients with relapsing- remitting multiple sclerosis. JAMA 2012;308:247-256.

42. Rio J, Nos C, Bonaventura I, et al. Corticoesteroids, ibuprofen and acetaminophen for IFNbeta-1a flu symptoms in MS:

a randomized trial. Neurology 2004;63:525-528.

43. Tremlett HL, Yoshida EM, Oger J. Liver injury associated with the beta- interferons for MS: a comparison between the three products. Neurology 2004;62:628-631.

44. Francis GS, Grumser Y, Alteri E, et al. Hepatic reactions during treatment of multiple sclerosis with interferon-beta-1a: incidence and clinical significance. Drug Saf 2003;26:815-827.

45. Goodin DS, Frohman EM, Hurwitz B, et al. Neutralizing antibodies to interferon beta: assessment of their clinical and radiographic impact: an evidence report: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2007;68:977-984.

46. Bertolotto A, Malucchi S, Sala A, et al. Differential effects of three interferon betas on neutralising antibodies in patiens with multiple sclerosis: a follow up study in an independent laboratory. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;73:148-153.

47. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Ross C, et al. Appearance and disappearance of neutralizing antibodies during interferon-beta therapy. Neurology 2005; 65:33-39.

48. Bertolotto A, Sala A, Malucchi S, et al. Biological activity of interferon betas in patients with multiple sclerosis is affected by treatment regimen and neutralising antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:1294-1299.

49. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al. Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. Eur J Neurol 2005;12:817-827.

50. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2010; 9:740-750.

51. Arnon R, Aharoni R. Mechanism of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis and its potential for the development of new applications. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101 Suppl 2:14593-14598.

52. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1995;45:1268-1276.

53. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology 1998;50:701-708.

54. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol 2001;49:290-297.

55. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. PreCISe study group. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-

controlled trial. Lancet 2009 Oct 31;374:1503- 1511.

56. La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferons-beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2014;7:CD009333.

57. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol 2009;8:889-897.

58. Ford C, Goodman AD, Johnson K, et al. Continous long-term immunomodulatory therapy in relapsingmultiple sclerosis: results from the 15-year analysis of the US prospective open-label study nof glatiramer acetate. Mult Scler 2010;16:342-350.

59. Salama HH, Hong J, Zang YC, et al. Blocking effects of serum reactive antibodies induced by glatiramer acetate treatment in multiple sclerosis. Brain 2003;126:2638-2647.

60. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, et al.Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. J Neurol. 2020 Jun;267(6):1715-1723

61. Hakkarainen KM, Juuti R, Burkill S,et al. Pregnancy outcomes after exposure to interferon beta: a register-based cohort study among women with MS in Finland and Sweden. Ther Adv Neurol Disord. 2020 Oct 7;13:1756286420951072

62. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, et al. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. Mult Scler. 2016 May;22(6):801-9

7. Teriflunomida en Esclerosi Múltiple

Dr. Jaume Sastre Garriga
Servei de Neurologia / Neuroimmunologia, Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat), Campus Hospitalari Vall d'Hebron, Barcelona

1. Introducció

En aquesta revisió tractarem de descriure els resultats fonamentals de seguretat i eficàcia de la teriflunomida i les recomanacions principals relatives al seu ús. La seva prescripció és una realitat des de fa ja un grapat d'anys en molts països del nostre entorn, amb el nom comercial de AUBAGIO®, donat que va rebre llicència per a la seva comercialització per part de l'EMA el 26 d'agost de 2013, amb data de darrera renovació de 28 de maig de 2018. La fitxa tècnica actualitzada en castellà es pot trobar a la pàgina web de l'AEMPS en el següent enllaç: https://tinyurl.com/v9n3b4d.

2. Mecanisme d'acció de la teriflunomida

La teriflunomida és una molècula oral que actua inhibint l'enzim dihidroorotat deshidrogenasa, de manera que interfereix en la síntesi de novo de les pirimidines; com a resultat d'aquesta inhibició posseeix activitat antiproliferativa [1]. La teriflunomida és el metabòlit primari de la leflunomida (Arava®), que es troba àmpliament comercialitzat per al tractament de l'artritis reumatoide activa de pacients adults [2] i per l'artritis psoriàsica activa. És per això que disposem d'informació de seguretat que pot ser rellevant, encara que de manera sempre indirecta, en el cas de la teriflunomida. La seva activitat antiproliferativa derivada de la inhibició de la dihidroorotat deshidrogenasa, li confereix un poder citostàtic sobre els limfòcits B i T que es troben en estat de proliferació, però no afecta els limfòcits i altres cèl·lules en estat quiescent. Afegit a aquest efecte antiproliferatiu, la teriflunomida és capaç de causar alteracions en la síntesi de fosfolípids i en la glicosilació de proteïnes, també a les cèl·lules del sistema immune, amb un profund impacte a diferents nivells, afectant la seva capacitat de sintetitzar missatgers secundaris [1].

S'ha suggerit també un efecte immunomodulador, independent de la inhibició de la dihidroorotat deshidrogenasa [1, 3, 4]. En qualsevol cas, la pàgina web de l'organisme col·laborador de l'OMS: WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology a: www.whocc.no la cataloga com d'immunosupressor selectiu (L04AA31). Estudis en un model animal han demostrat que la teriflunomida és capaç de modificar el curs de l'encefalomielitis autoimmune experimental; en aquest treball es va demostrar eficàcia de la teriflunomida emprada tant en modalitat profilàctica, com a l'inici de la malaltia clínica com en fase de remissió [5]. En aquest model animal es va confirmar l'efecte anti-inflamatori del fàrmac i la seva capacitat per reduir la desmielinització i el dany axonal consegüents quan es va administrar de manera profilàctica o terapèutica i també per produir millores funcionals mesurades amb tècniques electrofisiològiques.

3. Eficàcia de la teriflunomida en Esclerosi Múltiple

RESULTATS D'ESTUDIS FASE II

Monoteràpia

Els resultats de l'assaig clínic de fase II aleatoritzat doble cec, controlat amb placebo, de nou mesos de durada (36 setmanes), realitzat en 179 pacients amb esclerosi múltiple remitent-recurrent o secundària progressiva amb dues dosis diferents de teriflunomida (7mg / dia o 14mg / dia en una sola presa al dia), es van publicar el 2006 i motivaren la continuació del programa de desenvolupament clínic de la teriflunomida [6]. Aquest assaig clínic va ser positiu per al seu objectiu primari, i va mostrar una disminució significativa en el nombre acumulat de lesions combinades úniques per ressonància magnètica practicada per les dues dosis en relació a placebo; altres paràmetres lesionals de ressonància magnètica, com

les lesions que realçaven amb gadolini o les lesions noves en T2 també van afavorir als braços tractats amb teriflunomida. No hi va haver diferències en la taxa de brots, encara que sí es va demostrar un efecte estadísticament significatiu pel que fa a l'evolució de la discapacitat per a la dosi de 14mg / dia [6]. Els resultats de l'estudi d'extensió (seguiment màxim de vuit anys i mig) es varen publicar el 2012 [7]. A aquest estudi es van incorporar els 147 pacients que van entrar en la fase d'extensió després de la finalització de l'assaig fase II; després d'un seguiment mitjà de 5,6 anys un 42% havien abandonat l'estudi i el fàrmac (aproximadament la meitat, un 19% del total, ho varen fer a causa d'efectes adversos relacionats amb el fàrmac). Les taxes de brots durant el seguiment varen romandre en nivells comparables als obtinguts durant l'estudi, essent el comportament similar per a l'EDSS, observant-se en tots dos paràmetres un possible efecte dosi-resposta (favorable a la dosi de 14mg / dia, també observat per a alguns paràmetres de ressonància magnètica, incloent el volum cerebral).

Teràpia de combinació

El 2012 es varen publicar els resultats d'un estudi doble cec aleatoritzat de fase II de teràpia combinada, de 6 mesos (24 setmanes) de durada inicial i una extensió també cega fins a les 48 setmanes, en què es va reclutar a 118 pacients amb formes en brots d'esclerosi múltiple, i als quals se'ls va administrar placebo o dues dosis diferents de teriflunomida (7 i 14mg / dia) afegit al tractament de base amb interferó-beta [8]. Es varen observar disminucions estadísticament significatives per a les dues dosis de teriflunomida (7mg o 14mg) en el nombre de lesions que realçaven amb gadolini davant placebo a les 24 setmanes (82,6% per a la dosi de 7mg / dia -p = 0,0005- i 84,4% -p <0,0001- per a la dosi de 14mg / dia) i a les 48 setmanes (84,6% per a la dosi de 7mg / dia -p = 0,0005- i 82,8% -p <0,0001- per a la dosi de 14mg / dia). Els resultats d'un estudi paral·lel de teràpia combinada amb acetat de glatiramer també es coneixen [9]; es tracta d'un estudi fase II de 24 setmanes de durada on es varen incloure 123 pacients amb esclerosi múltiple remitent-recurrent en tractament amb acetat de glatiramer al qual s'afegia teriflunomida a dosi de 7mg / dia o 14mg / dia o placebo. Es van observar diferències favorables als dos grups de teràpia combinada comparat amb placebo en el nombre de lesions que realçaven amb gadolini en seqüències potenciades en T1 per a la dosi baixa (p = 0,0306) i en el volum d'aquestes lesions per a la dosi alta (p = 0,0381). D'altra banda, dir que l'estudi TERACLES (fase III, com a teràpia combinada a l'interferó-beta, amb dos braços de tractament -7 i 14mg / dia- més placebo) es va aturar, la qual cosa suposà la finalització del programa de teriflunomida com a teràpia combinada.

RESULTATS D'ESTUDIS FASE III

Es coneix tot el detall dels resultats de l'assaig fase III TEMSO [10]. Es tracta d'un assaig clínic amb dos braços de tractament (teriflunomida a dosis de 7 i 14mg / dia) versus placebo. En aquest estudi es varen aleatoritzar (1: 1: 1) 1.088 pacients, dels quals un 73,2% van completar l'estudi prenent medicació o placebo (percentatges similars en els tres braços). Els criteris d'inclusió indicaven: esclerosi múltiple remitent-recurrent amb un EDSS entre 0 i 5,5, i presència com a mínim de dos brots en els dos últims anys o un en l'últim any. Pel que fa a paràmetres d'eficàcia, es varen observar reduccions del 31,2% (p <0,001) i del 31,5% (p <0,001) per a la dosi baixa i alta respectivament, en relació a placebo en l'objectiu primari de l'estudi, la taxa anualitzada de brots. Quant a les dades relatives a discapacitat, es varen trobar diferències favorables a teriflunomida a dosi de 14mg / dia en el percentatge de pacients al final de l'estudi amb progressió confirmada de la discapacitat als tres mesos: reducció d'un 29, 8% (p = 0,03); aquestes diferències no varen assolir significació estadística per a la dosi baixa, que únicament va mostrar una tendència (reducció d'un 23,7%, p = 0,08). En els paràmetres de ressonància magnètica també es varen observar diferències favorables a teriflunomida en un bon nombre dels paràmetres analitzats. En el volum lesional total en T2 es va observar una reducció del 67,4% per la dosi de 14mg / dia (p <0,001) i del 39,4% (p = 0,03) per la dosi de 7mg / dia respecte a placebo, i pel nombre de lesions que realçaven amb gadolini es va observar una reducció del 80% en la dosi alta (p <0,001) i del 57% en la dosi baixa (p <0,001) respecte a placebo. En aquest anàlisi inicial, no es varen trobar diferències estadísticament significatives en el desenvolupament d'atròfia cerebral entre el grup placebo i els dos grups de teriflunomida. L'anàlisi de subgrups no va demostrar diferències d'eficàcia de la teriflunomida en funció d'una sèrie de paràmetres d'estratificació entre els quals es troben les característiques demogràfiques (gènere, edat,

raça), les característiques clíniques de la malaltia (estrats de puntuació de l'escala EDSS, història prèvia de brots, tipus d'esclerosi múltiple), les característiques radiològiques de la malaltia (lesions que realcen amb gadolini i volum de lesió total) i l'ús previ de fàrmacs immunomoduladors [11]. Els resultats complets de ressonància magnètica donen suport, majoritàriament, a les dades clíniques ja conegudes [12], destacant una reanàlisi dels estudis de volum cerebral on es va observar un efecte beneficiós del fàrmac a la dosi de 14mg, amb una reducció de la pèrdua de volum cerebral del 30,6% (p=0,0001) als dos anys comparat amb placebo [13].

També es coneix tot el detall dels resultats de l'estudi TOWER [14]. Es tracta d'un assaig clínic fase III amb dos braços de teriflunomida oral (7mg / dia i 14mg / dia) i un braç de placebo que va reclutar 1.169 pacients amb formes en brots d'esclerosi múltiple amb una durada variable d'estudi, d'un mínim de 48 setmanes per l'últim pacient inclòs. L'objectiu principal era la reducció de la taxa de brots, en el qual es va observar una reducció del 36,3% (p = 0,0001) per a la dosi de 14mg / dia i, una mica inferior, del 22,3% per a la dosi de 7mg / dia (p = 0,0183). També es va observar una reducció del 31,5% en l'objectiu secundari principal, el risc de progressió de la discapacitat (un punt en l'escala EDSS) sostinguda als tres mesos, (p = 0,0442) per la dosi de 14mg / dia; però, per a la dosi de 7mg / dia no es varen obtenir resultats estadísticament significatius amb una reducció del 4,5% (p = 0,7620).

Es coneix tot el detall dels resultats de l'estudi TENERE [15]. Es tracta d'un assaig clínic fase III aleatoritzat 1:1:1 amb valorador cec i dos braços de tractament (7 i 14mg / dia) més comparador actiu (Rebif® 44µg) que va incloure un nombre total de 324 pacients amb formes en brots d'esclerosi múltiple. L'objectiu primari compost era el temps fins a fracàs terapèutic, que es definia com: presència d'un brot o abandonament permanent de la medicació per qualsevol causa. No es varen observar diferències estadísticament significatives per a aquest objectiu a les 48 setmanes: un 36% de pacients al braç de 7mg / dia i un 33% de pacients al braç de 14mg / dia, comparat amb un 37% de pacients al braç de Rebif® 44µg varen presentar fracàs terapèutic. La taxa de brots anualitzada va ser similar (p = 0,59) entre la dosi de 14mg / dia de teriflunomida (0,259) i Rebif® 44µg (0,216), i va ser superior (0,41) (p = 0,03) en el grup de 7mg / dia de teriflunomida.

En pacients amb síndromes clíniques aïllades disposem dels resultats de l'estudi TOPIC [16] (fase III; doble cec, dos braços de tractament -7 i 14mg / dia- més placebo; nombre de pacients: 618). En aquest estudi, l'objectiu principal era l'aparició d'un segon brot: els pacients que varen rebre teriflunomida 14mg / dia varen experimentar una reducció del 43% (p = 0,0087) i en el grup de 7mg / dia, la reducció va ser del 37% (p = 0,0271). La reducció del nombre de lesions que realçaven amb gadolini no va ser significativa per al grup de 7mg / dia (21% - p = 0,4366) i sí ho va ser per al grup de 14mg / dia (59% - p = 0,0008).

4. Seguretat de teriflunomida en Esclerosi Múltiple

Els resultats de seguretat de l'assaig de fase II i de la seva extensió a vuit anys no varen demostrar alertes diferencials significatives entre els grups de tractament i de placebo [6,7]. És important destacar, però, que la teriflunomida s'ha demostrat teratògena en estudis animals, essent d'especial importància evitar embarassos en dones que estiguin rebent teriflunomida. A la AAN 2012 es van comunicar dades sobre els riscos d'aquest fàrmac en 41 embarassos de pacients que havien pres teriflunomida fins a juny de 2011. En els 10 nounat registrats fins a aquesta data no s'havien observat anomalies estructurals en el naixement. Al congrés PACTRIMS 2013 es va actualitzar aquesta informació a octubre de 2013, sense comunicar fins a aquest moment cap cas de teratogenicitat en embarassos de pacients tractades amb teriflunomida. Una actualització d'aquestes dades s'ha publicat el 2019 (punt de tall: desembre 2017) amb informació sobre 437 embarassos exposats a teriflunomida; en aquest report, que inclou 222 embarassos a terme amb dades utilitzables (70 embarassos en el context d'assajos clínics i 152 embarassos amb fàrmac prescrit en condicions comercials), no es varen observar senyals clínics que indiquessin un efecte teratogènic del fàrmac [17]. En l'assaig fase II també es va extremar la vigilància sobre altres efectes adversos, com la pèrdua de pes, la neuropatia perifèrica, la rabdomiòlisi, les alteracions pancreàtiques o, sobretot, l'hepatotoxicitat que també s'havien observat amb leflunomida o en animals d'experimentació [1,2].

Són també molt instructius els resultats de seguretat dels estudis TEMSO, TENERE, TOWER i TOPIC. En general, no es

varen observar diferències a l'estudi TEMSO entre el braç placebo i els dos braços de tractament pel que fa al risc general d'efectes adversos relacionats amb el fàrmac; les petites diferències en el percentatge d'efectes adversos que varen portar a discontinuació permanent entre el braç de 14mg / dia (10,9%) i el placebo (8,1%), són fonamentalment degudes a discontinuacions per increment de transaminases tres vegades per damunt el valor superior de la normalitat. A part de la toxicitat hepàtica (12,0% per a 7mg / dia i 14,2% per a 14mg / dia comparat amb 6,7% per placebo), per a ambdues dosis s'han comunicat problemes d'aprimament i caiguda del cabell (10, 3% per 7mg / dia i 13,1% per a 14mg / dia comparat amb 3,3% per a placebo), basques (9,0% per a 7mg / dia i 13,7% per a 14mg / dia comparat amb 7,2% per placebo) i diarrea (14,7% per a 7mg / dia i 17,9% per a 14mg / dia comparat amb 8,9% per a placebo) en un percentatge superior al placebo; no es varen detectar problemes relacionats amb toxicitat pancreàtica, infeccions oportunistes (encara que en ocasions es van detectar neutropènies i limfopènies moderades) ni neoplàsies (3 en el grup de placebo i una al grup de 14mg / dia de teriflunomida). Es varen detectar increments en la pressió arterial sistòlica en els braços de tractament amb teriflunomida (menors de 3 mm de mercuri) que no varen ocórrer amb placebo. A l'assaig TEMSO es van produir 11 embarassos, 10 dels quals van acabar en avortament (4 espontanis -1 al placebo i 3 en el de 14mg / dia de teriflunomida- i 6 induïts -5 en el de 7mg / dia de teriflunomida i 1 en el de 14mg / dia de teriflunomida-); un embaràs va arribar a terme sense complicacions ni malformacions estructurals en el nounat. Les dades dels estudis TENERE, TOPIC i TOWER confirmen els ja citats per a l'estudi TEMSO. A l'estudi TENERE, en comparació amb Rebif® 44µg es varen observar amb major freqüència en els grups de teriflunomida nasofaringitis, diarrea, aprimament del cabell i mal d'esquena; en el grup de Rebif® 44µg es varen observar amb major freqüència increments d'enzims hepàtics, cefalea i síndrome pseudo-gripal. A l'estudi TOWER, en comparació amb placebo es varen observar amb major freqüència en els braços de teriflunomida cefalea, increments d'enzims hepàtics, diarrea, nàusees i neutropènia. Els resultats comunicats per a l'estudi TOPIC indiquen una major freqüència d'elevacions de alanín-transaminasa, nasofaringitis, cefalea, aprimament del cabell, diarrea i parestèsies. Per a aquest estudi, disposem de les dades de seguiment a llarg termini (màxim de 7 anys i mig), que no demostren problemes de seguretat nous [18].

En un altre estudi [19] s'ha demostrat que en pacients que estan rebent tractament amb teriflunomida, la vacuna contra el grip segueixen essent útil, atès que el sistema immune és capaç de respondre adequadament a l'estímul vacunal. És imprescindible tractar amb carbó activat o resincolesteramina si cal assegurar una eliminació ràpida dels nivells de teriflunomida a l'organisme. S'assegura una eliminació més ràpida i completa amb l'administració de resincolestiramina a dosi de 8g tres vegades al dia durant 11 dies, observant-se un descens del 98% en les concentracions de teriflunomida. Es recomana assegurar nivells inferiors a 0,02 mg / l abans d'abandonar l'ús d'esquemes anticonceptius apropiats.

5. Recomanacions d'ús

Donat que la teriflunomida, especialment en la seva dosi de 14mg / dia, ha demostrat ser eficaç i segura per al tractament de l'esclerosi múltiple en brots, tant l'EMA com la FDA l'han aprovada per a la seva comercialització sota el nom de AUBAGIO®. La fitxa tècnica completa es pot consultar a l'enllaç proporcionat al principi d'aquest capítol, així com les contraindicacions absolutes i relatives de la teriflunomida, i els criteris de retirada. A continuació en segueix un sumari breu, amb les especificitats que corresponen a les indicacions concretes establertes pel CatSalut.

Les indicacions actuals recomanades, segons dictamen de l'1 de setembre de 2015 del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA) del Servei Català de la Salut i que es troben a https://tinyurl.com/srmxoeb inclouen:

1. Pacients adults amb primeres brotades:
   a. Quan compleixin criteris d'esclerosi múltiple (McDonald 2010).

2. Pacients adults amb esclerosi múltiple activa definida per:
   a. Una brotada el darrer any i un dels següents criteris:
      i. Una o més lesions que realcen amb gadolini a la RM cranial actual

   ii. Dues o més lesions noves en relació a la darrera RM prèvia a l'actual
b. Dues brotades els darrers dos anys.
c. Una brotada el darrer any amb seqüela (increment d'un punt d'EDSS confirmat als tres mesos)

Segons aqueix mateix document, previ a iniciar teriflunomida s'ha de tenir un resultat d'hemograma amb funció hepàtica i renal normal i un resultat de TSH normal, amb una prova d'embaràs negativa. També és necessari disposar de serologies per a VHA, VHB i VHC. És recomanable realitzar una RM cranial, preferiblement dins els tres mesos previs a l'inici del fàrmac, i informar a les pacients de seguir una contracepció adequada tot recomanant control de la tensió arterial a tots els pacients que iniciaran el fàrmac. Durant el tractament amb teriflunomida es realitzaran controls de funció hepàtica cada quinze dies els primers sis mesos i posteriorment bimestrals. Les proves de funció renal, l'hemograma i la determinació de TSH s'han de fer als tres i sis mesos de l'inici del fàrmac i llavors cada sis mesos. Cal realitzar una RM anual per a control de lesions noves en T2 i lesions que realcen amb gadolini (o com a mínim després del primer any de tractament). S'ha d'instruir el pacient sobre les interaccions farmacològiques amb teriflunomida i en cas de dubte consultar tota la informació disponible a la fitxa tècnica.

En cas de retirada del fàrmac i si és necessari per situació de embaràs actual o planificat, o per inici immediat d'un altre fàrmac, es podrà realitzat el procediment d'eliminació accelerada amb resincolestiramina o carbó activat, segons les pautes recomanades a la fitxa tècnica del fàrmac (veure més a dalt). Es recomanen nivells per sota de 0,02mg / l abans d'iniciar teràpia amb un altre fàrmac, tot i que és aconsellable la individualització. Pels pacients que prenien interferó-beta o acetat de glatiramer i han d'iniciar tractament amb teriflunomida no es requereixen períodes de rentat específics; en general, per a tots els fàrmacs, és convenient assolir normalitat dels estudis analítics abans d'iniciar teriflunomida, però aquesta situació, de bell nou, és altament individualitzable.

La teriflunomida es troba contraindicada durant l'alletament i també durant l'embaràs (tot i les dades exposades més a dalt). A destacar que no s'han demostrat efectes sobre la fertilitat i que el risc de toxicitat embriofetal a través d'un pacient home tractat amb teriflunomida és baix i no calen mesures específiques en aquest àmbit. No es disposa de dades suficients en població pediàtrica, però es troba en marxa l'assaig TERIKIDS (NCT0221108) de teriflunomida versus placebo en infants de 10 a 17 anys.

Bibliografia

1. Tallantyre E, Evangelou N, Constantinescu CS. Spotlight on teriflunomide. Int MS J 2008; 15: 62-8.

2. Olsen NJ, Stein CM. New drugs for rheumatoid arthritis N Engl J Med 2004; 350: 2167-79.

3. Claussen MC, Korn T. Immune mechanisms of new therapeutic strategies in MS: teriflunomide. Clin Immunol 2012; 142(1): 49-56.

4. Medina S, et al. Teriflunomide induces a tolerogenic bias in blood immune cells of MS patients. Ann Clin Transl Neurol. 2019 Jan 15;6(2):355-363.

5. Merrill JE, et al. Teriflunomide reduces behavioral, electrophysiological, and histopathological deficits in the Dark Agouti rat model of experimental autoimmune encephalomyelitis. J Neurol 2009; 256: 89-103.

6. O'Connor PW, et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. Neurology 2006; 66: 894-900.

7. Confavreux C, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: safety and efficacy results up to 8.5 years. Mult Scler. 2012 Sep;18(9):1278-1289.

8. Freedman MS, et al; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group and the MRI Analysis Center. Teriflunomide added to interferon-B in relapsing multiple sclerosis: a randomized phase II trial. Neurology. 2012 Jun 5;78(23):1877-85

9. Freedman MS, et al. A randomized trial of teriflunomide added to glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2015 Dec 7;1:2055217315618687.

10. O'Connor P, et al; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2011; 365(14): 1293-303.

11. Miller AE, et al; for the Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler. 2012 Nov;18(11):1625-32.

12. Wolinsky JS, et al; Teriflunomide Multiple Sclerosis Oral (TEMSO) Trial Group. Magnetic resonance imaging outcomes from a phase III trial of teriflunomide. Mult Scler. 2013 Sep;19(10):1310-9.

13. Radue EW, et al. Teriflunomide slows BVL in relapsing MS: A reanalysis of the TEMSO MRI data set using SIENA. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017 Aug 9;4(5):e390.

14. Confavreux C, et al; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):247-56.

15. Vermersch P, et al; TENERE Trial Group. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler. 2014 May;20(6):705-16.

16. Miller AE, et al; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2014 Oct;13(10):977-86.

17. Vukusic S, et al. Pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis treated with teriflunomide: Clinical study data and 5 years of post-marketing experience. Mult Scler. 2019 Apr 10:1352458519843055. doi: 10.1177/1352458519843055. [Epub ahead of print].

18. Miller AE, et al; TOPIC study group. Long-term outcomes with teriflunomide in patients with clinically isolated syndrome: Results of the TOPIC extension study. Mult Scler Relat Disord. 2019 Aug;33:131-138.

19. Bar-Or A, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. Neurology. 2013 Aug 6;81(6):552-8.

8. Dimetilfumarat, BG-12 (Tecfidera®)

Dra. Olga Carmona
Fundacio Salut Empordà, Figueres, Girona

1. Introducció

Dimetilfumarat (DMF) és un derivat de l'àcid fumàric, amb un doble mecanisme d'acció: per una banda inhibeix les citoquines proinflamatòries (1) i per l'altra disminueix l'estrès oxidatiu amb l'activació de la via de transcripció del factor nuclear (derivat de l'eritroide 2) Nrf2 (2).

2. Estudis

La seva eficàcia clínica al tractament de l'esclerosi múltiple remitent-recurrent (EMRR) ha estat demostrada a dos estudis de classe I; prèviament s'havia realitzat un estudi fase IIb en què havia demostrat la seva eficàcia en reduir l'activitat inflamatòria, mesurada per ressonància (3).

DEFINE (4, 5)

És un estudi fase III multicèntric, doble cec, randomitzat, controlat amb placebo a dos anys, que va avaluar l'eficàcia i seguretat del DMF via oral a dues dosis (240 mg/12h i cada/8h) versus placebo (1:1:1) en un total de 1234 pacients amb EMRR; es van incloure pacients amb EMRR per McDonald, de 18-55 anys, amb EDSS entre 0-5 i activitat clínica (almenys 1 brot en el darrer any) o radiològica (almenys 1 lesió captant de gadolini en una RM realitzada els sis mesos previs); els pacients podien ser naïve o pacients amb fracàs al tractament amb interferó o acetat de glatiràmer (40%).

Es va assolir l'objectiu primari amb reducció de la taxa anualitzada de brots a dos anys (0.17 per la dosi de 240 mg/12h i 0.19 per la dosi de 240 mg/8h) comparat amb placebo (0.36), representant una reducció relativa del 53 i 48% respectivament. La proporció de pacients amb progressió confirmada de la discapacitat va ser menor en els dos grups de tractats amb DMF (16 i 18%) respecte placebo (27%), amb una reducció del risc relatiu del 36% (p=0.01).

Les dues dosis del fàrmac van demostrar també ser capaces de reduir el nombre de noves lesions captants de gadolini (90% i 73% respectivament) i de noves lesions a T2 (85% i 74%) als dos anys.

CONFIRM (6, 7)

És un estudi d'idèntiques característiques amb un comparador en fase oberta, l'acetat de glatiràmer (GA) que també va avaluar l'eficàcia i seguretat del DMF i del GA versus placebo (1:1:1:1) en un total de 1430 pacients. L'estudi no es va dissenyar per mostrar superioritat/inferioritat respecte el comparador obert, el GA.

Paral·lelament a l'estudi DEFINE, les dues dosis de DMF van demostrar una reducció de la taxa anualitzada de brots als dos anys (0.22 i 0.20) respecte placebo (0.40), representant una reducció relativa del 44% i 51%. L'Acetat de glatiràmer va reduir la taxa anualitzada de brots en un 29%. A nivell d'activitat radiològica els resultats van ser similars a l'estudi DEFINE demostrant una reducció de les lesions captants de gadolini (74% i 65% per a les dues dosis de DMF i del 61% pels pacients amb GA) respecte placebo i de noves lesions en T2 (71% i 73% per DMF i 54% per GA) als dos anys (p<0.001).

La progressió confirmada de la discapacitat no es va reduir significativament comparat amb placebo amb cap dels tres braços (reducció relativa del 21% i del 24% amb les dues dosis de DMF i del 7% amb GA) (p=0.25, p=0.20, p=0.70), probablement per un comportament molt benigne del grup placebo.

En una anàlisi integrada dels dos estudis previs (8), ja pre-dissenyada, que incloïa 2301 pacients randomitzats a les dues dosis de DMF (240 mg/12h i 240 mg/8h) , el risc de progressió confirmada de la discapacitat als 6 mesos, fou del 29% i 32% respectivament respecte placebo, de forma significativa (p=0.0278 i p=0.0177).

ENDORSE (9)

Actualment disposem de les dades de l'anàlisi interí a 5 anys de l'estudi ENDORSE (9), un estudi d'extensió previst a 14 anys de seguiment, que inclou aquells pacients procedents dels estudis DEFINE i CONFIRM, que havien completat els dos anys d'estudi, mantenint les dosis de DMF assignades prèviament (240 mg/12h o 240 mg/8h) i re-randomitzant a les dues dosis (1:1) a aquells pacients que estaven amb placebo o acetat de glatiràmer.

Als cinc anys de seguiment, analitzant aquells pacients que sempre van portar DMF 240 mg/12h, es confirma la reducció sostinguda de la taxa anualitzada de brots a 0.163 i el 88% dels pacients estaven lliures de lesions captants de gadolini. Únicament un 18.6% dels pacients va presentar progressió confirmada de la seva discapacitat durant el període de seguiment, millorant inclús els resultats dels estudis pivotals i confirmant el seu efecte a mig termini.

Recentment es va presentar resultats preliminars de l'estudi ENDORSE a deu anys de seguiment (10) en què es mantenen les dades d'eficàcia en brots (ARR: 0.107) i un 64% de pacients lliures de progressió confirmada.

3. Seguretat

Els efectes adversos més freqüents són:

- Flushing o envermelliment facial, que apareix als 30 minuts de la ingesta amb una incidència del 30% i que disminueix dràsticament el primer mes.
- Molèsties gastrointestinals: dolor abdominal, diarrees, nàusees, vòmits.
- Prurit.
- Proteïnúria (reversible després de la retirada del fàrmac).
- Elevació de les transaminases (entre l'1-2%, similar al placebo als estudis pivotals; no s'ha observat cap cas de fallida hepàtica fulminant).
- Limfopènia. La gran majoria de pacients presenten una reducció del seu recompte limfocitari basal del 10-30%; aproximadament el 6% dels pacients presentaran limfopènia greu (< 500) i un 9% una limfopènia moderada (entre 800 i 500).

  Sembla que aquells pacients que tenen una reducció superior al 38% respecte els seus limfòcits basals els tres primers mesos són els que tenen més risc de desenvolupar una limfopènia severa mantinguda (11).

  Un cop es retira la medicació la majoria dels pacients recupera els seus limfòcits basals en 2-4 mesos; sembla que la severitat de la limfopènia no influeix en la recuperació però sí la seva durada (12) i una edat superior a 55 anys (13).
- Infeccions. S'han notificat casos d'infecció per Herpes zòster en pacients tractats amb Tecfidera amb una freqüència estimada per estudis post-comercialització inferior al 5%, la majoria lleus o moderats i amb bona resposta al tractament específic i la retirada del fàrmac; també s'han descrit casos d'herpes Zoster disseminat, la majoria en pacients amb limfopènia grau 2 (<800) o grau 3 (<500).

  Des de la seva comercialització i a data 1/09/2020 s'han notificat 11 casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) sobre més de 475000 pacients tractats, un d'ells dins l'estudi d'extensió ENDORSE; això implica un risc baix (<1.02/100000 pacients-any exposició).

  La majoria de pacients (7/11) presentaven limfopènies severes (<500) durant més de sis mesos i eren majors de 55 anys; quatre d'ells van presentar la infecció amb limfopènia moderada (<800) i un d'ells amb recompte limfocitari normal, però havia estat prèviament tractat amb mitoxantrone.

  Amb un diagnòstic precoç i retirada del fàrmac nou dels casos reportats va sobreviure (14).

  Als estudis pivotals i post-comercialització (ESTEEM, REALIZE) no s'han descrit altres infeccions oportunistes greus ni augment de la freqüència de tumors.

  DMF no es metabolitza a través del CYP450; no s'han descrit interaccions farmacològiques d'interès.

4. Recomanacions d'ús

Dimetilfumarat està aprovat pel tractament de l'Esclerosi Múltiple Remitent-Recurrent de pacients adults (majors de 18 anys) per la FDA el març del 2013 i per l'EMA el gener del 2014.

El Catsalut va aprovar el seu ús a Catalunya el novembre del 2014 (15) pel tractament de l'EM en els següents pacients:

- Pacients amb una primera brotada que compleixi criteris de Mc Donald 2010.
- Pacients que presentin una EM activa (definida com a 2 brotades en els darrers dos anys, una brotada en el darrer any amb seqüel.la 1 punt EDSS o una brotada en el darrer any amb activitat radiològica).

No hi ha dades suficients en pacients d'edat infantil ni en formes de primera brotada (CIS) o formes progressives, per recomanar-ne el seu ús.

Els estudis en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció; no es recomana utilitzar dimetilfumarat durant l'embaràs ni en dones en edat fèrtil que no utilitzin mètodes anticonceptius apropiats.

Es recomana iniciar el tractament, la primera setmana amb dosis de 120 mg/12h via oral, amb aliments, i després passar a la dosis de 240 mg/12h v.o; tot i que l'experiència clínica fa que la majoria de neuròlegs recomanin una titulació més lenta, fins a un mes.

En cas de flushing o efectes adversos gastrointestinals es pot reduir a la dosi inicial durant 1 mes, per després tornar a pujar a la dosi establerta de 240 mg/12h v.o; la major incidència d'aquests efectes secundaris es dona el primer mes i després solen millorar.

El flushing es pot tractar amb dosis baixes d'aspirina (AAS 75 mg/dia) durant 4 setmanes i els efectes gastrointestinals amb el tractament simptomàtic convencional.
Es recomana control analític (hemograma i funció renal/ hepàtica) abans de l'inici del fàrmac, i posteriorment cada tres mesos (limfopènia).

Es recomana no iniciar DMF en pacients amb limfopènia severa (<500).

Es recomana suspendre DMF en aquells pacients amb limfopènia severa (< 500) durant 6 mesos consecutius i revalorar el risc-benefici del fàrmac en aquells pacients amb limfopènia moderada (500-800) de forma sostinguda.

Actualment no es coneix la utilitat de fer recompte de subpoblacions limfocitàries o determinació del VJC en aquests pacients, per tal d'estratificar el risc de LMP.

En cas de canvi de tractament, cal tenir en compte diversos aspectes:

- El dimetilfumarat s'elimina a les 24 hores, tot i que la normalització del nombre de limfòcits pot diferir-se fins als 4 mesos.
- L'efecte clínic del dimetilfumarat és evident als 3 mesos de tractament.
- Per l'experiència dels estudis fase III, en què aproximadament un 35% dels pacients, provenien de fàrmacs de primera línia (interferó o acetat de glatiràmer) no es recomana un període de rentat (washout) específic, tot i que la inclusió als estudis exigia tres mesos.
- No hi ha suficient evidència per recomanar un període de rentat d'aquells pacients que provenen de Natalizumab (Tysabri®), donat que només un 2% dels pacients dels estudis fase III, provenien d'aquesta teràpia; pel canvi amb altres fàrmacs, habitualment es recomana un període d'almenys 3 mesos, a considerar riscos-beneficis en funció de l'activitat clínica del pacient.

5. Resum, idees clau

- DMF ha mostrat la seva eficàcia clínica en la reducció de la taxa anualitzada de brots (al voltant del 50%) i de l'activitat inflamatòria per RM a dos anys, en pacients naïve i pacients amb manca de resposta als tractaments de primera línia (interferons i GA)
- DMF ha demostrat la capacitat de frenar la progressió de la discapacitat en un dels dos estudis fase III (DEFINE) respecte placebo i a cinc anys a l'estudi d'extensió ENDORSE
- DMF és un fàrmac amb un bon nivell de seguretat: tot i així cal fer controls trimestrals per descartar limfopènia mantinguda i advertir als pacients del risc (baix) de leucoencefalopatia multifocal progressiva i explicar-los la seva simptomatologia.
- El flushing i els efectes gastrointestinals són els efectes adversos més freqüents i freqüentment transitoris, amb major incidència durant el primer mes de tractament.

Bibliografia

1. Gerdes S, Shakery K, Mrowietz U. Dimethylfumarate inhibits nuclear binding of nuclear factor kappa B but not of nuclear factor of activated T cells and CCAAT/enhancer binding protein beta in activated human T cells. Br .J. Dermatol 156 (5), 838-842 (2007)

2. Satoh T, Harada N, Hosoya T, Tohyama K, Yamamoto M, Itoh K. Keap1/Nrf2 system regulates neuronal survival as revealed through study of keap1 gene-knockout mice. Biochem. Biophys. Res. Commun. 380 (2), 298-302 (2009)

3. Kappos L, Gold R, Miller DH et al for the BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomisec, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. Lancet (372) 1463-72 (2008).

4. Gold R, Kappos L, Arnold DL et al for the DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 for Relapsing Multiple Sclerosis. N Eng J Med 367 (12): 1098-1107. (2012)

5. Bar-Or A, Gold R, Kappos L et al. Clinical efficay of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analysis of tha DEFINE study. J Neurol (360): 2297-2305. (2013)

6. Fox RJ, Miller DH, Theodore Phillips J et al for the CONFIRM Study Investigators. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. N Eng J Med 367 (12):1087-1097 (2012)

7. Hutchinson M, Fox RJ, Miller DH et al. Clinical efficcy of BG-12 (dimethyl fumarate) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: subgroup analyses of the CONFIRM study. J Neurol 260:2286-2296 (2013).

8. Viglietta V, Miller D, Amit Bar-Or et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. Ann of Clin and Trans Neurology (2014)

9. Gold R, Arnold DL, Bar-Or A et al. Long term effects of delayed-release dimethyl-fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. MSJ 23(2) 253-265 (2017)

10. Gold R, Giovannoni G, Phillips JT et al. Overall safety and Efficacy Through 10 years of Treatment with delayed-release Dimethyl Fumarate in patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. 35th ECTRIMS (2019). Poster 1397.

11. Sainz de la Maza S, Medina S, Villarrubia N et al. Factors associated with dimethyl fumarate-induced lymphopenia. J Neurol Sci; 398:4-8 (2019)

12. Chan A, Rose J, Alvarez E et al. Lymphocyte reconstitution after DMF discontinuation in clinical trial and real-world patients with MS. Neurol Clin Pract 10(5) 1-10 (2020)

13. Briner M, Bagnoud M, Miclea A et al. Time course of lymphocite repopulation after dimethyl fumarate-induced grade 3 lymphopenia: contribution of patient age. Ther Adv Neurol Disord Vol 2 1-4 (2019)

14. Jordan AL, Yang J, Fisher CJ et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in dimethyl fumarate-treated multiple

sclerosis patients. Mult Scler 2020. Aug 18: 135248520949158. Online ahead of print

15. Tractament de l'Esclerosi Múltiple Recidivant i Remitent. Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatòria (CAMHDA). Catsalut, 17 novembre 2014.

16. European Medicines Agency. TECFIDERA® (dimethyl fumarate). Summary of Product Characteristics. Feb 2014.

9. Natalizumab

Dr. Luis Brieva
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

1. Introducció

Natalizumab (NTZ) és un anticòs monoclonal recombinant humanitzat amb una estructura IgG4 que inhibeix selectivament la interacció de la integrina alfa-4-beta-1 dels leucòcits mononuclears amb el seu receptor anàleg, la molècula d'adhesió de cèl·lules vasculars 1 (VCAM1) present en l'endoteli de la barrera hematoencefàlica (1).

2. Dades d'eficàcia de Natalizumab

Els 2 assajos fase III en què NTZ va ser avaluat per al tractament de l'Esclerosi Múltiple remitent recurrent (EMRR), anomenats amb els acrònims d'AFFIRM i SENTINEL, presentaven un disseny similar (1,2). En tots dos assajos es va comparar l'eficàcia i seguretat de NTZ 300 mg administrat IV. cada 4 setmanes enfront de placebo. En l'estudi SENTINEL tots els participants van rebre a més tractament amb IFN beta 1a 30 mg administrat per via intramuscular setmanal.

En l'estudi AFFIRM natalizumab va reduir, després del primer any de tractament, la taxa anualitzada de brots en un 68% en comparació al placebo (0.26 vs 0.81, P <0.001) percentatge que es va mantenir als 2 anys de tractament (Taula 2) . En l'assaig SENTINEL la teràpia combinada també va reduir la taxa anualitzada de brots en un 55% en comparació a l'interferó beta 1a en monoteràpia (0.75 vs 0.34, P <0.001). El segon objectiu primari, la probabilitat acumulada de progressió de la discapacitat als 2 anys, també va ser significativament menor en els grups de NTZ, amb una disminució del risc de progressió de discapacitat enfront de placebo de l'42 i el 24%, respectivament. En tots dos assajos NTZ va reduir el nombre de lesions noves o augmentades de mida en T2 en un 83% enfront de placebo (p <0,001), i entre el 89% i el 92% el nombre de lesions captadors de gadolini en seqüències ponderades en T1 (p <0,001) després de 2 anys de tractament (2,3).

Una anàlisi post hoc en pacients de l'estudi AFFIRM va avaluar la capacitat de NTZ per assolir una resposta clínica i radiològica completa (no evidència de malaltia activa: NEDA) que va ser del 37% amb NTZ davant el 7% (p <0,0001) en el grup placebo durant els 2 anys de durada de l'assaig.

En els pacients amb EMRR molt activa (definida per 2 o més brots en l'any anterior a l'estudi i la presència d'almenys 1 lesió captant de gadolini) de l'estudi AFFIRM, NTZ va reduir el risc acumulat de progressió de la discapacitat confirmada a les 24 setmanes en un 64% enfront de placebo (p = 0,008), i la taxa anualitzada de brots en un 81% (p <0,001), durant els 2 anys de tractament. En l'estudi SENTINEL, la teràpia combinada amb NTZ i IFN beta-1a també va reduir el risc acumulat de progressió de la discapacitat confirmada a les 24 setmanes en un 58% davant IFNbeta-1a i placebo (p = 0,038), i la taxa anualitzada de brots en un 76% (p <0,001) en el mateix tipus de pacients (2). En l'estudi TOP (Tysabri Observational Program) de pràctica clínica habitual s'observa que NTZ va tenir un efecte més gran sobre la reducció de la taxa anualitzada de brots (TAB) en aquells pacients que van iniciar el tractament amb una EDSS basal <3,0 (p <0,0001) (2). NTZ és més efectiu en la reducció de la TAB en pacients «de novo» que en pacients que van rebre tractament previ. Aquests estudis, així com altres que han demostrat que el canvi a NTZ és més efectiu que el canvi entre immunomoduladors (3,4,5), donen suport a una major conveniència del tractament aviat amb NTZ, davant d'una utilització més tardana com a teràpia de rescat.

3. Indicacions de Natalizumab en Esclerosi Múltiple

NTZ (Tysabri®) està indicat per l'EMA i l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris per al tractament de l'EMRR en 2 grups de pacients (3):

- No responedors a TME de 1a línia: a l'almenys una recidiva durant l'any anterior mentre rebien TME de 1a

línia i a almenys 9 lesions hiperintenses en T2 a la RM cerebral o una lesió realçada amb gadolini.
- Formes d'EMRR greu d'evolució ràpida: dos brots en l'últim any i activitat nova en ressonància.

4. Dosi de Natalizumab

L'Agència Europea del Medicament (EMA) i la Food and Drug Administration (FDA) han aprovat una dosi de 300 mg. ev. cada 4 setmanes per aconseguir una saturació de receptors d'integrina a4B1> 80% en les cèl·lules mononuclears al mes després de l'administració de NTZ (3). Amb aquest règim les concentracions de NTZ poden romandre detectables en sèrum fins a 200 dies després del cessament de la teràpia. La concentració sèrica de NTZ es correspon amb el percentatge de saturació del receptor d'integrina a-4 (2). La desaturació <50% del receptor d'integrina a4B1 passa després de 8 setmanes de l'última dosi de NTZ quan la concentració sèrica de NTZ cau per sota de 1-2,5 mg / ML (4,5). L'únic factor associat amb la concentració de NTZ va ser el pes corporal (4,5).

En un recent estudi el 94% dels pacients presenten concentracions de NTZ superiors a 10 mg / ml i la concentració sèrica mitjana de NTZ va ser superior a 20 mg / ml i una major concentració de NTZ no determina un augment en l'eficàcia (2) el que podria indicar que el règim aprovat de NTZ per EMRR podria ser excessiu (5).

A més, se suggereix que una saturació excessiva del receptor NTZ podria augmentar el risc de LMP (2) si bé això no està confirmat.

Amb aquesta hipòtesi s'ha provat a estendre l'interval de dosi de NTZ amb l'objectiu de reduir la LMP mantenint l'eficàcia amb la precaució d'un possible efecte de rebot ben establert amb la interrupció del tractament amb NTZ (6) i que podria tenir impacte en aquest petit nombre de pacients que presenten concentracions baixes de NTZ en el moment de la redosificació.

En un estudi retrospectiu amb 35.521 pacients del registre TOUCH l'interval estès de dosi (IED) de NTZ (de 35 a 43 dies) s'ha associat amb un risc de LMP significativament menor que l'interval estàndard de dosi (IED) amb una reducció del risc de LMP entre el 88% i 94% en funció del tipus d'anàlisi (2). El grup d'IED ha rebut més dosi que el grup amb IED i encara que no es disposa d'aquesta dada és probable que també hagués diferència en el títol d'anticossos anti VJC probablement més alt a l'IED el que posaria a aquest grup en un risc potencial de LMP major respecte a l'IED.

Si bé l'IED de NTZ s'ha associat amb un risc de LMP significativament menor que l'IED s'han registrat 33 casos de LMP que complien algun dels criteris d'IED persistint la influència del tractament immunosupressor previ i el títol> 1.5 a la serologia de VJC. Dos estudis retrospectius amb diversos biaixos metodològics han suggerit que l'eficàcia de NTZ no es veu compromesa amb el règim d'IED (7,8). Hi ha un estudi prospectiu en marxa per aclarir aquest punt (7) (2).

Un 54% de pacients que segueixen tractament amb NTZ informen d'un augment dels símptomes de l'EM a al final de cada cicle de NTZ que els condiciona una necessitat del següent cicle (fenomen "wearing off"). Aquest efecte no s'associa amb la concentració de NTZ ni amb la saturació del receptor d'integrina a4. A més el "wearing off" s'informa amb més freqüència en el grup d'interval estàndard (39%) que en el grup d'interval estès (19%) de dosi (8).

5. Immunogenicitat de Natalizumab

En l'estudi AFFIRM, NTZ va induir la formació d'anticossos en el 9% dels pacients: el 6% va ser persistentment positiu i el 3% transitòriament positiu (una única determinació positiva).

En tots dos assajos, l'existència d'anticossos anti-NTZ es va detectar dins de les primeres 12 setmanes de tractament i la seva presència es va relacionar amb una disminució en la concentració sèrica de NTZ i una reducció en la seva eficàcia clínica i radiològica així com amb l'aparició de reaccions d'hipersensibilitat sobretot en la 2a dosi. Es recomana resetejar els anticossos anti-NTZ a les 6 setmanes en cas de reacció d'hipersensibilitat durant la infusió o resposta subòptima.

6. Esdeveniments adversos

Els esdeveniments adversos comunicats amb NTZ amb una incidència de 0,5% o superior a placebo van ser: cefalea, marejos, vòmits, nàusees, artràlgies, infecció del tracte urinari, nasofaringitis, tremolors, febre, fatiga, urticària i reaccions d'hipersensibilitat (8).

Les reaccions a la perfusió són qualsevol esdeveniment advers ocorregut durant la perfusió d'1h de durada o en el curs de l'hora següent. Les més freqüents comunicades en pacients tractats amb NTZ van ser cefalea, mareig, nàusees, tremolors i urticària. La presència d'anticossos anti NTZ està associada amb una major incidència de reaccions d'infusió (RI) (8).

En l'1% dels pacients que van rebre NTZ es van observar reaccions anafilàctiques / anafilactoides. Tots els pacients es van recuperar sense seqüeles. Es tracta d'un mecanisme d'hipersensibilitat tipus III i semblen respondre adequadament a el tractament amb adrenalina, antihistamínics i corticosteroides. L'administració del medicament s'ha d'aturar immediatament, i es mantindrà l'accés vascular per al tractament d'emergència i el manteniment de líquids. En aquests casos, si els anticossos anti-NTZ són persistentment positius s'ha de suspendre el fàrmac permanentment. Si no es detecten anticossos i la reacció no ha estat greu, el pretractament amb antihistamínics i corticosteroides i la reducció de la velocitat de perfusió podrien ser suficients per controlar els símptomes (2). Es recomana el monitoratge posterior a la infusió amb NTZ durant 1 hora (2,3) perquè poden aparèixer RI durant aquest període tot i que són molt infreqüents després de la infusió i alguns autors proposen ometre aquest període de vigilància posterior per a una millor atenció al pacient en termes d'eficiència i satisfacció del pacient (11).

S'ha detectat un augment del percentatge d'eritroblastos en sang perifèrica (36.8%) (11) i de limfòcits atípics (12) com a part de l'efecte de NTZ en la medul·la òssia sense un augment risc de transformació maligna de les cèl·lules mare hematopoètiques. Aquesta troballa no ha de suposar la retirada de NTZ.

Així mateix s'han identificat anormalitats que inclouen trombocitopènia, anèmia i leucocitosi en nadons de mares havien estat tractades amb NTZ en l'embaràs tardà (12). En la majoria dels lactants, les anomalies hematològiques es resolen durant els 4 mesos posteriors al naixement i cap dels nadons necessita tractament específic.

Fora d'assaig clínic s'han comunicat diversos casos de disfunció hepàtica clínicament rellevant. No es va observar relació entre l'inici del dany hepàtic i durada del tractament amb NTZ. Es recomana el monitoratge continuada de la funció hepàtica i suspendre el tractament en cas que es presentin reaccions significatives (11)

La taxa d'incidència de malignitat global en pacients que segueixen tractament amb NTZ, és similar a la població general. Les dades disponibles actualment són insuficients per determinar si el fàrmac pot incrementar el risc de càncer de mama, melanoma o limfoma non-Hodgkin al marge dels casos aïllats que hi ha hagut i que no es relacionen amb el temps d'exposició a NTZ.

Pel que fa a les possibles infeccions oportunistes cal destacar la necrosi retiniana aguda (NRA), una infecció vírica fulminant i rara de la retina, que pot, potencialment, produir ceguesa (12). Alguns casos van tenir lloc en pacients que patien infeccions per herpes de sistema nerviós central (12).

7. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP)

El 2005, NTZ va ser retirat del mercat voluntàriament després de l'aparició de 2 casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en l'extensió de seguiment de l'assaig SENTINEL, i un tercer cas de LMP en un pacient amb malaltia de Crohn que també estava participant en un assaig amb NTZ. El 2006 es va tornar a introduir en el mercat juntament amb un Pla de Gestió Global del Risc, que als EUA es va anomenar TOUCH i la resta del món TYGRIS.

A 31 d'agost de 2019, aproximadament 202.300 pacients havien rebut NTZ. A partir del 3 de setembre de 2019, la incidència global de LMP en pacients tractats amb NTZ és de 4.08 per 1000 pacients (IC de el 95%: 3.80 a 4.36 per 1000 pacients) (12).

Darrerament s'ha observat una disminució en la incidència de LMP associada a NTZ que pot estar associada amb un ús generalitzat de les proves serològiques de l'VJC i l'estratificació individual del risc de LMP (12).

El diagnòstic de la LMP es basa en la clínica, la imatge per RM i l'evidència patològica i / o virològica de virus JC (3). Entre les característiques clíniques més comuns de la LMP per NTZ es troba la presència de símptomes cognitius i conductuals (més d'un 50%), a més de debilitat, alteracions de la marxa i dèficits de el camp visual, en més de el 40% dels casos.

Davant la presència de símptomes neurològics nous en un pacient amb EM tractat amb NTZ, s'ha de distingir entre un brot d'esclerosi múltiple i una LMP (Taula 1).

A més dels oligodendròcits, el VJC també pot infectar neurones del cerebel, el que resulta en una neuronopatia de cèl·lula granular causada per VJC. Aquest quadre pot ocórrer de forma aïllada o en combinació amb la LMP clàssica (3,4). La RM cerebral mostra atròfia cerebel·losa progressiva greu al llarg de diversos mesos i es detecta ADN de VJC en el LCR.

Taula 1. Característiques Clíniques de l'EM i l'LMP

	Características indicativas de:	
	EM [1]	LMP [2]
Inicio	Aguda	Sub-aguda
Evolución	- En horas o días - Normalmente se estabiliza - Se resuelve espontáneamente, incluso sin tratamiento	- En semanas - Progresiva
Presentación clínica	- Diplopía - Parestesia - Paraparesia - Neuritis óptica - Mielopatía	- Afasia - Alteraciones conductuales o cognitivas y neuropsicológicas - Defectos visuales retroquiasmaticos - Hemiparesia - Convulsiones - Ataxia (para GCN)

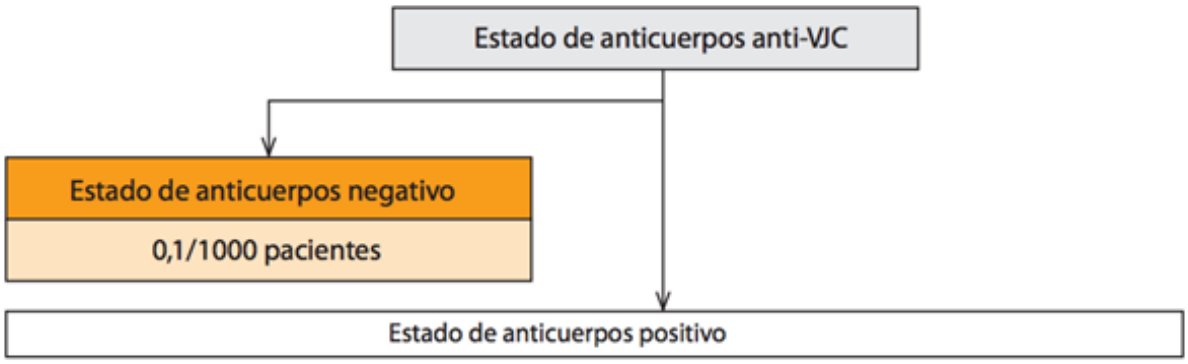
Referencia: Kappos y cols., 2011

Pel que fa a les característiques de neuroimatge de LMP associada amb NTZ, les lesions són generalment grans (> 3 cm), subcorticals, hiperintenses en seqüències T2 / FLAIR (alta sensibilitat) i hipointenses en T1. En la majoria dels casos, les lesions són monofocals i localitzades en els lòbuls frontals, de vores ben delimitades cap a l'escorça i mal definits tractes cap a la substància blanca. Fins al 40% d'aquestes lesions pot realçar amb gadolini (15). Les seqüències de difusió també poden ajudar a detectar lesions primerenques de LMP, que solen ser també hiperintenses. Conforme passa el temps i la lesió de LMP creix es pot apreciar un anell hiperintens en els límits de la lesió (16, 17). El 50-60% de la població ha estat en contacte amb el VJC, que queda acantonat en el ronyó i pot eliminar-se per l'orina. La forma d'VJC detectada en l'orina d'individus sans (arquetip) difereix de la forma patògena de l'VJC (neurotròfic) que ha estat aïllat en el cervell i LCR dels casos de LMP. La forma arquetip de l'VJC pot mutar dins dels òrgans limfoides i entrar en el cervell, on pot causar LMP en pacients predisposats (immunodeprimits). NTZ redueix l'expressió de L-selectina (CD62L) en les cèl·lules T CD4. S'ha proposat la disminució de l'expressió de L-selectina <15.65% (sensibilitat 33.33%, especificitat 89.78%) (3) com un biomarcador de risc per al desenvolupament de LMP durant el tractament amb NTZ (3). Aquest biomarcador s'ha reproduït de manera retrospectiva en algunes cohorts internacionals (3) però no en altres (4). S'ha estat reafirmat el seu valor predictiu prospectivament (3). Amb el cessament de NTZ o l'extensió de l'interval d'administració es recuperen els valors de L-selectina (20). La complexa metodologia en la seva determinació limita el seu ús generalitzat. No obstant això, en pacients que no

tenen alternatives al tractament amb NTZ, el monitoratge de CD62L afegeix cert nivell de seguretat.

La incidència de LMP en pacients seropositius a VJC va de 1/85 a 1/454 amb la major freqüència en aquells que han pres immunosupressors prèviament (20). En l'actualitat, l'estratègia (Taula 2) per quantificar el risc de LMP individual inclou la determinació en sèrum d'anticossos anti-VJC que classifica als pacients com seropositius (contacte previ amb el virus) o seronegatius juntament amb la durada del tractament NTZ (major risc si> 24 dosi) i l'ús d'immunosupressors amb anterioritat al tractament amb NTZ que és un factor independent de risc de LMP (20). S'ha detectat un punt de tall per a l'índex d'anticossos anti VJC de 1,5 per sobre del qual el risc de LMP és significativament més gran en pacients que han rebut NTZ durant més de 2 anys i no tenien història prèvia d'immunosupressió (3) . Ni el tipus d'immunosupressor ni la durada de la mateixa s'han relacionat amb la possibilitat de desenvolupar LMP per NTZ.

Taula 2. Estimació de el risc de LMP per cada 1.000 pacients anti-JCV + (amb o sense ús d'immunosupressors amb anterioritat) (21)



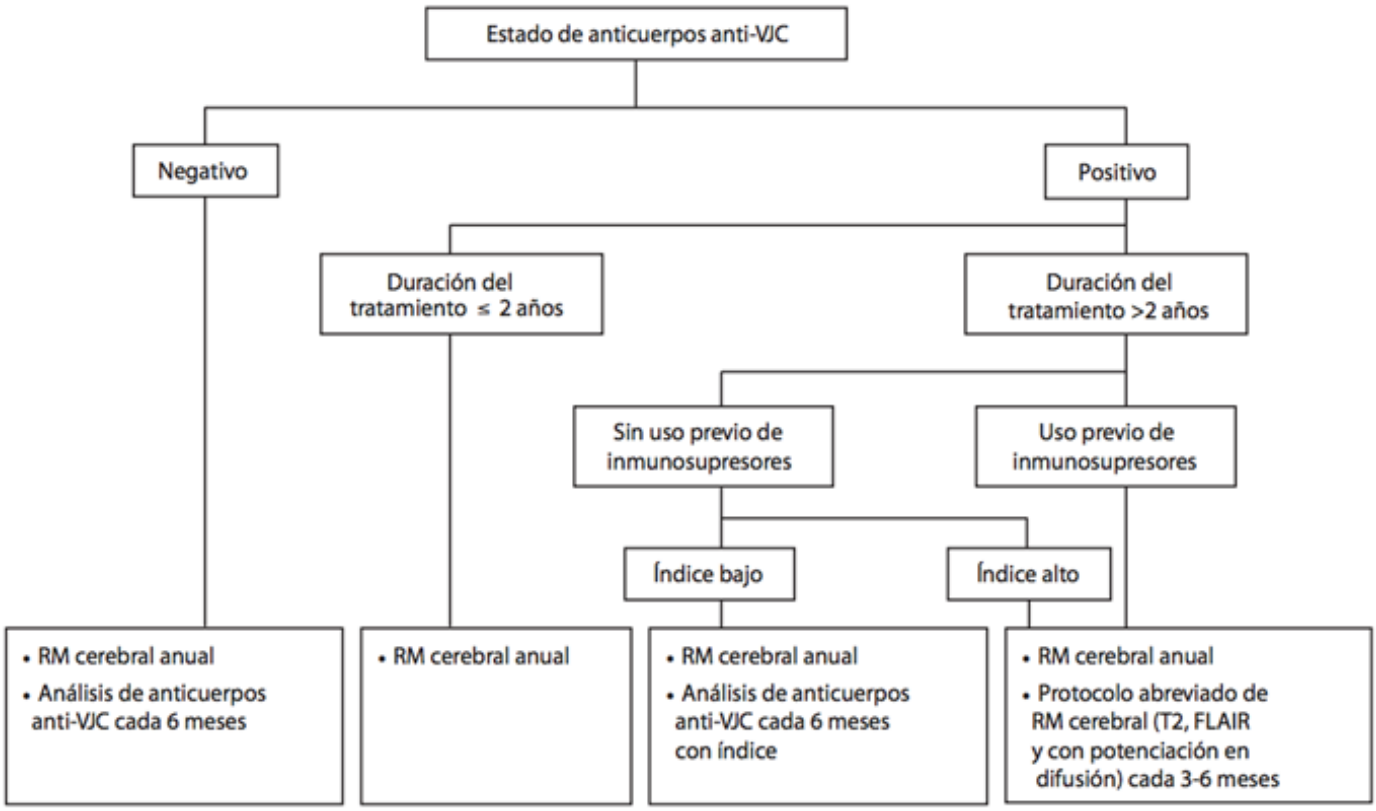
Exposición a natalizumab	Estimación del riesgo de LMP por 1000 pacientes				
	Pacientes sin uso previo de inmunosupresores				Pacientes con uso previo de inmunosupresores
	Sin índice	Índice de anticuerpos ≤0,9	Índice de anticuerpos >0,9 ≤1,5	Índice de anticuerpos >1,5	
1-12 meses	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 meses	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 meses	2	0,2	0,8	3	4
37-48 meses	4	0,4	2	7	8
49-60 meses	5	0,5	2	8	8
61-72 meses	6	0,6	3	10	6

La prevalença dels anticossos anti-VJC és d'aproximadament el 55%. A la població amb EM, la prevalença dels anticossos anti-VJC augmenta amb l'edat, és menor en dones que en homes i no sembla estar afectada per l'ús anterior d'immunosupressors, l'exposició anterior a NTZ ni la durada d'aquesta exposició. L'estat serològic d'alguns pacients pot canviar. La incidència de seroconversió anual s'ha informat entre 6% i 41% i la incidència de seroreversió anual entre 1% i 11%. Els seropositius que es van tornar seronegatius eren principalment els pacients amb un títol sota d'anticossos anti VJC (<0.6). Els estudis de seroconversió estan subjectes a biaixos i molts tenen un temps de seguiment limitat. En un estudi longitudinal de més de 6 anys, el canvi anual en l'estat serològic va ser aproximadament del 3%, i els canvis van ser més probables en pacients amb un índex proper al llindar de la categoria (3). La incidència de seroconversió en pacients amb EM que havien estat tractats amb NTZ és més gran en països europeus / americans (21%) que països asiàtics (6%) (22). Els pacients seronegatius per VJC segueixen en risc de desenvolupar LMP causa de la possibilitat d'un resultat fals

negatiu o d'una futura infecció per VJC. El percentatge de falsos negatius va entre 25% (3) i 35%. A efectes de l'avaluació de risc, un pacient amb presència d'anticossos anti VJC en qualsevol moment es considera positiu sempre encara que es negativici. Després de 2 anys de tractament amb NTZ, si hi ha una història prèvia de la immunosupressió s'ha de valorar la supressió del tractament amb NTZ. Passats els 2 anys, en pacients seropositius per VJC i especialment si l'índex d'anticossos anti VJC és> 1,5 el metge ha d'avaluar els riscos i beneficis del tractament amb NTZ i discutir-ho amb el pacient. S'ha de considerar la retirada de NTZ després 24 dosi només si el risc de LMP sobrepassa el risc de discontinuar el tractament (24).

La recomanació actual inclou la determinació en sèrum d'anticossos anti VJC abans de començar el tractament amb NTZ. Si és negativa, es recomana repetir-la cada 6 mesos, especialment si els pacients han rebut més de 24 infusions mensuals de NTZ. Així mateix els pacients anti-VJC positius amb índex baix necessitarien d'una determinació periòdica (cada 6 mesos) de l'índex d'anticossos per confirmar que mantenen aquesta condició (4). Pel que fa a la vigilància per ressonància magnètica es proposa control anual per als pacients seronegatius. Per als pacients seropositius i> 2 anys de tractament amb NTZ es proposa una RM cranial freqüent, cada 3 mesos si l'índex> 1,5 i cada 6 mesos si <1,5 amb seqüències T2 / FLAIR i difusió i RM anual per al resta de pacients tractats amb NTZ (Algorisme 1).

Algorisme 1. Seguiment recomanat en EM tractada amb NTZ en funció de la serologia de VJC



Els pacients que abandonen el tractament amb NTZ han de ser monitoritzats almenys 6 mesos després de la retirada per la possibilitat de desenvolupar LMP en aquest període. Hi ha hagut casos de LMP de forma tardana (> 6 mesos) després de la retirada de NTZ que s'atribueixen a altres mecanismes de durada indeterminada com l'alliberament de cèl·lules mare hematopoètiques (cèl·lules CD34 + i CD19 +) de la medul·la òssia on el VJC pot estar latent o persistent juntament amb canvis en factors de transcripció que afavoreixen la replicació de l'VJC (25).

La demostració d'ADN de l'VJC en el LCR juntament amb característiques clíniques i radiològiques típiques de la LMP és acceptable per a diagnosticar aquesta malaltia, sense la necessitat d'una biòpsia cerebral (26).

Davant la sospita de LMP per les característiques clíniques descrites o la presència de signes suggestius en la RM cranial s'ha de practicar una punció lumbar i estudi PCR ultrasensible de la càrrega viral de virus JC en el líquid cefaloraquidi en un laboratori que garanteixi una detecció d'una càrrega viral baixa en LCR amb un límit de Detecció (LOD) de 10 còpies / ml. Aquesta prova té una sensibilitat de l'72-100% i una especificitat de l'92-100% (26). Si resulta negatiu cal considerar el diagnòstic diferencial amb vasculitis, encefalopatia posterior reversible, encefalitis per varicel·la, tumors, etc. Si persisteix el dubte s'ha de considerar la biòpsia de la lesió cerebral.

Quan el quadre clínic és molt indicatiu de LMP, encara que la ressonància magnètica no ho suggereixi o la PCR en LCR no detecti genoma del VJC, ha de persistir la sospita, suspendre el tractament amb NTZ i repetir la RM i l'anàlisi de l'LCR en pocs dies . La prova de confirmació final segueix sent la biòpsia cerebral.

Els factors associats amb una major supervivència després de LMP són (27):

- Una menor edat en el moment de la diagnosi.
- Menys discapacitat funcional prèvia a la diagnosi.
- Baixa càrrega viral VJC en LCR.
- LMP focal per RM en el moment de la diagnosi.
- LMP asimptomàtica (troballa radiològica en el monitoratge).

L'augment en sèrum de neurofilaments de cadena lleugera (NFL) abans de la primera manifestació i diagnòstic de LMP en pacient amb EM en tractament amb NTZ podria implicar la detecció primerenca (presimptomàtica) de LMP. Considerant la forta correlació entre el volum de lesió de LMP i els nivells de NFL en sèrum en aquests casos podria convertir-se en un biomarcador fàcilment accessible en el futur per al diagnòstic precoç i monitorització de la LMP per NTZ (27). No hi ha tractament específic de la LMP. En general, el tractament de la LMP amb antivirals com cidofovir i citarabina ha resultat ineficaç (27,28,29). La reconstitució immunitària (recuperació de la funció immunitària normal) sembla ser el tractament més eficaç. El terme "síndrome de reconstitució immune" (IRIS) generalment es refereix a l'aclaparadora reacció inflamatòria que ocorre com a resultat de la reconstitució del sistema immune en un pacient prèviament inmunocompromès (27), però en el context de l'EM aquest terme s'ha utilitzat per indicar reactivació de la malaltia després de la interrupció de NTZ i / o eliminació forçada de NTZ per plasmafèresi (27). S'ha de valorar el tractament amb corticoides si es produeix un IRIS que posa en risc al pacient i valorar la profilaxi amb antiepilèptics. Tradicionalment, només confirmar el diagnòstic de LMP, se suspenia el tractament amb NTZ i s'utilitzava plasmafèresi (PLEX) amb intercanvi d'1,5 litres (5-8 recanvis plasmàtics) (27) però no està clar que s'hagi de fer en tots els casos. L'anàlisi d'anticossos anti-VJC no ha de realitzar durant la PLEX ni com a mínim dues setmanes després a causa de l'eliminació dels anticossos del sèrum durant el procediment.

Síndrome de reconstitució autoimmune (IRIS) Després de la retirada de NTZ amb o sense PLEX es pot produir una síndrome de reconstitució autoimmune (IRIS) que s'ha definit com un deteriorament paradoxal en l'estat clínic provocat per la recuperació de el sistema immune per augment del trànsit del limfòcits dins el sistema nerviós central que és responsable d'una reacció inflamatòria en el lloc d'una infecció preexistent (6). Generalment ocorre al voltant de 4 setmanes després de la PLEX encara que pot aparèixer abans. Si s'ha retirat NTZ sense PLEX l'IRIS es pot retardar fins a 3 mesos. Se sol acompanyar de captació de gadolini en el lloc de la LMP. El deteriorament neurològic per IRIS pot conduir a una discapacitat greu o fins i tot a la mort. S'han descrit casos d'IRIS al retirar NTZ sense LMP subjacent i que poden simular-(28). Un cop que l'IRIS s'ha posat en marxa la seva durada és significativament més gran en pacients que es van sotmetre a PLEX (28). Després de la PLEX o de la immunoadsorció (IA), pot ser útil la detecció primerenca de l'IRIS a través de monitorització clínica i radiològica freqüent dels pacients. S'ha suggerit que els corticosteroides podrien ser útils en el tractament de l'IRIS, especialment en pacients amb quadres greus o potencialment mortals (28). El tractament profilàctic amb esteroides no està recomanat. En la literatura s'han documentat els següents règims d'esteroides per al tractament de l'IRIS: 1) Prednisona oral 1,5 mg / kg / d x 2 setmanes amb disminució progressiva durant 2 mesos 2) Metilprednisolona intravenosa (1 g / d durant 3 o 5 d) amb disminució progressiva oral durant 2 mesos. La durada d'IRIS és incerta, però en molts casos, hi ha hagut la necessitat de cursos repetits de corticoides intravenosos, el que suggereix que l'IRIS persisteix durant diversos mesos (33).

8. Retirada de NTZ

L'exacerbació greu de la malaltia, coneguda com "efecte rebot" després del cessament del tractament amb NTZ s'entén com un augment de l'activitat clínicorradiològica superior a l'activitat basal del pacient abans de l'inici de NTZ. L ' "efecte rebot" podria explicar-se perquè a la sang hi ha un augment de limfòcits activats i citocines proinflamatòries que al retirar el natalizumab creuarien la BHE (6). El percentatge de pacients que experimenten rebot varia del 8% al 22% segons diferents estudis.

Els pacients pateixen reactivació radiològica entre un 7-87% a les 6-12 setmanes després de la interrupció de NTZ, sovint abans de l'inici de qualsevol activitat clínica associada, que ocorre en el 9-80% dels pacients i assoleix el punt màxim en aproximadament 4-7 mesos després de l'última perfusió (29,30).

S'ha descrit una major activitat inflamatòria després de la interrupció de NTZ en els pacients més joves, amb menys infusions de NTZ abans d'interrupció del mateix, aquells que ja presentaven alta activitat inflamatòria abans d'iniciar el tractament, en pacients refractaris a múltiples teràpies abans del NTZ i en aquells amb EDSS superior o que ha augmentat durant el tractament amb NTZ (29).

Al reprendre el tractament amb NTZ en aquests pacients es va controlar l'activitat inflamatòria en tots ells (29).

El canvi de NTZ a un altre tractament de primera línia no controla l'activitat de la malaltia (29). El risc de reactivació de l'activitat després del cessament de NTZ i el pas a un altre tractament modulador de la malaltia augmenta amb períodes de rentat superiors a 8-12 setmanes fins a la instauració del nou tractament, a l'especialment avaluat amb Fingolimod (29,30,31,32,33,34).

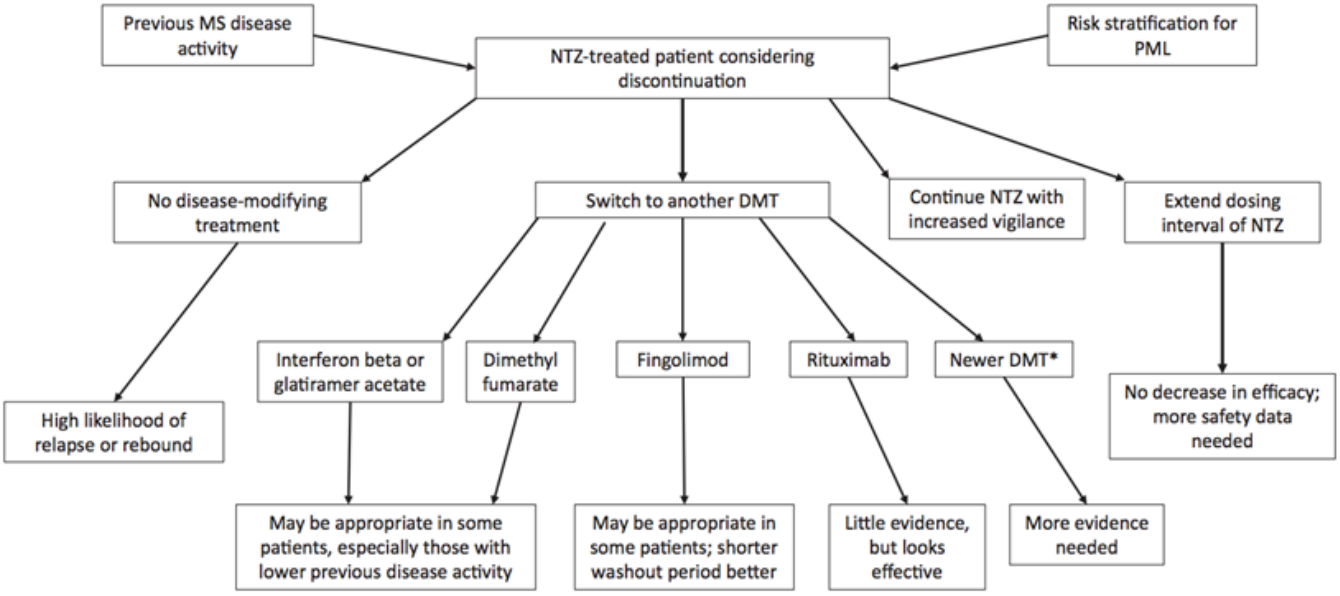
S'ha suggerit que alemtuzumab pot ser una bona opció després de retirada de NTZ per risc de LMP però amb dubtes respecte al control de l'activitat en pacients que deixen NTZ per manca d'eficàcia (29). No obstant això, els pacients que van canviar de NTZ a alemtuzumab per falta d'eficàcia van tenir taxes més baixes d'activitat en comparació amb els que van canviar a fingolimod (29).

L'únic estudi que va avaluar als pacients que van canviar de NTZ a rituximab (RTX) vs. Fingolimod ha informat un efecte favorable de RTX amb una reducció significativa de la taxa de brots en 1,5 anys (1,8% vs 17,6%), menor proporció de pacients amb lesions captadors de gadolini (0.9% vs 16.2%), menys efectes adversos (5,3% vs 21,1%) i menor taxa d'interrupció del tractament (1,8% vs a 28,2%) (29).

Recentment s'ha publicat una sèrie de 17 pacients que han passat de NTZ a Cladribina. En un seguiment mitjà de 9,7 mesos, cap pacient va tenir brot i només dos de presentar una activitat en RM. No s'han informat casos de LMP (29).

Un enfocament alternatiu a la retirada de NTZ per reduir el risc de LMP és l'ús d'un interval estès de dosificació (IED) (6-8 setmanes) que ha demostrat en dades retrospectives i, per tant en pacients no ramdomizados, mantenir controlada la activitat clínica i radiològica amb una important reducció de el risc de LMP (29,30,31) (Algorisme 2).

Algorisme 2. Possibles estratègies després de la retirada de NTZ



9. Natalizumab: embaràs i lactància

NTZ produeix efectes immunològics i hematològics fetals en animals i està classificat com a categoria C d'embaràs per la FDA (29) i no es recomana durant l'embaràs llevat que el benefici potencial per a la mare justifiqui el risc potencial per al fetus (29).

Hi ha un augment de la taxa d'anèmia i trombocitopènia en nadons després de l'exposició a NTZ durant el tercer trimestre d'embaràs (29,30) encara que totes les anomalies hematològiques es van resoldre espontàniament. Els nadons exposats a l'NTZ, especialment durant el tercer trimestre, sovint neixen amb pesos més baixos.

Desafortunadament, el risc de rebot de l'activitat de l'EM després de la interrupció de NTZ és important (29) i no hi ha alternatives amb garanties per a les dones amb EM altament activa que fan servir NTZ per aquest motiu i desitgen quedar-se embarassades.

Per tot això, s'ha de considerar l'opció de mantenir el NTZ els dos primers trimestres de l'embaràs i reprendre'l immediatament després de el part en funció de el risc / benefici individual. La redosificació primerenca de natalizumab a la setmana després del part condueix a una reducció ràpida i gairebé completa de l'activitat clínica i radiològica (29).

Una altra opció per a alguns autors (29) seria canviar a Rituximab o Ocrelizumab abans de suspendre l'anticoncepció. No sembla raonable plantejar una teràpia pont amb un tractament de primera línia atès que no controla la reactivació de l'activitat de l'EM (81) podent aparèixer els brots durant la gestació.

El monitoratge de seguretat a través de RM cranial per detecció precoç de LMP ha de continuar durant l'embaràs. No hi ha casos congènits de LMP. Alguns autors han trobat casos d'anormalitats del desenvolupament en nens exposats a NTZ intraúter durant un període de seguiment mitjà de 2.2 anys (29,30).

Natalizumab es transfereix a la llet materna i la quantitat augmenta amb el temps. No obstant això, atesos els importants beneficis de la lactància materna, tot i que la fitxa tècnica de Natalizumab declara que s'ha de suspendre durant la lactància, la biodisponibilitat és insignificant i qualsevol transferència a la llet materna és poc probable que produeixi una absorció sistèmica en el nadó (29).

Bibliografia

1. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. Neurology. 2005;64:1336—42.

2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354:899—910.

3. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006;354:911— 23.

4. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, Stefoski D, Bates D, Polman CH, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol. 2009;8:254—60.

5. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J Neurol. 2009;256:405—15.

6. Wiendl H, Butzkueven H, Kappos L, Pelligrini F, Trojano M, Zhang A, et al. Association between baseline factors and on-treatment disease activity and safety in natalizumab-treated patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in the TYSABRI® (natalizumab) Observational Program. En: Presentado en el 23 congreso de la ENS. 2013.

7. Río J, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Nos C, Castilló J, Tur C, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. Eur J Neurol. 2012;19:899—904.

8. Prosperini L, Giannì C, Leonardi L, de Giglio L, Borriello G, Gal- gani S, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler. 2012;18:64—71.

9. Spelman T, Pellegrini F, Zhang A, Hyde R, Pace A, Bela- chew S, et al. Comparison of patients treated with natalizumab and interferon beta/glatiramer using propensity- matched multiple sclerosis registry data (P01.211). Neurology. 2013.

10. Ficha técnica de natalizumab 2013. Agencia Europea de Medicamentos [consultado 29 Sep 2013]. Disponible en: http:// www.ema.europa.eu

11. Stuve O, Bennett JL. Pharmacological properties, toxicology and scientific rationale for the use of natalizumab (Tysabri) in inflammatory diseases. CNS Drug Rev 2007;13:79–95

12. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. Neurology 2009; 72: 402–409.

13. Khatri BO, Man S, Giovannoni G, Koo AP, Lee JC, Tucky B, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. Neurology. 2009;72(5):402–9

14. Muralidharan KK, Kuesters G, Plavina T, et al. Population pharmacokinetics and target engagement of natalizumab in

patients with multiple sclerosis. J Clin Pharmacol 2017;57:1017–1030.

15. Foley JF, Metzger R, Hoyt T, et al. The effect of dosing interval extension and patient weight on long term natalizumab pharmacokinetics. Neurology 2015; 84(Suppl 14): 3.258.

16. Vennegoor A, Rispens T, Strijbis EM, et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. Mult Scler 2013; 19: 593–600.

17. van Kempen ZL, Leurs CE, Witte BI, de Vries A, Wattjes MP, Rispens T, Killestein J. The majority of natalizumab-treated MS patients have high natalizumab concentrations at timeof re-dosing. Mult Scler. 2018 May;24(6):805-810. doi: 10.1177/1352458517708464.

18. US Food and Drug Administration (US FDA). Natalizumab: Clinical and pharmacology and biopharmaceutical reviews. Silver Spring, MD: US FDA, 2004.

19. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016; 87: 885–889.

20. Killestein J, Vennegoor A, Strijbis EM, et al. Natalizumab drug holiday in multiple sclerosis: Poorly tolerated. Ann Neurol 2010; 68: 392–395. Ryerson, Neurology 2019: doi:10.1212/WNL.0000000000008243.

21. Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. Ther Adv Neurol Disord 2014;7:227–231.

22. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:885–889. ClinicalTrials.gov identifier NCT03689972.

23. Zoé L.E. van Kempen, Djoeke Doesburg, Iris Dekker, Birgit I. Lissenberg-Witte, Annick de Vries, Iris A. Claessen, MSc, Anja ten Brinke, Theo Rispens, Joep Killestein. The natalizumab wearing-off effect. End of natalizumab cycle; recurrence of MS symptoms. Neurology® 2019;93:1-8. doi:10.1212/WNL.0000000000008357

24. EMEA. EPARs for authorised medicinal products for human use. Product information. Tysabri[consultado 1-2-2010]. Dispo- nible en: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ tysabri/emea-combined-h603en.pdf.

25. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. Neurology 2007; 69(14): 1391–1403.

26. Hellwig K, Schimrigk S, Fischer M, Haghikia A, Müller T, Chan A, et al. Allergic and nonallergic delayed infusion reactions during natalizumab therapy. Arch Neurol. 2008;65:648—56.

27. European Medicines Agency: Tysabri. www.ema. europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri (2017, accessed 15 December 2018).

28. Food Drug Administration. Tysabri (natalizumab) for intravenous use. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/

label/2018/125104s960s963lbl.pdf (2019, accessed 31 January 2019).

29. Loonstra FC, van Rossum JA, van Kempen ZL, Rispens T, Uitdehaag BM, Killestein J. Infusion-related events during natalizumab: No need for post-infusion monitoring. Mult Scler. 2019 Jun 25:1352458519860415. doi: 10.1177/1352458519860415.

30. Kaufmann, M., Haase, R., Proschmann, U., Ziemssen, T., Akgun, K., 2018. Real-world lab data in natalizumab treated multiple sclerosis patients up to 6 years long-term follow up. Front Neurol. 9, 1071.

31. Robier, C., Amouzadeh-Ghadikolai, O., Bregant, C., Diez, J., Melinz, K., Quehenberger, F., Quasthoff, S., 2017. The frequency of occurrence of atypical lymphocytes in per- ipheral blood smears of natalizumab-treated patients with multiple sclerosis. Int. J. Lab. Hematol.

32. Proschmann, U., Thomas, K., Thiel, S., Hellwig, K., Ziemssen, T., 2018. Natalizumab during pregnancy and lactation. Mult. Scler. 24, 1627–1634.

33. EMEA. EMEA/CHMP/145908/2008. Questions and answers on Tysabri liver injury. [consultado 1-2-2010]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/ Q&A Tysabri 14590808en.pdf.

34. Foley J, Carrillo-Infante C, Smith J, Evans K, Ho PR, Lee L, Kasliwal R, Stangel M, Vermersch P, Hutchinson M, Marinelli F, Smirnakis K; TYGRIS investigators. The 5-year Tysabri global observational program in safety (TYGRIS) study confirms the long-termsafety profile of natalizumab treatment in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2019 Nov 21;39:101863. doi: 10.1016/j.msard.2019.101863.

35. Van Tassel SH, Gupta MP, Orlin A et al (2015) Progressive outer retinal necrosis in a multiple sclerosis patient on natalizumab. Neurology 84(21): 2198–2199

36. Kobeleva X, Wegner F, Brunotte I et al (2014) Varicella zoster-associated retinal and central nervous system vasculitis in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab. J Neuroinflammation 11:19.

37. Biogen Idec. Official Site. http://www.biogenidec-international. com/tysabri_fact_sheet.aspx?ID=4698

38. Vukusic S, Rollot F, Casey R, Pique J, Marignier R, Mathey G, Edan G, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. JAMA Neurol. 2019 Sep 3. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.2670.

39. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic cri- teria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Dis- ease Section. Neurology. 2013;80(15):1430–8.

40. Agnihotri SP. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. Neurology 2014; 83: 727-32.

41. Schippling S, Kempf C, Büchele F, Jelcic I, Bozinov O, Bont A, Linnebank, M., Sospedra, M., Weller, M., Budka, H. and Martin, R. (2013), JC virus granule cell neuronopathy and GCN– IRIS under natalizumab treatment. Ann Neurol., 74: 622–626. doi: 10.1002/ana.23973.

42. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2012;72(5):779–87.

43. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, et al. PML risk stratification using anti-JCV antibody index and L-selectin. Mult Scler 2016;22:1048–1060.

44. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, Breuer J, Göbel K, Windhagen S, et al. L-Selectin is a possible biomar- ker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. Neurology. 2013;81:865—71.

45. Pignolet B, Schwab N, Schneider-Hohendorf T, et al. CD62L test at 2 years of natalizumab predicts progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 2016; 87:2491–2494.

46. Lieberman LA, Zeng W, Singh C, et al. CD62L is not a reliable biomarker for predicting PML risk in natalizumab-treated R-MS patients. Neurology 2016;86: 375–381.

47. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, Bucciarelli F, Scandella L, Ciron J, et al. Best-MS Study Group. Prospective validation of the PML risk biomarker l-selectin and influence of natalizumab extended intervals. Neurology. 2019 Sep 17;93(12):550-554. doi: 10.1212/WNL.0000000000008135.

48. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87: 885–889.

49. Fox RJ, Rudick RA. Risk stratification and patient coun- seling for natalizumab in multiple sclerosis. Neurology 2012;78:436–437.

50. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012;366(20):1870–80.

51. Tatiana Plavina, Meena Subramanyam, Gary Bloomgren, Sandra Richman, Amy Pace, Sophia Lee, Brian Schlain, et al. Anti–JC Virus Antibody Levels in Serum or Plasma Further Define Risk of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Ann Neurol 2014;76:802–812.

52. Bowen JD. Highly Aggressive Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2019 Jun;25(3):689-714. doi: 10.1212/CON.0000000000000731. PMID: 31162312

53. Hegen H, Auer M, Bsteh G, et al. Stability and predictive value of anti-JCV antibody index in multiple sclerosis: a 6-year longitudinal study. PLoS One 2017; 12: e0174005.

54. Azimi A, Hanaei S, Sahraian MA, Mohammadifar M, Ramagopalan SV, Ghajarzadeh M. Incidence of seroconversion and sero-reversion in patients with multiple sclerosis (MS) who had been treated with natalizumab: A systematic review and meta-analysis. J Clin Neurosci. 2019 Sep 23. pii: S0967-5868(19)31406-7. doi: 10.1016/j.jocn.2019.08.103.

55. Berger JR, Houff SA, Gurwell J, Vega N, Miller CS, Danaher RJ. JC virus antibody status underestimates infection rates. Ann Neurol. 2013;74(1):84–90.

56. Major EO, Frohman E, Douek D. JC viremia in natalizumab- treated patients with multiple sclerosis. N Engl J Med. 2013;368(23):2240–1.

57. Clerico M, Schiavetti I, De Mercanti SF, Piazza F, Gned D, Brescia Morra V, Lanzillo R, et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis after 24 doses of natalizumab: evidence from an Italian spontaneous, prospective, and observational study (the TY-STOP Study). JAMA Neurol. 2014 Aug;71(8):954-60.

58. Fernández O, et al. Consenso español actualizado sobre el uso del natalizumab (Tysabri®)-2013. Neurología. 2013

59. Biogen Idec Official Site. http://www.biogenidecinternational. com/tysabri_fact_sheet.aspx?ID=4698. Accessed Oct 2013.

60. Berger JR. PML with dimethyl fumarate-No role for natalizumab? Mult Scler. 2019 Oct;25(12):1686-1687. doi: 10.1177/1352458519872897.

61. Cinque P, Koralnik IJ, Clifford DB. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a consensus terminology. J Neurovirol. 2003;9(Suppl 1):88–92.

62. Weber T, Klapper PE, Cleator GM, Bodemer M, Lüke W, Knowles W, Cinque P, Van Loon AM, Grandien M, Hammarin AL, Ciardi M, Bogdanovic G. Polymerase chain reaction for detection of JC virus DNA in cerebrospinal fluid: a quality control study. European Union Concerted Action on Viral Meningitis and Encephalitis. J Virol Methods. 1997 Dec;69(1-2):231-7. PMID: 9504768

63. Boster AL, Nicholas JA, Topalli I, et al. Lessons learned from fatal progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab. JAMA Neurol. 2013;70(3):398–402.

64. Dong-Si T, Gangadharan A, Gheuens S, et al. Predictors of survival in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Presented at: 29th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), 2013 Oct 2; Copenhagen; Denmark

65. Loonstra FC, Verberk IMW, Wijburg MT, Wattjes MP, Teunissen CE, van Oosten BW, Uitdehaag BMJ, Killestein J, van Kempen ZLE. Serum neurofilaments as candidate biomarkers of natalizumab associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2019 Aug;86(2):322-324. doi: 10.1002/ana.25523. PMID: 31192473

66. Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al., Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Groups 243 Team. N Engl J Med 1998;3381345-1351.

67. Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. J Neurovirol 2001;7:386-390.

68. Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al., Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. J Neurovirol 2001;7:375-381.

69. Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML.

Neurology 2011; 77: 1061–1067.

70. Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al.; Italian PML group. To do or not to do? Plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 2017; 82: 697–705.

71. Khatri B, Man S, Giovannoni G, et al. The effect of plasma exchange in accelerating clearance of natalizumab and restoring leukocyte function. Neurology. 2009; 72: 402-409.

72. Shelbourne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. J Antimicrob Chemother. 2006; 57:167-170.

73. Evangelopoulos ME, Koutoulidis V, Kilidireas K, Evangelopoulos DS, Nakas G, Andreadou E, Moulopoulos LA. Immune reconstitution inflammatory syndrome mimicking progressive multifocal leucoencephalopathy in a multiple sclerosis patient treated with natalizumab: a case report and review of the literature. J Clin Med Res. 2015 Jan;7(1):65-8.

74. Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al.; Italian PML group. To do or not to do? Plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol 2017; 82: 697–705.

75. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. Lancet Neurol, 2010. 9(4): p. 438-46.

76. Ramos-Cejudo J, Oreja-Guevara C, Stark Aroeira L, Rodriguez de Antonio L, Chamorro B, Diez-Tejedor E. Treatment with natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis patients induces changes in inflammatory mechanism. J Clin Immunol. 2011;31:623—31.

77. Fox RJ, Cree BA, De Seze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. Neurology 2014; 82: 1491–1498.

78. Sangalli F, Moiola L, Ferre L, et al. Long-term management of natalizumab discontinuation in a large monocentric cohort of multiple sclerosis patients. Mult Scler Relat Disord 2014; 3: 520–526.

79. Vidal-Jordana A, Tintore M, Tur C, et al. Significant clinical worsening after natalizumab withdrawal: predictive factors. Mult Scler 2015; 21: 780–785.

80. Miravalle A1, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. Arch Neurol. 2011 Feb;68(2):186-91.

81. Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, Gold R, Hartung HP, Jeffery D, Kappos L, Kaufman M, Montalbán X, Weinstock-Guttman B, Anderson B, Natarajan A, Ticho B, Duda P; RESTORE. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. Neurology. 2014 Apr 29;82(17):1491-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000000355.

82. Leurs Ce, van Kempen ZLe, Dekker I, et al. Switching natalizumab to fingolimod within 6 weeks reduces recurrence of disease activity in MS patients. Mult Scler 2018;24:1453–60.

83. Kappos Let al. Switching from natalizumab to fingolimod: a randomized, placebo-controlled study in rrMS. Neurology 2015;85:29–39.

84. Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. Brain 2015; 138: 3275–3586.

85. Lo Re M, Capobianco M, Ragonese P, et al. Natalizumab discontinuation and treatment strategies in patients with multiple sclerosis (MS): a retrospective study from two Italian MS centers. Neurol Ther 2015; 4: 147–157.

86. Kappos L, Radue EW, Comi G, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: a randomized, placebo-controlled study in RRMS. Neurology 2015; 85: 29–39.

87. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, et al. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. J Neurol 2014; 261: 1170–1177.

88. Nevin J, Carroll A, Brownlee WJ, Chataway J. Switching from natalizumab to alemtuzumab in patients with relapsing multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Dec;90(12):1376-1378. doi: 10.1136/jnnp-2019-320687. PMID: 31079064

89. Pfeuffer S, Schmidt r, Straeten FA, et al. efficacy and safety of alemtuzumab versus fingolimod in rrMS after natalizumab cessation. J Neurol 2019;266:165–73.

90. Alping P, Frisell T, Novakova L, Islam-Jakobsson P, Salzer J, Björck A, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. Ann Neurol 2016;79:950–8.

91. Möhn N, Skripuletz T, Sühs KW, Menck S, Voß E, Stangel M. Therapy with cladribine is efficient and safe in patients previously treated with natalizumab. Ther Adv Neurol Disord. 2019 Dec 2;12:1756286419887596. doi: 10.1177/1756286419887596.

92. Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7- year experience. Ther Adv Neurol Disord 2014;7(5):227–31.

93. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, Kister I, Weinstock-Guttman B, Tornatore C, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:885–9.

94. Zhovtis Ryerson L, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger R, et al. Natalizumab extended interval dosing is associated with a reduction in progressive multifocal leukoencephalopathy risk in the TOUCH® Registry. Presented at the Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS); San Diego, CA; USA: LB250. February 1, 2018.

95. FDA, 2017, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/

96. Hellwig K, Haghikia A and Gold R. Pregnancy and natalizumab: Results of an observational study in 35 accidental pregnancies during natalizumab treatment. Mult Scler 2011; 17: 958–963.

97. A. Haghikia, A. Langer-Gould, G. Rellensmann, H. Schneider, T. Tenenbaum, B. Elias-Hamp, S. Menck, J. Zimmermann, S.

Herbstritt, M. Marziniak, T. Kumpfel, I. Meinl, T. Plavina, R. Gold, K. Hellwig, Natalizumab use during the third trimester of pregnancy, JAMA NEUROL 71 (2014) 891–895.

98. U. Proschmann, K. Thomas, S. Thiel, K. Hellwig, T. Ziemssen, Natalizumab during pregnancy and lactation, Mult. Scler. 24 (2018) 1627–1634.

99. M. Rasenack, T. Derfuss, Disease activity return after natalizumab cessation in multiple sclerosis, Expert. Rev. Neurother. 16 (2016) 587–594.

100. Vukusic S, Durand-Dubief F, Benoit A, Marignier R, Frangoulis B, Confavreux C. Natalizumab for the prevention of post-partum relapses in women with multiple sclerosis. Mult Scler. 2015 Jun;21(7):953-5. doi: 10.1177/1352458514554056. Epub 2014 Oct 10.

101. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis.

102. Continuum (Minneap Minn). 2019 Jun;25(3):773-792. doi: 10.1212/CON.0000000000000745.

103. E. Portaccio, P. Annovazzi, A. Ghezzi, M. Zaffaroni, L. Moiola, V. Martinelli, R. Lanzillo, M.V. Brescia, F. Rinaldi, P. Gallo, C. Tortorella, D. Paolicelli, C. Pozzilli, L. De Giglio, P. Cavalla, E. Cocco, M.G. Marrosu, F. Patti, C. Solaro, P. Bellantonio, A. Uccelli, A. Laroni, L. Pasto, M. Giannini, M. Trojano, G. Comi, M.P. Amato, Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natali- zumab: I: Fetal risks, Neurology 90 (2018) e823–e831.

104. E. Portaccio, L. Moiola, V. Martinelli, P. Annovazzi, A. Ghezzi, M. Zaffaroni, R. Lanzillo, M.V. Brescia, F. Rinaldi, P. Gallo, C. Tortorella, D. Paolicelli, C. Pozzilli, L. De Giglio, P. Cavalla, E. Cocco, M.G. Marrosu, C. Solaro, A. Uccelli, A. Laroni, L. Pasto, M. Giannini, M. Trojano, G. Comi, M.P. Amato, Pregnancy decision- making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks, Neurology 90 (2018) e832–e839.

105. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. Pract Neurol. 2019 Apr;19(2):106-114. doi: 10.1136/practneurol-2018-002060.

10. Fingolimod i altres agonistes del receptor de l'esfingosina 1-fosfat

Dr. Javier Sotoca
Hospital MútuaTerrassa. Barcelona

1. Introducció

Fingolimod va ser el primer anàleg estructural de l'esfingosina natural utilitzat com a tractament de l'Esclerosi Múltiple i va ser el primer fàrmac oral aprovat per al tractament de formes remitents recurrents agressives o que no responen a un tractament immunomodulador previ a l'any 2011. Des-de llavors, s'han aprovat altres fàrmacs orals pel tractament de l'esclerosi múltiple com són la teriflunomida i el Dimetil-fumarat, així com recentment altres tractaments moduladors de l'esfingosina (1).

2. El mecanisme d'acció de fingolimod

L'esfingosina 1-fosfat (S1P) és un esfingolípid natural que juga un paper important en processos com la inflamació i la reparació del dany axonal (2). Existeixen fins a 5 receptors diferents S1P que s'expressen en diferents teixits de l'organisme i estan implicats en diferents processos biològics que inclouen la recirculació dels limfòcits, la neurogènesi, la funció de les cèl·lules neurals, la funció endotelial, la vasoregulació i el desenvolupament cardiovascular. La distribució dels mateixos a diferents tipus cel·lulars i teixits (limfòcits T, oligodendrocits, astròcits, cèl·lules microglials, neurones, mocits atrial) justifiquen els efectes del medicament, així com els seus efectes secundaris. La forma fosforilada del fingolimod s'uneix a quatre d'aquest receptors (3).

Fingolimod va ser la primera molècula moduladora dels receptors S1P, autoritzada per al tractament de l'EMRR (1-4). Després de la seva administració oral, el fingolimod és absorbit i passa al torrent sanguini, on s'activa biològicament, seguint un procés endogen de fosforilació (3). Fingolimod exerceix el seu efecte terapèutic mitjançant la modulació dels receptors S1P per fingolimod-fosfat, actuant tant en el sistema immunològic, com en el sistema nerviós central (ja que travessa la barrera hemato-encefàlica):

- Fingolimod actua a nivell limfocitari, retenint els limfòcits T a l'interior dels ganglis limfàtics, d'aquesta manera es redueix significativament el nombre de limfòcits T auto-reactius evitant que s'introdueixin en el SNC. Aquest mecanisme d'acció és reversible ja que, després de la suspensió del medicament, els nivells limfocitaris es recuperen progressivament fins a arribar a valors normals en uns 45 dies (7). Cal destacar que fingolimod no afecta els limfòcits T efectors de memòria perifèrics (8). Recent estudis mostren també efectes sobre la regulació negativa que realitza sobre els limfòcits Th1 i Th17 i la promoció dels Th2, com també accions sobre els limfòcits B (9).
- Fingolimod presenta gran afinitat pels receptors de les cèl·lules neurals, fet que podria limitar la desmielinització i restaurar la funció neural de les cèl·lules (2-4). En models animals com el de l'Encefalomielitis Autoinmune Experimental (EAE), fingolimod ha demostrat que és capaç d'unir-se als receptors presents en aquestes cèl·lules actuant de diferent manera en cadascuna d'elles (10-16). A més, en EAE, fingolimod ha demostrat ser capaç de reduir el dany axonal, la desmielinització i gliosis, i millorar el rendiment motor dels animals (19-20). Inclús s'ha postulat que fingolimod pugui desenvolupar una funció de protecció de la mielina en models animals (11) com efectes regeneratius en viu (12).

3. Evidència clínica de fingolimod

INDICACIONS

Fingolimod està indicat en monoteràpia com a tractament

modificador del curs de la malaltia (TME) a l'Esclerosi Múltiple remitent recurrent (EMRR) molt activa per als següents grups de pacients:

- Pacients amb alta activitat de la malaltia, tot i ser tractats amb almenys un TME. Aquests pacients poden definir-se com aquells que no han respòs a un curs complert i adequat (generalment menys d'un any de tractament) amb, almenys, un TME. Els pacients han d'haver patit, com a mínim, un brot durant l'any anterior mentre rebien el tractament, i tenir, com a mínim, 9 lesions hipertenses en T2 en la ressonància magnètica (RM) cranial o una lesió captant de gadolini. Els pacients que no responen, poden definir-se també com els que presenten una taxa anualitzada de brots (TAB), o brots actius greus, igual o superior als de l'any anterior.
- Pacients amb esclerosi múltiple remitent recurrent greu, d'evolució ràpida, definida per 2 o més brots amb discapacitat en un any i amb 1 o més lesions captants de gadolini en la RM cranial, o amb un increment significatiu de la càrrega lesional en T2 en comparació amb una RM recent anterior.

EL PROGRAMA DE DESENVOLUPAMENT CLÍNIC DE FINGOLIMOD

Estudi FREEDOMS

L'estudi D2301 o estudi FREEDOMS (FTY720 Research Evaluating Effects of Daily Oral therapy in Multiple Sclerosis) és un estudi multicèntric, aleatoritzat, doble-cec, amb tres grups paral·lels, als quals se'ls hi va administrar durant 24 mesos una dosi diària de 0,5 mg de fingolimod, 1,25 mg de fingolimod o placebo (22). La durada de l'estudi FREEDOMS va ser de 2 anys i es van incloure un total de 1.272 pacients amb EMRR, en 138 centres de 22 països de tot el món. L'objectiu primari de l'estudi va ser l'avaluació de la taxa anualitzada de brots i com a objectius secundaris es va avaluar la progressió de la discapacitat mitjançant l'escala EDDS i l'activitat de la malaltia mitjançant imatges de RM. Un total de 1033 pacients dels 1272 van completar l'estudi (81.2%). Els criteris d'inclusió van ser: diagnòstic de EMRR, entre 18 i 55 anys, EDDS entre 0 i 5.5, haver patit una o més recidives l'any anterior o 2 o més en els dos anys previs.

Estudi TRANSFORMS

L'estudi D2302 o estudi TRANSFORMS (Trial Assessing injectable Interferon versus FTY720 Oral in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) és un estudi de fase III, amb comparador actiu, multicèntric, aleatoritzat, doble-cec, amb tres grups paral·lels, que va incloure 1.292 pacients amb EMRR als quals se'ls va administrar durant 12 mesos una dosi diària de 0,5mg de fingolimod, 1,25mg de fingolimod o 30 mg d'IFN-beta 1a intramuscular (19). Un total 1153 pacients (89%) van completar l'estudi d'un any de durada. L'objectiu primari de l'estudi va ser la TAB. Com a objectius secundaris, es van analitzar les lesions actives en T2 i la progressió de la discapacitat (sostinguda almenys durant 3 mesos) (23). Els criteris d'inclusió/exclusió van ser pràcticament els mateixos en els dos estudis: es van incloure pacients entre 18-55 anys d'edat, amb un diagnòstic d'EM confirmat segons els criteris de McDonald, amb ≥ 1 brot l'any anterior o ≥ 2 en els dos últims anys i amb un valor de EDSS d'entre 0 i 5,5. Es van excloure els pacients que van patir un brot o en tractament amb corticosteroides fins a 30 dies abans de l'aleatorització, amb infecció activa, diabetis (només en l'estudi FREEDOMS), edema macular, immunosupressió o diagnosticats de qualsevol malaltia sistèmica.

RESULTATS D'EFICÀCIA DEL FINGOLIMOD

Fingolimod oral 0.5 mg/dia ha demostrat que redueix de forma significativa la TAB en els pacients amb EMRR, en un 52% vs interferó-beta 1-a i en un 54% vs placebo, reduint també la gravetat dels brots, la necessitat d'hospitalització i la medicació concomitant. En l'estudi d'extensió de l'estudi TRANSFORMS (24), es van seguir aquells pacients que durant el primer any havien estat aleatoritzats a interferó beta 1-a i que van realitzar el canvi a fingolimod al segon any. Els resultats demostren que fingolimod redueix un 50% la TAB respecte el primer any amb interferó beta 1-a. S'ha publicat un metanàlisis de l'eficàcia de fingolimod a llarg termini, que inclou els estudis observacionals LONGTERMS (25) i PANGAEA (26), mostrant una reducció significativa de la taxa anualitzada de brots respecte a placebo (–0.22, –0.29 to –0.14) i resultats positius en altres marcadors com la RM cranial i la millora en la qualitat de vida (27). Tanmateix, a l'estudi FREEDOMS es va observar una disminució del risc de progressió de la

discapacitat a 6 mesos del 37% en el grup de fingolimod 0.5 mg, en comparació amb el grup placebo als 2 anys de tractament. Els resultats amb les dues dosis de fingolimod (0,5 i 1,25 mg) han demostrat reduir de forma significativa l'activitat de la malaltia, mesurada directament mitjançant imatges de RM, en la reducció del nombre de lesions actives (-30% vs interferó–beta 1-a i -74% vs placebo; p <0.001 en totes les comparacions als 2 anys) i en la pèrdua de volum cerebral (31% vs interferó-beta 1-a i 36% vs placebo), tant en comparació amb placebo com amb interferó beta 1-a (22). La pèrdua de volum cerebral que s'observa al final del període de l'estudi, és significativament menor amb fingolimod que amb placebo (a 2 anys) i que amb interferó beta-1a (a 1 any). Els resultats dels estudis pivotals indiquen que fingolimod redueix, de forma estadísticament significativa, entre el 32 i 35% la pèrdua de volum cerebral i que aquest efecte és independent de l'activitat inflamatòria basal i és mantingut en els estudis d'extensió.

A l'estudi a 14 anys LONGTERMS (27), que va avaluar pacients inclosos a estudis de fase II/III/IIIb core/extension de fingolimod a 14 anys, incloent més de 3400 pacients i més de 17000 pacients-anys, es mostra una reducció de la taxa anualitzada de brots de 0.22 a l'any 2 a 0.17 a l'any 10. Si es tracta de tractament continuat amb el fàrmac, el percentatge anual de pacients amb un brot al menys va decaure de 9.7% a l'any 2 a 5.5% a l'any 5 i 0.6% a l'any 10. A l'any 10, 45.5% de pacients tractats amb fingolimod van romandre sense brots. Respecte a la discapacitat, la puntuació EDSS va persistir estable des de l'inici fins a l'any 10 fins al 72.1% dels pacients, veient inclús una millora de l'EDSS al 7.0% dels pacients. En relació als resultats de neuroimatge, la taxa anualitzada d'aparició de noves lesions T2 mitjans RM va decréixer gradualment des de 1.02 a l'any 2 a 0.71 a l'any 10; d'altre banda, a l'any 10, la mitjana de decrement del volum cerebral comparat amb el basal va ser del 3.2%.

RESULTATS DE SEGURETAT I TOLERABILITAT DE FINGOLIMOD

Fingolimod és un fàrmac amb un bon perfil de tolerabilitat en pacients amb EMRR. Actualment els estudis amb fingolimod han recollit dades de més de 6.000 pacients en assaigs clínics (28) i més d'11.200 pacients-any d'exposició, a més de múltiples estudis observacionals. Fingolimod és un medicament generalment ben tolerat en pacients amb EMRR, que presenta baixes taxes d'interrupció o discontinuació del tractament. A l'estudi d'extensió LONGTERMS (27), els efectes adversos mes freqüents (10%) van ser: infecció respiratòria de via alta (17.3%), mal de cap (13.3%), hipertensió (11.0%) i limfopènia (10.7%).

Al metanàlisis abans comentat (27), només la bradicàrdia va ser l'efecte advers greu que va mostrar resultats significativament més alts (P = 0.02) amb pacients tractats amb fingolimod respecte a placebo. Aquest esdeveniment, quan es produeix, és després de la primera administració del medicament i que es normalitza en la majoria dels pacients sense cap tipus d'intervenció mèdica durant les 24 posteriors a l'administració. S'han d'efectuar ECG predosis i postdosis a les 6 hores, mantenint la monitorització cardíaca, essent aquesta extensiva a aquells pacients que desenvolupin bradicàrdies significatives, ja siguin simptomàtiques o asimptomàtiques, així com en aquells que prenguin medicaments que poguessin perllongar l'interval QT. L'administració d'atropina pot revertir satisfactòriament la bradicàrdia induïda pel fingolimod. Les arítmies més freqüents detectades als estudis pivotals, van ser la bradicàrdia sinusal simptomàtica, així com el bloqueig auriculoventricular de primer i segon grau (29). Es recomana una estreta vigilància en l'administració concomitant de betabloquejants i d'altres medicaments crono-negatius. No s'han de fer servir antiarítmics tipus Ia o III. S'ha de tenir una precaució especial amb aquells medicaments que perllonguin l'interval QT, com per exemple, alguns antimicòtics (ex. ketoconazol, fluconazol), medicaments pels trastorns gastrointestinals (ex.: domperidona, ondasetrón), medicaments pels trastorns psiquiàtrics (ex.: citalopram, escitalopram, clopromazina), o d'alguns antibiòtics (ex.: azitromicina, claritromicina). No s'ha d'administrar a pacients diagnosticats de bloqueig AV de segon grau tipus Mobitz II o superior, síndrome del sinus malalt, pacients amb bradicàrdia simptomàtica o síncopes recurrents. Tampoc es recomana a malalts amb perllongació significativa de l'interval QT. No es recomana administrar en cas de cardiopatia isquèmica, d'insuficiència cardíaca congestiva o de malaltia cardiovascular significativa. Aquests casos s'hauran de valorar junt amb cardiologia per tal de valorar el balanç risc/benefici individualitzat. Si un pacient suspèn la teràpia

amb fingolimod durant més de 2 setmanes i vol reiniciar el tractament, la monitorització dels signes vitals durant 6 hores serà novament necessària. És freqüent la hipertensió arterial associada al tractament, pel que la pressió sanguínia haurà de ser controlada periòdicament.

En relació a la reducció de limfòcits, l'efecte de fingolimod és consistent amb el seu mecanisme d'acció. Després d'un mes de tractament amb fingolimod oral 0,5 mg/dia, el recompte de limfòcits es redueix un 73% en l'estudi TRANSFORMS i un altre 73% en l'estudi FREEDOMS (22, 23). A partir d'aquest moment el recompte de limfòcits es manté estable mentre continua el tractament. En cas que s'interrompi, el recompte de limfòcits es recupera ràpidament, en un període de 4 a 6 setmanes. Es suggereix suspendre el tractament amb fingolimod en cas que el nombre de limfòcits es redueixi per sota de 200 cèl·lules per mil·límetre cúbic. Es pot considerar reiniciar-ho, en cas que el nombre de limfòcits quedi novament normalitzat. Aquells pacients que no han patit la varicel·la i/o presentin títols negatius, s'hauran de vacunar contra el virus de la varicel·la. Si el títol continués sent negatiu, s'haurà de repetir la vacunació al mes. Si el títol positivitza, es pot iniciar el tractament amb fingolimod. La vacunació pot ser menys eficaç durant el tractament amb fingolimod. S'haurien d'evitar vacunes de virus vius atenuats fins a 2 mesos després de la retirada del fàrmac. Es recomana suspendre fingolimod durant el curs d'infeccions greus o que requereixin un ingrés hospitalari. Altre infecció d'especial importància amb fàrmacs d'alta eficàcia en EM és la Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva o LMP, que en el cas del fingolimod s'ha descrit en menys de 30 casos (30, 31), possiblement amb una major incidència en països orientals (32).

Als tres mesos de l'inici del fingolimod, donat el risc d'edema macular, els pacients en tractament s'han de valorar per oftalmologia. En pacients diabètics, es duplica el risc d'edema macular (dades de l'estudi FREEDOMS). Per tant, aquests pacients han de ser valorats per oftalmologia abans d'iniciar el tractament i després de forma periòdica. L'OCT augmenta la sensibilitat per la detecció de l'edema macular. Fins un 15% dels pacients presenten un augment asimptomàtic del nivell de transaminases. Només es retirarà el tractament en cas d'un augment de fins a 5 vegades la normalitat.

Respecte a la incidència de càncer en relació al tractament amb fingolimod, recentment s'ha publicat un estudi a nivell nacional a on es comparava l'aparició de qualsevol tipus de càncer en pacients tractats amb fàrmacs d'alta eficàcia (rituximab, natalizumab i fingolimod) entre 2011 i 2017 comparat amb els registres de població general sense EM al mateix país (33). El resultat d'aquest article no mostren un augment del risc de patir un càncer invasiu amb rituximab i natalizumab però si un augment mínim de risc amb fingolimod, sense un particular patró de tipus específic de càncer, al contrari del estudis previs de desenvolupament del fàrmac que si que mostraven mes risc especialment de càncer cutanis (34, 35).

Altre preocupació que ha anat guanyant pes els últims anys amb aquest fàrmac és la possibilitat d'aparició d'un rebrot de l'activitat inflamatòria amb la interrupció del fàrmac per qualsevol motiu. Aquest rebrot d'activitat o rebound es defineix (36) com un augment inesperat de l'activitat clínica o radiològica (37) després de la discontinuació del fàrmac. Aquest fenomen s'ha descrit amb una freqüència entre el 10 i el 25%, en part influït per les diferents definicions de rebound (38-40). No s'ha establert de forma clara la causa ni els factors de risc per l'aparició del rebound, tot i que hi ha articles que descriuen una possible associació amb la limfopènia a l'inici del fàrmac (40, 41).

Finalment, un altre aspecte a tenir en compte és que fingolimod està contraindicat durant l'embaràs i de fet es recomana discontinuar el fàrmac almenys dos mesos abans de l'embaràs. En qualsevol cas, un recent estudi de revisió va detectar una prevalença de malformacions majors de 2.7% (95% CI: 1.0; 5.9) a 4.0% (0.8; 11.2) en nascuts vius i 3.2% (1.3; 6.4) a 5.3% (1.5; 12.9) en nascuts vius, mortinats i finalitzacions de l'embaràs per anormalitats fetals en dones tractades amb fingolimod com a mínim fins a 8 setmanes abans de l'últim període menstrual, dades similars a la població general (42). Igualment, la proporció d'avortaments (6.6–14.7%) no va resultar diferent de la de la població general.

4. Fingolimod a la pràctica clínica

Existeixen diferents publicacions mostrant l'ús de fingolimod

a la pràctica clínica reial mitjans registres nacionals (43-46), on cabria destacar un parell de articles: el registre PANGAEA (47) és un estudi al mon reial, no intervencionista, post-autorització a Alemanya amb més de 2500 pacients seguits a 36 mesos. En aquest registre, el 70.4% dels pacients a 36 mesos encara rebien fingolimod, i es mostra una reducció a la taxa anualitzada de brots a 0.265 (95% CI: 0.244–0.286) des de 1.79 (95% CI: 1.75–1.83). La puntuació mitjana de l'escala EDSS va romandre estable des de l'inici: +0.049 [95% CI: –0.015 to +0.114]) i en total, 16% de pacients mantenien 6 mesos de millora de la discapacitat confirmada, 12.5% 6 mesos d'empitjorament de la discapacitat confirmada i 52.4% es mantenien lliures de brots i amb 6 mesos d'empitjorament de la discapacitat confirmada.

Un altre article molt interessant és el derivat de l'estudi observacional al Regne Unit (48) on les autoritats reguladores (NICE) van aprovar l'ús de fingolimod pel tractament de pacients adults amb formes Remitents-Recurrents altament actives tot i el tractament previ amb IFN-a o Acetat de glatiràmer. En aquest article amb més de 200 pacients, podem veure que la majoria dels pacients havien estat tractats abans de l'inici de fingolimod amb un fàrmac (62.2%), dos o més (22%) i un 15.8% amb natalizumab. En referència a l'eficàcia, la taxa anualitzada de brots va disminuir significativament 1.52 (0.76 SD) abans de fingolimod a 0.32 (0.74) als 12 mesos de l'inici, representant una reducció del 79.0% (P<0.0001). A mes a mes, després de l'inici de fingolimod, 81.8% (18/22) de la població estava lliure d'activitat clínica.

Respecte a estudis comparatius a altres tractaments orals més recents, fingolimod s'ha mostrat de forma consistent més efectiu que teriflunomida i Dimetil-fumarat (49-51) en articles que comparen aquest fàrmacs de forma indirecta o per mitjà d'eines com el propensity score. Igualment, s'ha descrit una millor eficàcia del fàrmac en pacients més joves i amb un inici precoç (52-53).

Com a novetat important, recentment s'ha publicat el primer assaig clínic amb fingolimod contra IFN-B en Esclerosi Múltiple d'inici pediàtric (54), on es va mostrar una gran efectivitat com mostra la reducció de taxa anualitzada ajustada de brots de 0.12 amb fingolimod i 0.67 amb Interferon beta-1a (diferència absoluta, 0.55 brots; diferència relativa, 82%; P<0.001); igualment, va mostrar una millora en objectius secundaris com la taxa anualitzada de noves o novament engrandides lesions T2 a la RM de 4.39 amb fingolimod i 9.27 amb interferon beta-1a (diferència absoluta, 4.88 lesions; diferència relativa, 53%; P<0.001). Aquestes dades han portat a l'aprovació molt recent de fingolimod per pacients amb Esclerosi Múltiple d'inici pediàtric (i mes de 10 anys) amb malaltia molt activa.

Des de el punt de vista pràctic, s'han de consultar els diferents períodes de rentat per canviar des d'altres fàrmacs a fingolimod, sent diferent depenent de cada fàrmac; de forma habitual, és recomana esperar una recuperació completa de la immunitat des de la interrupció de qualsevol immunosupressor abans del tractament amb fingolimod. De la mateixa manera, haurien de passar fins a 2 mesos abans d'iniciar-se una altra teràpia modificadora de la malaltia un cop s'ha suspès fingolimod, que és el temps en el que la població limfocitària es restableix. En qualsevol cas, la recomanació habitual és no iniciar el nou tractament fins que s'hagin reestablert els valors normals al recompte limfocitari (55).

5. Altres moduldors del receptor S1P

SIPONIMOD

Siponimod és un modulador selectiu dels receptors S1PR-1 y S1PR-5 (56). Actua modulant les vies de supervivència cel·lular, i amb efecte anti-inflamatori, reduint la fosfatidil-colina, el TNF i la IL-17 (57). Siponimod s'ha mostrat efectiu en un assaig clínic doble cec i randomitzat anomenat EXPAND (58) al qual es van incloure 1645 pacients entre 18 i 60 anys amb Esclerosi Múltiple Secundària-Progressiva, amb EDSS entre 3 i 6.5. En aquest assaig, amb aleatorització 2:1 a la medicació activa (Siponimod 2mg al dia oral), el vint-i-sis per cent dels pacients que van rebre siponimod i el 32% que van rebre placebo van tenir progressió confirmada de la discapacitat als 3 mesos (hazard ratio 0.79, 95% CI 0.65–0.95), amb una reducció del risc relatiu del 21% (p = 0.013). Dins dels objectius secundaris, l'increment de volum lesional T2 des del basal va ser significativament inferior en pacients tractats amb siponimod amb una diferència de 695.3mm3 (95% CI –877.3 a 513.3; p < 0.0001), així com més pacients rebent Siponimod

van estar lliures de lesions captant de Gadolini (89% vs. 67%) i de noves o allargades lesions T2 (57% vs. 37%). Donats aquest resultats, siponimod ha estat aprovat a EEUU i a Europa per formes actives d'Esclerosi Múltiple Secundària-Progressiva, pendent d'aprovació a Espanya.

OZANIMOD

Ozanimod presenta una gran selectivitat per el receptor S1PR-1 i en menor quantia pel S1PR-5. Selectivament creua la barrera hemato-encefàlica amb una gran selectivitat i produeix reducció dels limfòcits B i T circulants (59). S'ha estudiat la seva acció en dos assajos clínics fase III, el RADIANCE Part B (60) i el SUNBEAM (61). Als dos assajos s'estudiava l'efectivitat de 0.5mg dia de ozanimod versus IFN-1a 30 µg IM setmanal en pacients amb EMRR. Als dos estudis es vàrem incloure més de 1300 pacients entre 18 i 55 anys, EDSS entre 0 i 5, diagnòstic confirmat d'EMRR i evidència de malaltia activa els dos anys previs. L'objectiu primari era la reducció de la taxa anualitzada de brots als 24 i 12 mesos respectivament, amb resultats d'una taxa de 0.172 per ozanimod i 0.276 per IFN (amb una reducció relativa del 38% en favor d'ozanimod ($p < 0.0001$) i una taxa de 0.181 per ozanimod i 0.35 per IFN-1a, amb reducció del risc relatiu del 48% ($p < 0.0001$) a favor d'ozanimod, respectivament. També va obtenir resultats positius en objectius secundaris com la presència de noves lesions T2 o lesions amb captació de Gadolini, així com una reducció en el percentatge de volum cerebral. Donats aquest resultats, ozanimod ha estat aprovat a EEUU i Europa pel tractament de l'Esclerosi Múltiple Remitent-Recurrent, pendent d'aprovació a Espanya.

PONESIMOD

Ponesimod és un modulador selectiu de S1PR-1 modulator i redueix els limfòcits B i T circulants fins a un 70% (62). Ponesimod s'ha estudiat en un assaig clínic fase III anomenat OPTIMUM (63). A aquest estudi s'ha estudiat l'eficàcia, seguretat i tolerabilitat de 20mg orals diaris de ponesimod versus 14mg de teriflunomida. S'han enrolat més de 1100 pacients entre 18 i 55 anys, EDSS entre 0 i 5, diagnòstic confirmat d'EMRR i evidència de malaltia activa els 28 mesos previs. L'objectiu primari era l'avaluació de la taxa anualitzada de brots a les 108 setmanes, amb resultat d'una reducció relativa del 30.5% ($p = 0.0003$) en pacients tractats amb ponesimod (0.202 versus 0.290) comparat amb pacients tractats amb teriflunomida. Afegit, ponesimod va demostrar millora en puntuacions de fatiga com la FSIQ-RMS weekly symptom score (diferència mitjana de -3.57, $p = 0.0019$) i la mitjana del número de lesions úniques actives per any (definides com noves lesions Gd+ i qualsevol nova o engrandida lesió T2) amb una reducció relativa del 56% per any (1.405 versus 3.164).

Bibliografia

1. Derfuss T et al. Advances in Oral Immunomodulating Therapies in Relapsing Multiple Sclerosis. The Lancet Neurology, vol. 19, no. 4, Apr. 2020, pp. 336–347, 10.1016/s1474-4422(19)30391-6.

2. Baumruker T, Billich A, Brinkman V. FTY720, an inmunomodulatory sphingolipid mimetic: translation of a novel mechanism into clinical benefit in multiple sclerosis. Expert Opin Investig Drugs, 2007, Vol. 16 (3) 283-289.

3. Brinkmann V, Billich A, Baumruker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. Nat Rev Drug Discov, 2010 , Vols. Nov;9(11):883-97.

4. Chun J, Hartung HP. Mechanism of Action of Oral Fingolimod (FTY720) in Multiple Sclerosis. Clin Neuropharmacol., 2010, Mar-Apr;33(2):91-101.

5. Marsolais D and Rosen. Chemical modulators of sphingosine-1-phosphate receptors as barrier-oriented therapeutic molecules. Nature reviews, 2009, Vols. 8; 297-307.

6. Schmouder R, Aradhye S, O'Connor P, Kappos L. Pharmacodynamic effects of oral fingolimod (FTY720). Mult Scler, 2006, Vols. 12:S101-S102.

7. Pinschewer DD, Ochsenbein AF, Odermatt B et al. FTY720 immunosuppression impairs effector T cell peripheral homing without affecting induction, expansion, and memory. J Immunol, 2000, Vols. 164:5761-70.

8. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. Pharmacol Ther, 2007, Vols. 115:84-105.

9. Sica F et al. Fingolimod Immune Effects Beyond Its Sequestration Ability. Neurology and Therapy, vol. 8, no. 2, 6 Nov. 2019, pp. 231–240.

10. Miron VE, Jung CG, Kim HJ et al. FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. Ann Neurol , 2008, Vols. 63:61-71.

11. Hashemian M et al. Fingolimod (FTY720) Improves the Functional Recovery and Myelin Preservation of the Optic Pathway in Focal Demyelination Model of Rat Optic Chiasm. Brain Research Bulletin, vol. 153, Nov. 2019, pp. 109–121.

12. Yazdi A, GhasemiKasman M, Javan M. Possible regenerative effects of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis disease: An overview on remyelination process. J Neuro Res. 2019;00:1–13.

13. Coelho RP, Payne SG, Bittman R, Spiegel S, Sato-Bigbee C. The immunomodulator FTY720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors. J Pharmacol Exp Ther, 2007, Vols. 323:626-35.

14. Osinde M, Mullershausen F, Dev KK. Phosphorylated FTY720 stimulates ERK phosphorylation in astrocytes via S1P receptors. Neuropharmacology, 2007, Vols. 52:1210-8.

15. Mullershausen F, Craveiro LM, Shin Y et al. Phosphorylated FTY720 promotes astrocyte migration through sphingosine-1-phosphate receptors. J Neurochem, 2007, Vols. 102:1151-61.

16. Deogracias R, Matsumoto T, Klein C et al. FTY720 induces BDNF production in neuronal cell cultures. Neurology, 2008, Vol. 70:A373.

17. Barske C, Osinde M, Mir A et al. FTY720 (fingolimod) enhances the number of immature and mature oligodendrocytes. Mult Scler, 2007, Vol. 13:S148.

18. Balatoni B, Storch MK, Swoboda EM et al. FTY720 sustains and restores neuronal function in the DA rat model of MOG-induced experimental autoinmune encephalomyelitis. Brain Res Bull, 2007, Vols. 74:307-16.

19. Choi JW, Herr D, Lee C-W et al. S1P1 receptor signaling on cells of astrocytic lineages in experimental autoimmune encephalomyelitis: a role in disease progression and efficacy of fingolimod (FTY720). Mult Scler, 2008, Vol. 14:S37.

20. Schubart A, Howard L, Seabrook T et al. FTY720 suppresses ongoing EAE and promotes a remyelinating environment preventing axonal degeneration within the CNS. Neurology, 2008, Vol. 70:A339.

21. Jackson S, Al-Izik S, Pryce G, Giovannoni G, Baker D. Fingolimod reduces axonal loss in relapsing secondary progressive experimental autoimmune encephalomyelitis. Mult Scler, 2008, Vols. 14:S80-S81.

22. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. for the FREEDOMS study group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010, Feb 4;362(5):387-401

23. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. for the TRANSFORMS study group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med, 2010, Vol. 362 (5) 402-15.

24. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al. for the TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. Lancet Neurol. 2011 Jun;10(6):520-9.

25. Rosenstiel PV, Gottschalk R, Cappiello L, Zhang Y, Said M, Kappos L. Long-term safety of fingolimod: interim evaluation of data from the longterms trial. Mult Scler Relat Disord, 2014; 3(6):752.

26. Ziemssen T, Albrecht H, Hass J, et al. 5 Years safety of fingolimod in real world: first results from PANGAEA, a non-interventional study of RRMS patients treated with fingolimod, on safety and adherence after 5 years of fingolimod in daily clinical practice. Neurology. 2017; 88(suppl 16):P5.365.

27. Cohen J, et al. "Extended Treatment with Fingolimod for Relapsing Multiple Sclerosis: The 14-Year LONGTERMS Study Results." Therapeutic Advances in Neurological Disorders, vol. 12, Jan. 2019, p. 175628641987832, 10.1177/1756286419878324

28. Yang T, et al. "The Efficacy and Safety of Fingolimod in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: A Metaanalysis." British Journal of Clinical Pharmacology, vol. 86, no. 4, 8 Feb. 2020, pp. 637–645, 10.1111/bcp.14198.

29. Kappos L, Cohen J, Collins W, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: an integrated analysis of safety findings. Mult Scler Relat Disord 2014. [Epub ahead of print].

30. Ontaneda D, Moore A, Bakshi et al. Risk estimates of progressive multifocal leukoencephalopathy related to fingolimod [Abstract P1775]. Mult Scler 2018;24(2 suppl):981–1026.

31. Berger JR, Cree BA, Greenberg B, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after fingolimod treatment. Neurology 2018;90:e1815–e1821.

32. Nakahara J, et al. "Three Cases of Non-Carryover Fingolimod-PML." Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation, vol. 6, no. 3, 10 Apr. 2019, p. e559, 10.1212/nxi.0000000000000559.

33. Alping P, et al. "Cancer Risk for Fingolimod, Natalizumab, and Rituximab in Multiple Sclerosis Patients." Annals of Neurology, vol. 87, no. 5, 9 Mar. 2020, pp. 688–699, 10.1002/ana.25701.

34. Kappos L, O'Connor P, Radue E-W, et al. Long-term effects of fingolimod in múltiple sclerosis: The randomized FREEDOMS extension trial. Neurology 2015;84(15):1582-1591.

35. Calabresi PA, Radue E-W, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014;13(6):545–556.

36. Barry B, et al. "Fingolimod Rebound: A Review of the Clinical Experience and Management Considerations." Neurology and Therapy, vol. 8, no. 2, 1 Nov. 2019, pp. 241–250, 10.1007/s40120-019-00160-9.

37. Lapucci C, Baroncini D, Cellerino M, et al. Different MRI patterns in MS worsening after stopping fingolimod. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2019;6(4):e566.

38. Frau J, Sormani M, Signori A, et al. Clinical activity after fingolimod cessation: disease reactivation or rebound? Eur J Neurol. 2018;25(10):1270–5.

39. Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, Crabtree-Hartman E, Graves JS. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. JAMA Neurol. 2016;73(7):790–4.

40. Uygunoglu U, Tutuncu M, Altintas A, Saip S, Siva A. Factors predictive of severe multiple sclerosis disease reactivation after fingolimod cessation. Neurologist. 2018;23(1):12–6.

41. Sepúlveda M, et al. "Rebound of Multiple Sclerosis Activity after Fingolimod Withdrawal Due to Planning Pregnancy: Analysis of Predisposing Factors." Multiple Sclerosis and Related Disorders, vol. 38, Feb. 2020, p. 101483, 10.1016/j.msard.2019.101483

42. Geissbühler Y, et al. "Evaluation of Pregnancy Outcomes in Patients with Multiple Sclerosis after Fingolimod Exposure." Therapeutic Advances in Neurological Disorders, vol. 11, Jan. 2018, p. 175628641880476, 10.1177/1756286418804760.

43. Al-Hashel J, Ahmed SF, Behbehani R, et al. Realworld use of fingolimod in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: a retrospective study using the national multiple sclerosis registry in Kuwait. CNS Drugs 2014; 28: 817–824.

44. Hersh CM, Hara-Cleaver C, Rudick RA, et al. Experience with fingolimod in clinical practice. Int J Neurosci 2015; 125: 678–685.

45. Correia I, Batista S, Marques IB, et al. The effectiveness of fingolimod in a Portuguese real-world population. Mult Scler Relat Disord 2016; 6: 41–48.

46. Ticha V, Kodym R, Pocikova Z, et al. Real-world outcomes in fingolimod-treated patients with múltiple sclerosis in the Czech Republic: results from the 12-Month GOLEMS Study. Clin Drug Investig. 2017;37:175-186.

47. Ziemssen T, et al. "Real-World Persistence and Benefit–Risk Profile of Fingolimod over 36 Months in Germany." Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation, vol. 6, no. 3, 7 Mar. 2019, p. e548, 10.1212/nxi.0000000000000548

48. Mazibrada G et al. "Real-World Experience of Fingolimod in Patients with Multiple Sclerosis (MS Fine): An Observational Study in the UK." Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical, vol. 4, no. 4, Oct. 2018, p. 205521731880163, 10.1177/2055217318801638.

49. Kalincik T, et al. "Comparison of Fingolimod, Dimethyl Fumarate and Teriflunomide for Multiple Sclerosis." Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, vol. 90, no. 4, 13 Jan. 2019, pp. 458–468, 10.1136/jnnp-2018-319831

50. Boz C, et al. "Comparative Analysis of Fingolimod versus Teriflunomide in Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis." Multiple Sclerosis and Related Disorders, vol. 36, Nov. 2019, p. 101376, 10.1016/j.msard.2019.101376

51. Diem L, et al. "Dimethyl Fumarate vs Fingolimod Following Different Pretreatments." Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation, vol. 7, no. 2, 14 Jan. 2020, p. e660, 10.1212/nxi.0000000000000660.

52. Ghezzi A, et al. "Long-Term Effect of Immediate Versus Delayed Fingolimod Treatment in Young Adult Patients with Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis: Pooled Analysis from the FREEDOMS/FREEDOMS II Trials." Neurology and Therapy, vol. 8, no. 2, 19 July 2019, pp. 461–475, 10.1007/s40120-019-0146-z.

53. Haas J, et al. "Early Initiation of Fingolimod Reduces the Rate of Severe Relapses over the Long Term: Post Hoc Analysis from the FREEDOMS, FREEDOMS II, and TRANSFORMS Studies." Multiple Sclerosis and Related Disorders, vol. 36, Nov. 2019, p. 101335, 10.1016/j.msard.2019.07.011.

54. Chitnis T et al. "Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis." New England Journal of Medicine, vol. 379, no. 11, 13 Sept. 2018, pp. 1017–1027, 10.1056/nejmoa1800149.

55. "Ficha técnica Gilenya 0.5mg cápsulas duras". Cima.Aemps.Es, cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11677005/FT_11677005.html

56. Gergely P et al. "The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific efects on heart rate". Br. J. Pharmacol. 2012, 167, 1035–1047.

57. Coelho R.P et al. "The Immunomodulator FTY720 Has a Direct Cytoprotective Efect in Oligodendrocyte Progenitors". J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007, 323, 626–635.

58. Kappos L et al. "Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): A double-blind, randomised, phase 3 study". Lancet 2018, 391, 1263–1273.

59. Scott, F.L et al. "Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P1) and receptor-5 (S1P5) agonist with autoimmune disease-modifying activity". Br. J. Pharmacol. 2016, 173, 1778–1792.

60. Cohen J et al. "Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): A multicentre, randomised, 24-month, phase 3 trial". Lancet Neurol. 2019, 18, 1021–1033.

61. Comi G et al. "Safety and efficacy of ozanimod versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis (SUNBEAM): A multicentre, randomised, minimum 12-month, phase 3 trial". Lancet Neurol. 2019, 18, 1009–1020.

62. Brossard P et al. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective S1P1 receptor modulator, in the first-in-human study". Br. J. Clin. Pharmacol. 2013, 76, 888–896.

63. Kappos L et al. "Efficacy and Safety of Ponesimod Compared to Teriflunomide in Patients with Relapsing Multiple Sclerosis: Results of the Randomized, Active-Controlled, Double-Blind, Parallel-Group Phase 3 OPTIMUM Study"; ECTRIMS: Stockholm, Sweden, 2019.

11. Teràpies anti-CD20

Dra. Lorena Martín, Dra. Elba Pascual i Dr. Luís Querol
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

1. Introducció i mecanisme d'acció

Les teràpies anti-CD20 són anticossos monoclonals (mAb) que s'uneixen específicament a l'antigen CD20, un fosfoproteïna transmembrana no glicosilada que s'expressa en els limfòcits pre-B i B madurs. Aquests fàrmacs provoquen un depleció selectiva i transitòria, però duradora, de limfòcits B CD20 positius, mentre es conserva la capacitat de reconstitució dels limfòcits B i la immunitat humoral preexistent. La immunitat innata i el número total de limfòcits T no es veuen afectats.

El mecanisme exacte pel qual la depleció de les cèl·lules B en pacients amb EM presenta un efecte beneficiós sobre l'activitat inflamatòria de la malaltia no està ben establert. Encara que clàssicament l'EM s'ha considerat una malaltia autoimmune mitjançada per cèl·lules T, la bona resposta a les teràpies depletives de cèl·lules B fa creure que el paper dels limfòcits B és clau en el desenvolupament de la malaltia. S'ha observat que les cèl·lules B estan presents en les lesions de l'EM, en les meninges i en el líquid cefaloraquidi (LCR), on produeixen IgG intratecal (1). Es creu que els agregats meningis de cèl·lules B poden contribuir a la inflamació compartimentada que caracteritza la malaltia de llarga durada, especialment en les formes secundàries progressives (2,3). D'altra banda, les cèl·lules B son la diana i reservori del virus Epstein-Barr (EBV), que està fortament associat a l'EM en estudis epidemiològics. Per tant, l'eficàcia del tractament anti-CD20 s'ha atribuït a disrupció de la presentació d'antigen, la secreció de citocines, la producció d'autoanticossos i a la formació d'agregats similars a fol·licles limfoides ectòpics. A més, les cèl·lules B reconstituïdes després del tractament anti-CD20 podrien tenir un perfil més regulador i produir citocines menys proinflamatòries i més reguladores (4).

Les teràpies anti-CD20 que s'han utilitzat en el tractament de l'EM són les següents:

- **Rituximab**
  (MabThera® (5), i el seu biosimilar, Truxima®) és el primer mAb anti-CD20, inicialment aprovat per al tractament de limfomes de cèl·lules B refractaris (6) i que en l'actualitat és àmpliament utilitzat a l'artritis reumatoide i altres malalties reumatològiques, per les que disposa indicació, com per al tractament off-label de nombroses malalties autoimmunes de tot tipus, incloses les neurològiques i, entre elles, l'esclerosi múltiple. Els resultats observats en el tractament de les diferents formes d'EM amb rituximab (7,8) van portar al desenvolupament de noves teràpies anti-CD20 específiques per l'EM. Rituximab és un mAb quimèric murí/humà que actua selectivament contra antigen de superfície cel·lular CD20 de l'isotip IgG1 kappa. Està dissenyat genèticament i conté seqüències de la regió variable (Fab) murines i seqüències de la regió constant (Fc) humana. El domini Fab de rituximab (d'origen murí) s'uneix a l'antigen CD20 en la superfície dels limfòcits B, mentre que el domini Fc pot reclutar efectors de la resposta immune per assolir la lisi de les cèl·lules B. Els mecanismes possibles de la lisi cel·lular inclouen la citotoxicitat dependent de complement (CDC) com a resultat de la unió de C1q, i la citotoxicitat cel·lular depenent d'anticossos (ADCC) intervinguda per un o més receptors Fcγ de la superfície dels granulòcits, macròfags i cèl·lules NK. També s'ha demostrat que la unió del rituximab a l'antigen CD20 dels limfòcits B indueix la seva mort cel·lular per apoptosi.

- **Ocrelizumab**
  (Ocrevus®(9)) és un mAb humanitzat anti-CD20. Aquesta és la primera teràpia anti-CD20 aprovada per al tractament de l'esclerosi múltiple (10), i especialment és el primer tractament aprovat per les formes primàries progressives de la malaltia (11). El fàrmac s'uneix a la molècula CD20 en la superfície cel·lular dels limfòcits B i redueix els limfòcits B CD20 positius a través de fagocitosi cel·lular depenent d'anticossos, CDC, ADCC i apoptosi. A diferència de rituximab, ocrelizumab és un mAb humanitzat, pel que la seva taxa d'immunogenicitat esperable és menor.

- **Ofatumumab**
  (Kesimpta®) és un nou mAb anti-CD20 humanitzat amb efectes sobre els limfòcits B similars a rituximab i ocrelizumab, però d'administració subcutània, a diferència dels altres dos fàrmacs, que són d'administració endovenosa. Ofatumumab va demostrar seguretat i eficàcia en el tractament de l'EMRR en assajos clínics fase II(12) i els resultats dels assajos clínics fase III (ASCLEPIOS I i II)(13) presentats en el ECTRIMS 2019 van demostrar una alta taxa d'eficàcia i seguretat del fàrmac, que està ja ha estat aprovat per la FDA i està pendent d'aprovació per l'EMA. Ofatumumab reconeix un epítop únic localitzat en els 2 dominis extracel·lulars de la molècula CD20, N-proximal de l'epítop de rituximab. La unió a CD20 indueix la lisi de limfòcits B principalment a través de la CDC i la ADCC. Com anticòs humanitzat, té potencialment una baixa immunogenicitat, que s'ha corroborat en els assajos fase III en EMRR. A més, probablement a causa de la seva administració subcutània, les reaccions d'hipersensibilitat són molt menors en comparació amb rituximab i ocrelizumab.

2. Evidència clínica

RITUXIMAB

El Rituximab es un anticòs quimèric anti-CD20, originalment aprovat per al tractament del limfoma de cèl·lules B, però que aviat es va estendre el seu ús a l'artritis reumatoide i a la vasculitis sistèmica. Si bé el seu sponsor va abandonar la comercialització de rituximab per a l'EM, l'ús off-label es produeix en diversos països, principalment com a teràpia d'escalada (14). La dosi més habitual (tot i que s'han descrit diferents pautes de tractament) és un tractament de 1000mg en dues dosis, separades 15 dies, cada sis mesos.

Eficàcia en pacients amb formes recurrents d'EM (EMRR i EMSP)

El primer assaig clínic amb rituximab va ser un assaig fase I obert que incloïa 26 pacients amb EMRR (15). El número mitjà de lesions captants de contrast (Gd+) va disminuir de 1,31 a 0,73 a la setmana 4 i a 0 a la setmana 72, amb la reducció corresponent de noves lesions T2. La taxa anualitzada de brots (TAB) va disminuir d'1,27 pre-tractament a 0,18 a la setmana 72. El primer assaig clínic randomitzat de rituximab controlat amb placebo va incloure 104 pacients amb EMRR(8), on el braç de tractament va disminuir dràsticament les lesions Gd+ a les 48 setmanes (reducció relativa del 91%), així com una reducció del volum de les lesions T2. La proporció de pacients amb brots es va reduir a la setmana 24 (RTX 14,5% vs placebo 34,2%) i a la setmana 48 (RTX 20,3% vs placebo 40%). L'ús off-label de rituximab es basa, fonamentalment, en els resultats observats en aquest assaig fase 2.

Un nombre molt més gran d'estudis han utilitzat dades de la pràctica clínica real (real-world data) per avaluar l'eficàcia i la seguretat del rituximab en pacients amb EM (8,16,27), comparant rituximab amb altres TMM, on l'activitat radiològica i la TAB és menor amb rituximab que amb altres TMM. Tres estudis, també basats en la pràctica clínica diària, han valorat el rituximab com a teràpia de segona línia (18-29). Un d'ells com a tractament després de la retirada de natalizumab per positivitat del virus JC i comparat amb fingolimod, amb una proporció més elevada de pacients lliures de recaiguda amb rituximab que amb fingolimod (98,1% vs 82,4%), menys interrupció del fàrmac (1,8% vs 28,2%) i menys pacients amb lesions Gd+ (1,4% vs 24,2%) (20).

Pel que fa als estudis que estan actualment actius, és d'especial interès l'assaig clínic randomitzat fase III suec (RIFUND-MS) on els pacients amb EMRR de nou diagnòstic són randomitzats a rebre tractament amb rituximab o dimetilfumarat, sent l'objectiu primari la taxa de brots relativa a dos anys i havent reclutat ja tots els pacients (n=200).

De la mateixa manera, estudis de practica clínica real, realitzats amb pacients amb EM secundària progressiva (EMSP) han demostrat que el tractament amb rituximab manté taxes d'activitat radiològica i clínica (17) molt reduïdes i determina millors resultats en la progressió de la discapacitat en comparació a cohorts control tractades amb tractaments diferents a rituximab i estratificades amb "propensity score matching" (21). Els pacients tractats amb rituximab varen mostrar un EDSS menor després d'un seguiment mitjà de 3.5 anys (diferència mitjana, –0.52) que els controls. El temps a la progressió confirmada de la discapacitat també va ser millor

en els pacients tractats amb rituximab en comparació amb els controls (hazard ratio 0.49).

Eficàcia en pacients amb Esclerosi Múltiple Primària Progressiva (EMPP)

L'assaig clínic OLYMPUS, randomitzat fase II/III de rituximab controlat amb placebo en pacients amb EMPP (7) va seguir a 439 pacients amb PPMS fins a les 122 setmanes. A la setmana 96, el temps global per a la progressió confirmada de la malaltia (PCM) no va variar significativament entre els braços del tractament. Tot i això, el risc de PCM es va reduir significativament en pacients més joves (≤51 anys, HR=0,52) i/o en pacients amb lesions Gd+ de forma basal (HR = 0,41, HR per tenir tots dos factors = 0,33). Aquests resultats van obrir posteriorment el camí a l'assaig clínic d'ocrelizumab en EMPP, amb una eficàcia similar (11). Una mostra més petita (292 pacients amb rituximab vs 488 pacients amb ocrelizumab), diferències d'edat mitjana (50,1 ± 9 anys amb rituximab vs. 44,7 ± 7,9 anys amb ocrelizumab) i l'ús de diferents mètodes estadístics, podrien contribuir al fet que ocrelizumab, i no rituximab, mostrés una disminució global del risc de PCM, tot i tenir mecanismes farmacodinàmics i un efecte sobre les cèl·lules B molt similars.

OCRELIZUMAB

Ocrelizumab és un anticòs monoclonal humanitzat que actua de forma selectiva contra els limfòcits B que expressen l'antigen de superfície cel·lular CD20 i que va ser aprovat per la AEMPs al gener del 2019.

Eficàcia en pacients amb EMRR

El primer assaig clínic pivotal randomitzat fase II d'ocrelizumab va aleatoritzar 218 pacients amb EMRR amb dues dosis ev (600mg, n=55 vs 2000mg, n=55) vs IFNB-1a setmanal (30 µg; n=54) vs placebo (n=54) (22). Els resultats van mostrar que ocrelizumab reduïa el nombre mitjà de lesions Gd+, el nombre mitjà de noves lesions i la TAB a la setmana en comparació amb el placebo i amb IFNB-1a.

Dos assajos clínics idèntics fase III (OPERA-I i OPERA-II) van incloure pacients amb EMRR de 18 a 55 anys amb una puntuació EDSS de 0 a 5,5, que van rebre ocrelizumab intravenós a dosis de 600 mg (n=410/n=417) cada 24 setmanes o 44 µg IFNB-1a per via subcutània (IFNB) tres vegades setmanalment durant 96 setmanes (10). Els resultats van mostrar que la TAB durant 96 setmanes es va reduir amb ocrelizumab (0,16) en comparació amb IFNB (0,29) (reducció relativa del 45%, p <0,001 en els dos estudis). Ocrelizumab va reduir el nombre mitjà de lesions Gd+, així com el nombre total de noves lesions en T2 . El NEDA (no evidència d'activitat de la malaltia) es va assolir en un 47,9% en l'OPERA I i en un 47,5% en l'OPERA II vs un 25,1% en els pacients amb IFN-B1a.

La majoria d'assajos clínics que s'estan portant a terme actualment són assajos open-label per assegurar l'eficàcia a llarg termini i la seguretat del fàrmac.

Eficàcia en pacients amb EMPP

Ocrelizumab també s'ha estudiat en un assaig clínic fase III en pacients amb EMPP (ORATORIO), on es van aleatoritzar 732 pacients per rebre ocrelizumab intravenós o placebo cada 24 setmanes durant almenys 120 setmanes (11). Els criteris d'inclusió van ser pacients amb diagnòstic d'EMPP, presència de bandes oligoclonals en LCR, d'edats compreses entre 18 i 55 anys, una puntuació d'EDSS de 3,0 a 6,5 i una durada de la malaltia inferior a 15 anys (EDSS> 5,0) o menys de 10 anys (EDSS ≤5,0). La progressió de la discapacitat abans de la inclusió no va ser un criteri d'inclusió. Ocrelizumab va reduir la proporció de pacients amb progressió confirmada de la malaltia (PCM) a les 12 setmanes (32,9% en el grup ocrelizumab vs. 39,3% en el grup placebo; reducció relativa del 16%, p = 0,03) i a les 24 setmanes (29,6% ocrelizumab vs. 35,7% placebo, reducció relativa del 17%, p = 0,04). El test de 25 passos va empitjorar en un 38,9% en el grup ocrelizumab enfront del 55,1% del grup placebo (p = 0,04). El volum total de lesions en T2 cerebral va disminuir un 3,4% durant el tractament amb ocrelizumab i va augmentar un 7,4% amb placebo (p<0,001) i la mitjana de pèrdua de volum cerebral va ser del 0,90% durant el tractament amb ocrelizumab en comparació amb l'1,09% amb el placebo (P = 0,02). L'anàlisi de subgrups dels punts finals d'eficàcia en pacients amb i sense lesions Gd+ en el moment de la inclusió va mostrar una millor eficàcia en els pacients amb activitat inflamatòria de la malaltia (11).

OFATUMUMAB

Els assajos clínic aleatoritzats fase II, doble cec i controlats amb placebo d'ofatumumab van explorar la seguretat i l'eficàcia de la via d'administració endovenosa i subcutània a diferents dosis d'ofatumumab (12,23). Com a efectes secundaris van reportar només reaccions relacionades amb la infusió lleus i disminució de les IgG, i van mostrar eficàcia a nivell d'activitat radiològica, tant per a les lesions Gd+ com per les noves lesions en T2.

Els resultats dels assajos clínics fase III (ASCLEPIOS I i II), doble cec i comparant teriflunomida i ofatumumab 20mg d'administració subcutània mensual (n=416 en ASCLEPIOS I, n=481 ASCLEPIOS II en els braços de tractament amb ofatumumab), van ser presentats a l'ECTRIMS 2019 (13). La TAB en el grup de tractament amb ofatumumab va ser menor que la dels pacients tractats amb teriflunomida (0,11 vs. 0,22 en el ASCLEPIOS I; 0,10 vs. 0,25 en el ASCLEPIOS II; reducció relativa del 50,5% i de 58,5%, respectivament). L'anàlisi de la progressió confirmada de la malaltia (PCM) a 3 i a 6 mesos també va resultar favorable (10,9% amb ofatumumab vs 15% amb teriflunomida a 3 mesos i 8,1% vs 12% a 6 mesos). En els endpoints radiològics secundaris es va trobar una disminució dràstica de les lesions Gd+ i de les noves lesions en T2 (reducció relativa del 97,5% en l'ASCLEPIOS I i del 93,8% en l'ASCLEPIOS II en el nombre de lesions Gd+; reducció relativa del 82% i del 84,5% respectivament en el nombre de noves lesions en T2). Per tant, ofatumumab ha demostrat tenir una millor eficàcia en la taxa de brots i en l'activitat radiològica, amb un bon perfil de seguretat.

Actualment el fàrmac es troba pendent d'avaluació i aprovació per les agències del medicament.

3. Seguretat

REACCIONS ASSOCIADES A LA INFUSIÓ

Les reaccions associades a la infusió són un dels efectes adversos més freqüents en els pacients en tractament amb mAb anti-CD20, particularment als tractaments endovenosos, essent mes freqüents al primer cicle de tractament. La majoria de les reaccions són de gravetat lleu a moderada però estan descrites reaccions greus. Els símptomes més comuns són mal de cap, enrogiment, irritació de gola, pirèxia i hipertensió. No s'han realitzat estudis comparatius de les diferents teràpies anti-CD20. En els estudis de fase III d'ocrelizumab, es van informar reaccions a la perfusió en el 34% dels pacients tractats, davant el 10% tractats amb IFNB-1a o placebo, en OPERA I i II (10), i en el 40% tractats amb ocrelizumab versus 26% amb placebo en el ORATORI (11). Als assajos clínics fase III d'ofatumumab (ASCLEPIOS I i II) (13) les reaccions relacionades amb la injecció van ser del 20% en el grup de oftamumab vs 15% en el grup de teriflunomida però aquestes son, fonamentalment, reaccions locals, a diferència de les descrites per als mAb anti_CD20 endovenosos. D'altra banda, els pacients poden presentar reaccions d'hipersensibilitat aguda intervingudes per IgE que poden produir-se durant qualsevol infusió, tot i que és habitual que no succeeixi durant la primera infusió. Si en infusions posteriors es presenten símptomes greus nous, o més greus que els experimentats prèviament, s'ha de considerar que es tracti d'una possible reacció d'hipersensibilitat i s'ha de considerar suspendre el tractament o realitzar teràpies de dessensibilització.

INFECCIONS

En general, la incidència d'infeccions va ser similar en els grups placebo (71,4%) i rituximab (69,7%) en el primer estudi de fase II de rituximab en EMRR (8). No obstant això, les infeccions de tracte urinari i sinusitis van ser més freqüents en els pacients tractats amb rituximab. De la mateixa manera, en l'estudi de fase II de ofatumumab (12), no es va informar un major risc d'esdeveniments adversos relacionats amb la infecció. Els estudis de fase III d'ocrelizumab van mostrar una incidència lleugerament major d'infeccions de tracte respiratori superior en pacients tractat amb ocrelizumab versus placebo o IFNB-1a (10). No es va informar un major risc d'infeccions greus en cap d'aquests estudis. D'altra banda s'ha informat de reactivació de tuberculosi, hepatitis i VIH en pacients tractats amb mAb anti-CD20. Per tant, tots els pacients han de ser examinats per detectar infeccions actives o latents abans de començar el tractament. Pacients amb hepatitis o tuberculosi latent s'han de tractar abans de començar una teràpia anti-CD20.

S'ha reportat una baixa incidència (4:100.000) de casos de

leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en pacients amb malalties autoimmunes com l'artritis reumatoide tractats amb rituximab (24). No obstant això, no s'ha reportat cap cas de LMP en pacients amb EM tractats amb rituximab. Durant els assajos clínics de ocrelizumab i ofatumumab tampoc es van notificar casos de LMP, però després dels assajos clínics i fins al març de 2020, s'han informat 7 casos de "carry-over" LMP (tots en tractament previ amb natalizumab, excepte un pacient en tractament previ amb fingolimod) en pacients tractats amb ocrelizumab. Recentment s'ha reportat el primer cas de LMP en un pacient amb EM d'edat avançada i tractat únicament amb ocrelizumab (25). Per tant, no es pot descartar el risc de LMP amb ocrelizumab. Cal vigilar l'aparició de símptomes i signes primerencs de LMP, i si hi ha la sospita, fer una avaluació clínica i radiològica i proves confirmatòries. Si es confirma l'LMP, el tractament s'ha d'interrompre permanentment.

NEOPLÀSIES

Les dades disponibles en pacients amb EM tractats amb rituximab a llarg termini no mostren que n'hi hagi un major risc de càncer. En els assajos OPERA I i II de ocrelizumab (10), quatre pacients (0,7%) tractats amb ocrelizumab van desenvolupar neoplàsies, en comparació amb dos pacients (0.2%) tractats amb IFNB-1a. En l'assaig ORATORI (11), 11 pacients (2,3%) tractats amb ocrelizumab van desenvolupar una neoplàsia (4 càncer de mama) en comparació amb 2 pacients (0,8%) en el grup placebo. En base a aquests resultats, hi ha hagut certa preocupació que el tractament amb ocrelizumab pugui augmentar el risc de desenvolupar càncer de mama. No obstant, el nombre de pacients amb càncer de mama en el grup tractat amb ocrelizumab va ser l'esperat dels estudis epidemiològics en pacients amb EM i la incidència ha caigut durant els estudis d'extensió. Per tant, cal analitzar el benefici/risc individual en pacients amb factors de risc conegut de neoplàsies i en pacients amb seguiment actiu de la recurrència d'una neoplàsia maligna. Els pacients han de seguir un cribratge de càncer de mama estàndard segons les guies locals.

HIPOGAMMAGLOBULINÈMIA

La magnitud i la durada de la depleció de les cèl·lules B depenen de la dosi, els intervals i la durada del tractament. El receptor CD20 no s'expressa en els plasmablasts ni en les cèl·lules plasmàtiques i per tant, no s'espera un efecte immediat en la baixada dels nivells d'immunoglobulines. No obstant, els plasmablasts de vida curta necessiten re-aparèixer amb el temps, i per això depenen dels limfòcits B CD20 positius. Per això, s'ha observat que el rituximab té un impacte als nivells sèrics d'IgM i IgG, especialment durant el tractament a llarg termini (26). En els assajos amb ocrelizumab es van reduir els nivells d'immunoglobulina sèrica total, tenint un major impacte en la IgM (10). No obstant, no es va trobar associació entre els nivells baixos d'IgM i infeccions greus.

IMMUNOGENICITAT

Donada la natura quimèrica del rituximab, la freqüència esperable d'anticossos anti-fàrmac és més elevada que a els nous mAbs anti-CD20 (27). Les reaccions d'hipersensibilitat retardades que es poden associar amb els anticossos anti-fàrmacs que formen complexos autoimmunes han estat descrites en pacients tractats amb rituximab per altres indicacions (28). L'ocrelizumab i l'ofatumumab són mAbs humanitzats i per això la seva taxes d'immunogenicitat són menors, encara que no existeixen estudis robustos que comparin la seva immunogenicitat a llarg termini.

DONES EN EDAT FÈRTIL

Els estudis realitzats en animals no mostren efectes perjudicials de rituximab en els òrgans reproductors. Existeixen poques dades sobre l'ús de mAb anti-CD20 en dones embarassades. En una revisió sistemàtica de 102 dones que van quedar embarassades dins dels 6 mesos d'exposició al rituximab o que van ser tractades amb rituximab durant l'embaràs, no es va detectar cap problema important de seguretat (29). Si que s'ha notificat la depleció de limfòcits B perifèrics i limfopènia de caràcter transitori en nens nascuts de mares exposades a altres anticossos anti-CD20 durant l'embaràs. Els mAb anti-CD20 són transportats activament a través de la barrera placentària durant el segon i tercer semestre. Per tant, l'administració d'aquests medicaments durant aquest període podria conduir a la depleció de les cèl·lules B en el nadó i, per tant, s'ha d'evitar l'ús de mAb anti-CD20 durant l'embaràs llevat que el benefici potencial per a la

mare superi el risc potencial per al fetus. D'altra banda, es creu que la transferència placentària dels mAb de la subclasse IgG1 és molt limitada durant el primer trimestre i atès que l'efecte terapèutic de les teràpies anti-CD20 dura molt més que la seva vida mitjana farmacològica (uns 3.5 mesos), podrien ser una opció per a les dones que volen planificar l'embaràs (39).

4. Administració i maneig

DOSI

- **Rituximab**
  La dosi inicial de rituximab és de dues dosis de 1000mg administrades en dues infusions endovenoses separades: primer una infusió de 1000 mg seguida d'una segona infusió de 1000 mg dues setmanes més tard. Les següents dosis de rituximab s'administren en dosis úniques de 1000 mg iv cada 6 mesos. Cal premeditació 30 minuts abans de cada infusió de rituximab per tal de reduir les reaccions relacionades amb la infusió: metilprednisolona 100 mg iv, un antihistamínic (per exemple dexclorfeniramina 4mg iv) i un antipirètic com el paracetamol 1g iv. S'ha de vigilar el pacient durant i fins, com a mínim, una hora després de finalitzar la infusió per la possibilitat de presentar reacció d'infusió.

- **Ocrelizumab (9)**
  La dosi inicial d'ocrelizumab és de 600mg administrada en dues infusions endovenoses separades: primer una perfusió de 300 mg seguida d'una segona infusió de 300 mg dues setmanes més tard. Les següents dosis d'ocrelizumab s'administren en dosis úniques de 600 mg iv cada 6 mesos. Igual que en el cas del rituximab, cal premeditació 30 minuts abans de cada perfusió per tal de reduir les reaccions relacionades amb la infusió: metilprednisolona 100 mg iv i un antihistamínic (per exemple dexclorfeniramina 4mg iv). Addicionalment, es pot considerar utilitzar un antipirètic com el paracetamol 1g iv 30 minuts abans de la perfusió. S'ha de vigilar el pacient durant i fins, com a mínim, una hora després de finalitzar la perfusió per la possibilitat de presentar reacció d'infusió.

- **Ofatumumab**
  La dosi utilitzada en els assajos clínics fase III (ASCLEPIOS I i II) (13) va consistir en una dosi de càrrega inicial de 20 mg via subcutània els dies 1, 7 i 14, seguit d'un règim de dosi de manteniment de 20 mg cada 4 setmanes començant a la setmana 4.

CONTRAINDICACIONS (5,9)

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Infeccions greus i actives.
- Pacients en un estat d'immunosupressió greu.
- Neoplàsies actives conegudes.
- Embaràs i lactància.

VACUNACIÓ I PROFILAXIS (5,9)

Previ a l'inici del tractament amb teràpia anti-CD20 s'han de descartar infeccions actives o latents per VHB, VHC, VIH o tuberculosi. Els pacients amb hepatitis B i C activa no han de ser tractats amb teràpies anti-CD20. En els pacients amb serologia positiva d'hepatitis B (bé HBsAg o HBcAc), s'ha de consultar amb un especialista en malalties hepàtiques abans d'iniciar el tractament i han de ser monitoritzats i tractats seguint els estàndards mèdics locals per prevenir la reactivació de l'hepatitis. Els pacients amb tuberculosi latent han de ser tractats abans d'iniciar el tractament amb mAb anti-CD20.

També s'ha de revisar l'estat de vacunació dels pacients i seguir les guies actuals de vacunació abans d'iniciar el tractament amb teràpies anti-CD20. La vacunació s'ha d'haver completat al menys quatre setmanes abans d'iniciar el tractament. No està recomanada la vacunació amb vacunes de virus vius durant el tractament o mentre hi hagi depleció de cèl·lules B perifèriques. Per això, es recomana realitzar serologia de VVZ i xarampió i en cas de resultar negatives, administrar les vacunes previ a l'inici del tractament anti-CD20. Els pacients sota tractament anti-CD20 sí que poden rebre vacunes inactivades, tot i que el percentatge de resposta pot ser menor.

ANTICONCEPCIÓ, EMBARÀS I LACTÀNCIA

- **Anticoncepció**
  A causa de el llarg temps de permanència de rituximab i

ocrelizumab en l'organisme en pacients tractats, segons la fitxa tècnica les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament i fins a 12 mesos després del tractament (5,9).

- **Embaràs**
  En el moment actual, les fitxes tècniques dels tractaments anti-CD20 no recomanen l'embaràs fins a passats 12 mesos de la darrera dosis, però altres guies permeten l'embaràs als 6 mesos de la darrera dosis (5,9.31).

- **Lactància**
  Es desconeix si els mAb anti-CD20 s'excreten en la llet materna. No obstant això, tenint en compte que la IgG materna s'excreta en la llet i que s'ha detectat rituximab en la llet de mones en període de lactància, les dones no han de donar el pit als seus fills durant el tractament (5,9).

5. Recomanacions d'ús

Actualment ocrelizumab és l'únic mAb anti-CD20 aprovat per al tractament de l'EM. Els criteris clínics per a l'ús d'ocrelizumab en el tractament de l'EM en l'àmbit de CatSalut són els següents (32):

FORMES RECIDIVANTS D'EM

Es consideren candidats a rebre el tractament amb ocrelizumab aquells pacients amb diagnòstic definit d'EMR, i:

- Que presentin EMR greu d'evolució ràpida: pacient amb ≥2 brotades en l'últim any i:
  - ≥1 lesió captant de gadolini en la RM cranial; o
  - Augment significatiu de la càrrega lesional (aparició de ≥ 2 lesions noves en T2) respecte a la última RM cranial.

- Que siguin no responedors a un tractament modificador de malaltia (TMM) de primera línia o segona línia: pacient que després d'un curs complet (normalment 1 any) de tractament presenta una EM activa i:
  - Que sigui una brotada amb seqüela (augment d'1 punt a l'escala EDSS confirmat als 3 mesos); o
  - Augment significatiu de la càrrega lesional (aparició de ≥ 2 lesions noves en T2) respecte a l'última RM cranial; o
  - Presència de lesions a la medul·la o aparició de noves lesions a la fossa posterior a l'última RM cranial.

EMPP

Es consideren candidats a rebre tractament amb un fàrmac biològic anti-CD20 aquells pacients amb diagnòstic definit d'EMPP amb EDSS basal ≤ 6.5, i una de les situacions clíniques següents:

- Si ha passat <10 anys des de l'inici dels símptomes: presentar activitat radiològica (≥ 1 lesió nova en T2 respecte a una RM cranial o medul·lar en els últims 2 anys o ≥ 1 lesió captant de gadolini en la RM cranial o medul·lar recent).
- Si han passat entre 10 i 15 anys des de l'inici dels símptomes: presentar un augment a l'escala EDSS independent de brotades en el darrer any (augment de ≥ 0,5 punts si EDSS basal > 5,5; augment de ≥ 1,0 si EDSS basal ≤ 5,5.) i presentar activitat radiològica (≥ 2 lesions noves en T2 respecte a una RM cranial o medul·lar en els últims 2 anys o ≥ 1 lesió captant de gadolini en la RM cranial o medul·lar recent).

El finançament d'ocrelizumab en el tractament de l'EMPP està limitat a pacients en fase primerenca de la malaltia definida com: pacients < 55 anys, EDSS 3,0-6,5 punts, durada de la malaltia des de l'inici dels símptomes < 10 anys en pacients amb EDSS ≤ 5 o < 15 anys si EDSS > 5,0; així com presència d'activitat inflamatòria en les proves de neuroimatge i/o presència de BOC en LCR (32).

En aquells pacients que no compleixin els criteris de finançament d'ocrelizumab però presentin una EMPP activa o amb progressió es pot considerar l'ús off-label de rituximab. De la mateixa manera, en aquells pacients amb formes de EMSP que presentin activitat clínica/radiològica o progressió clara es pot considerar l'ús de rituximab off-label.

En el moment actual l'ús de ofatumumab en el tractament de la EMRR està pendent d'aprovació.

Bibliografia

1. Obermeier B, Lovato L, Mentele R, et al. Related B cell clones that populate the CSF and CNS of patients with multiple sclerosis produce CSF immunoglobulin. J Neuroimmunol. 2011;233:245–248.

2. Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. Brain. 2011;134:2755–2771.

3. B. S, B. R, R. M, E. S, F. A. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathol [online serial]. 2004;14:164–174. Accessed at: http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38656388.

4. Li R, Rezk A, Miyazaki Y, et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. Sci Transl Med. 2015;7.

5. Fitxa tècnica de Mabthera®.

6. Pescovitz MD. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal antibody: History and mechanism of action. Am J Transplant. 2006;6:859–866.

7. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: Results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. Ann Neurol. 2009;66:460–471.

8. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. N Engl J Med. 2008;358:676–688.

9. Fitxa tècnica de Ocrevus® EMA.

10. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376:221–234.

11. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017;376:209–220.

12. Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. Neurology. 2018;90:E1805–E1814.

13. Efficacy and safety of ofatumumab versus teriflunomide in relapsing.... ECTRIMS Online Library. Hauser S. Sep 13 2019; 279581 [online]. Accessed at: https://onlinelibrary.ectrims-congress.eu/ectrims/2019/stockholm/279581/stephen.hauser.efficacy.and.safety.of.ofatumumab.versus.teriflunomide.in.html. Accessed March 18, 2020.

14. Ineichen B V., Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. Mult Scler J. Epub 2019.:1–16.

15. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnlod D, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase

I trial. Ann Neurol. 2008;63:395–400.

16. Granqvist M, Boremalm M, Poorghobad A, et al. Comparative effectiveness of rituximab and other initial treatment choices for multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2018;75:320–327.

17. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, et al. Rituximab in multiple sclerosis. Neurology. 2016;87:2074–2081.

18. Alping P, Frisell T, Novakova L, et al. Rituximab versus fingolimod after natalizumab in multiple sclerosis patients. Ann Neurol. 2016;79:950–958.

19. Durozard P, Maarouf A, Boutiere C, et al. Efficacy of rituximab in refractory RRMS. Mult Scler J. 2019;25:828–836.

20. De Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. Neurology. 2016;87:141–147.

21. Naegelin Y, Naegelin P, Von Felten S, et al. Association of Rituximab Treatment with Disability Progression among Patients with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. American Medical Association; 2019;76:274–281.

22. Kappos L, Li D, Calabresi PA, et al. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet [online serial]. Elsevier Ltd; 2011;378:1779–1787. Accessed at: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8.

23. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, et al. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A phase 2 study. Neurology. 2014;82:573–581.

24. Focosi D, Tuccori M, Maggi F. Progressive multifocal leukoencephalopathy and anti-CD20 monoclonal antibodies: What do we know after 20 years of rituximab. Rev Med Virol. 2019;29:1–9.

25. Gavin Giovannoni. De Novo PML on Ocrelizumab.

26. Marcinno A, Marnetto F, Valentino P, et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation. 2018;5.

27. Nicky Dunn, Alexander Juto, Malin Ryner, Ali Manouchehrinia, Luca Piccoli, Katharina Fink FP and AF-H. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. Mult Scler J. 2018;Aug;24(9):

28. Vendramin C, Thomas M, Westwood JP, McGuckin S, Scully M. Rituximab-induced acute and delayed serum sickness in thrombotic thrombocytopenic purpura: the role of anti-rituximab antibodies. Br J Haematol. 2019;184:858–861.

29. Das G, Damotte V, Gelfand JM, et al. Rituximab before and during pregnancy. Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation. 2018;5:e453.

30. Myhr KM, Torkildsen Ø, Lossius A, Bø L, Holmøy T. B cell depletion in the treatment of multiple sclerosis. Expert Opin Biol Ther. Taylor & Francis; 2019;19:261–271.

31. Fitxa tècnica de Ocrevus® FDA.

32. Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'ocrelizumab per al tractament de l'esclerosi múltiple.

12. Cladribina

Dra. Núria Solà
Hospital Sant Joan de Reus

1. Introducció

El descobriment de la cladribina (Mavenclad®) es remunta a final de la dècada dels 70 quan es van observar que la deficiència hereditària d'un enzim, l'adenosina desaminada, produïa una limfopènia selectiva. La cladribina es una molècula amb una llarga experiència en el camp de l'hematologia i la oncologia durant més de tres dècades. També s'ha provat en malalties autoimmunes com la artritis reumatoide, la glomerulonefritis lúpica i la celiaquia refractaria tipus 2 (1-5). Els resultats prometedors de cladribina per via endovenosa i subcutània en pacients amb esclerosi múltiple (EM) van promoure la investigació de la seva formulació oral (6-9).

2. Mecanisme d'acció

La cladribina (2-cloro-2-desoxi-adenosina), també anomenada 2-CdA, es un anàleg sintètic de l'adenosina al qual li han canviat un àtom d'hidrogen per un de clor en la posició 2 de l'anell de purina. Aquest canvi fa que l'anàleg sigui resistent a la degradació per l'enzim desoxicitidina quinasa (CDK) que metabolitza i elimina els nucleòsids que es produeixen de forma natural. La cladribina entra a la cèl·lula a través de les proteïnes transportadores de nucleòsids i es activada a través de 3 fosforilacions consecutives fins a obtenir la 2-clorodesoxiadenosin-5'-trifosfat, la seva forma activa. Pel contrari, s'inactiva per desfosforilació mitjançant l'enzim 5'-nucleotidasa (5'-NTasa).

La cladribina actua a nivell dels limfòcits per la seva proporció CDK/de 5'-NTasa elevada. La cladribina indueix l'apoptosi dels limfòcits en divisió per inhibició d'enzims claus en la síntesi i reparació de l'ADN així com l'anergia dels limfòcits en repòs per esgotament del trifosfat d'adenosina i per la inhibició del metabolisme mitocondrial (10).

Cladribina té com a particularitat que produeix una reconstitució immune selectiva. Els limfòcits B CD19+ tenen un descens més ràpid que els limfòcits T amb un nadir a les 13 setmanes i un retorn a valors dins de la normalitat a les 24-48 setmanes. En un estudi recent en 29 pacients tractats amb cladribina subcutània es va demostrar la desaparició de bandes oligoclonales en el líquid cefaloraquidi en el 55% dels pacients en un seguiment a 10 anys, suggerint el potencial efecte perllongat sobre la immunitat humoral (11). Els limfòcits T CD4+ i CD8+ mostren un descens més lent i més lleu (sent més perllongat i marcat en els CD4+)(12). Malgrat la limfopènia, la recuperació és progressiva sense observar-se el fenomen de sobrerepoblació i el risc d'autoimmunitat secundari (13-15). Tot i que cladribina té un efecte directe i quasi exclusiu sobre el sistema immune adaptatiu, el seu ús promou l'increment d'un subtipus de cèl·lules dendrítiques (les CD303+ productores de IFN-alfa)(16). A més, mitjançant estudis in vitro s'ha observat que la cladribina disminueix la capacitat migratòria al sistema nerviós central de monòcits CD14+, limfòcits T CD4+ i CD8+ i modifica els nivells de factors i molècules d'adhesió solubles, importants per la migració cel·lular i la quimiotaxis dels limfòcits. A més, té un potencial hipometilant de l'ADN i és capaç de silenciar senyals d'oncogens (17).

3. Evidència clínica sobre l'eficàcia

La cladribina oral va demostrar la seva eficàcia a l'estudi CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orallY; clinicaltrials.gov identifier: NCT00213135, EudraCT number: 2004-005148-28) (18). Es tracta d'un estudi fase 3, multicèntric, doble cec en pacients amb EM remitent-recurrent (N=1326) de 96 setmanes de duració. Els pacients van ser assignats a rebre una dosis acumulada de cladribina 3,5 mg/kg, 5,25 mg/kg o placebo de forma aleatoritzada a 1:1:1 en monoteràpia. Els pacients assignats a la dosi acumulada de 3,5mg/kg van rebre un primer curs de tractament a les setmanes 1 i 5 del primer i segon any i els pacients assignats

a la dosi acumulada de 5,25mg/kg van rebre tractament addicional a les setmanes 9 i 13 del primer any. Tots els pacients havien d'haver patit un brot en els 12 mesos previs a la inclusió a l'estudi i tenir una EDSS entre 0-5.5. Totes dues dosis de tractament van demostrar una eficàcia similar, si bé la dosi acumulada superior es va associar a major incidència de limfopènia grau >3 (44,9% en el grup tractat amb 5,25mg/kg en front de 25,6% en el grup tractat amb 3,5mg/kg). Per tant, els resultats d'eficàcia es centraran en la dosi acumulada de 3,5 mg/kg que és la aprovada per les agències reguladores.

La cladribina en dosi acumulada de 3,5mg/kg va demostrar una reducció relativa del 57,6% de la taxa anualitzada de brots (TAB) vs placebo (0,14 vs 0,33; p<0,001) (18). La reducció de la TAB en els pacients amb cladribina es va observar des de les 16 setmanes i en tots els subgrups de pacients independentment de l'edat, sexe, tractament previ o gravetat de la malaltia (19). El 79,7% dels pacients que rebien cladribina es van mantenir lliures de brots a les 96 setmanes enfront el 60,9% de placebo (p<0,001) (18). A més, els pacients en cladribina van mostrar una reducció del 33% en el risc de progressió de la discapacitat mantinguda a 3 mesos respecte a placebo ((hazard ratio [HR], 0,67; 95% IC, 0,48-0,93; p=0,02). Una anàlisi post-hoc d'eficàcia del CLARITY va demostrar un valor de NEDA pròxim al 47% (20). L'anàlisi per subgrups de pacients (estratificats per edat, sexe, duració de la malaltia, activitat o EDSS basal) va demostrar que cladribina era inclús més eficaç en els pacients amb activitat clínica i radiològica amb o sense teràpia modificadora de la malaltia (21). La magnitud de l'efecte sobre la reducció de la TAB i la progressió de la malaltia en els pacients tractats amb cladribina al llarg de dos anys es va mantenir en els anys 3 i 4 en l'estudi CLARITY extensió (N=806) (22).

Respecte als paràmetres de RM, els pacients amb cladribina van presentar una reducció relativa del 86% en lesions captants de gadolini en T1, un 73% de reducció relativa en lesions actives en T2 i un 74% de reducció relativa lesions úniques combinades, per pacient i per exploració respecte a placebo (p<0,001) (19). L'efecte del tractament sobre el percentatge de canvi de volum cerebral anualitzat (PBVC/y, en anglès) va ser estadísticament significatiu amb cladribina vs placebo (–0,56% ± 0,68; p = 0,010) i aquells amb un menor PBVC/y tenien una major probabilitat de mantenir-se lliures de progressió de la discapacitat a dos anys (23). En l'estudi CLARITY extensió es van observar una estabilitat en les variables de ressonància en la majoria dels pacients tractats amb cladribina durant els primers dos anys (24).

Dos estudis més avalen els resultats de l'estudi pivotal CLARITY. L'estudi ORACLE-MS va ser un assaig clínic fase 3, doble cec, multicèntric i aleatoritzat amb placebo on es van incloure 903 pacients amb un primer episodi desmielinitzant. Tots els pacients havien patit un primer brot en els últims 75 dies i tenien almenys 2 lesions silents T2 a la RM cerebral i una puntuació EDSS menor o igual a 5.0. La cladribina a la dosi acumulada de 3,5 mg/kg es va associar amb una reducció del 67% del risc de conversió a un EM clínicament definida respecte a placebo (25). Cladribina a la dosi aprovada va demostrar una reducció del 89 % del risc de noves lesions captants de gadolini en T1, del 79% de noves lesions en T2 comparat amb placebo (25).

L'estudi ONWARD, com a particularitat va ser un estudi fase 2 de seguretat en pacients tractats amb cladribina o placebo en teràpia combinada amb interferó beta. En aquest estudi es van incloure un nombre limitat de pacients amb EM secundària progressiva (N=172). Cladribina va demostrar una reducció de la taxa anualitzada de brots en comparació amb placebo (0,12 versus 0,32, p<0,001), i del nombre de lesions captants de gadolini (0,06 versus 0,34, p no disponible). Per contra, no va poder demostrar un efecte sobre la progressió a discapacitat, tot i que l'estudi no disposava de suficient potencia estadística (26-27).

4. Seguretat

EFECTES ADVERSOS

La seguretat de cladribina s'ha confirmat en l'estudi pivotal CLARITY, en la seva extensió CLARITY extensió i en el registre PREMIERE (the PRospective observational long-term safEty registry of MS patIEnts who have participated in clinical trials with cladRibinE tablets) així com en la pràctica diària de 8419 pacients tractats amb més de 8 anys de seguiment des dels estudis pivotals (28).

La limfopènia va ser l´únic efecte advers més freqüent en el

grup de pacients tractats amb cladribina respecte a placebo (18), com es d'esperar degut al seu mecanisme d'acció. Entre el 20-25% dels pacients van presentar una limfopènia transitòria de grau 3-4, habitualment als dos mesos de cada cicle de tractament. Més del 85% dels pacients van recuperar el nombre de limfòcits sent de grau 0-1 al final de cada cicle de tractament (29).

La freqüència d'infeccions en els estudis CLARITY i CLARITY extensió va ser similar en les dues dosis de tractament i placebo a excepció d'un increment en la freqüència d'herpes zòster en el grup de tractament. Tan sols s'ha informat de 3 casos de tuberculosis, dos d'ells durat l'estudi CLARITY, CLARITY extensió i un després de la seva aprovació en el registre PREMIERE amb un seguiment de 8419 pacients durant més de 8 anys (18, 28). Altres infeccions oportunistes registrades han estat infeccions fúngiques mucocutànies que s'han resolt amb tractament estàndard. No s'han notificat casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en pacients tractats amb cladribina per EM (n=1976 pacients en els assaigs clínics, exposició de 8650 any-pacient). No obstant, al desembre de 2017, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) va publicar una nota de seguretat sobre el risc de LMP en pacients tractats amb cladribina endovenosa per indicacions oncohematològiques (30).

Un aspecte controvertit i va retardar la seva aprovació per l'Agencia Europea del Medicament va ser la seva relació amb les neoplàsies. A l'estudi CLARITY es van detectar 4 neoplàsies en el grup de tractament (melanoma, adenocarcinoma de pàncrees, carcinoma d'ovari i de cèrvix) (18) i cap en el grup de placebo. Per contra, a l'estudi d'extensió no es va confirmar aquest resultat sent la incidència similar en tots els subgrups (1,4%). De fet, a l'estudi ORACLE-MS la incidència va ser menor en els pacients tractats amb cladribina que amb placebo (<1% vs 3%) (25). Un meta-anàlisis posterior que va comparar de forma indirecta el risc de neoplàsia per a les diferents teràpies modificadores de la malaltia utilitzant dades publicades dels estudis fase 3 i va observar que la taxa de neoplàsies en els pacients tractats amb cladribina (0,34%) no era superior a l'observada en l'ús d'altres teràpies (31).

INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES

La interacció de claridibina amb altres fàrmacs es escassa. Segons fitxa tècnica recomana vigilar la interacció amb inhibidors de la proteïna de resistència del càncer de mama (BCRP) com és l'eltrombopag o inhibidors de proteïnes del transport del nucleòsid equilibratiu (ENT1) o concentratiu (CNT3) (ex. dilazep, nifedipino, nimodipino, cilostazol, sulindaco o reserpina) o amb inductors potents dels transportadors BCRP (corticoesteroides) o gpP (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan) (32).

EMBARÀS I LACTÀNCIA

El tractament amb cladribina està contraindicat tant en dones com en homes durant els dos anys de tractament i fins a 6 mesos després de l'última dosi (32). Tot i així es disposa d'informació sobre els 64 embarassos registrats durant el programa de desenvolupament clínic de cladribina en EM (20 en el gruo de placebo i 44 en el grup de cladribina). El 41% dels embarassos amb cladribina van resultar en naixements normals i el 20% en avortament comparat amb el 45% i el 25% en el grup de placebo. També es va informar de 10 embarassos de les parelles d'homes en tractament amb cladribina, i 9 van esdevenir nadons sans (33).

VACUNES

L'ús de vacunes vives atenuades està contraindicat durant el tractament (anys 1 i 2) i fins la normalització dels nivells de limfòcits en sang. Es recomana vacunar als pacients que no han estat exposats al virus de la varicel·la zòster i especialment els majors de 50 anys donat que la immunització enfront el virus va perdent-se amb l'edat i el risc de contraure-la s'incrementa. Donat que es tracta d'una vacuna amb virus viu atenuat s'ha d'esperar entre 4 i 6 setmanes a l'inici del cladribina per assegurar la immunització (32, 34).

5. Recomanacions d'ús

INDICACIONS EN L'ÀMBIT DEL CATSALUT (32)

1. Pacients amb EM recurrent greu d'evolució ràpida (≥ 2 brotades en l'últim any i ≥ 1 lesió captant de gadolini en la RM cranial, i/o aparició de ≥ 2 lesions noves en T2)

respecte a l'última RM cerebral

2. Pacients amb EM recurrent activa malgrat un curs complet de tractament modificador de la malaltia (aproximadament un any) i ≥ 1 de les següents situacions:
   - 1 brotada amb seqüela (augment d'1 punt a l'escala EDSS confirmat als 3 mesos).
   - Un augment significatiu de la càrrega lesional (aparició de ≥ 2 lesions noves en T2) respecte a l'última RM cerebral.
   - La presència de lesions en medul·la o aparició de noves lesions en fossa posterior a l'última RM cerebral.

POSOLOGIA

La dosi acumulada recomanada de cladribina es de 3,5 mg/kg de pes corporal distribuïda
durant 2 anys sent cada cicle de tractament de 1,75 mg/kg. Cada cicle de tractament consisteix en dos setmanes de tractament, una a l'inici del primer mes i l'altre a l'inici del segon mes. Cada setmana de tractament consisteix en 4 o 5 dies en els que el pacient rep 10 o 20 mg com a dosi diària única, depenent del pes corporal. En la fitxa tècnica del fàrmac s'especifica el nombre de comprimits que s'han d'administrar diàriament segons el pes corporal (32).

El recompte de limfòcits ha de ser almenys de 800 cels/mm3 abans de començar el segon cicle de cladribina donat que es un factor protector de limfopènia greu i/o mantinguda amb cladribina. Si fos necessari es pot retardar el segon cicle un màxim de 6 mesos; si la recuperació es superior a 6 mesos, el pacient no hauria de tornar a prendre cladribina. Després de finalitzar els dos cicles de tractament no és necessari cicles addicionals durant l'any 3 i 4 (32).

SEGUIMENT DELS PACIENTS SEGONS FITXA TÈCNICA

- Tots els pacients han de tenir analítica (bioquímica, hemograma complet amb població limfocitària, proves de funció renal i hepàtica) abans de l'inici del tractament, a l'any 1 i 2, i als 2 i 6 mesos després de l'inici de tractament en cada any de tractament (32).
- S'ha de fer un cribatge (any 1 i 2) d'infeccions latents (VIH, tuberculosis i hepatitis B i C) abans de cada tractament. Davant d'una infecció crònica activa, existeix un consens a nivell espanyol realitzat per experts en el camp de l'esclerosi múltiple que suggereix que tant la infecció per VIH y per VHB no seria contraindicació sempre i quan el pacient rep tractament i està estable clínicament i analíticament. Per contra, no s'hauria d'iniciar el tractament amb cladribina en pacients amb infecció activa per VHC (34).
- S'ha de fer vigilància de signes i símptomes que suggereixin infeccions, en particular herpes zòster si el recompte de limfòcits es inferior a 500 cèl·lules/mm^3 i s'ha d'implementar la profilaxis contra el herpes zòster si el recompte limfocitari és inferior a 200 cèl·lules/mm^3 (32).

CONTRAINDICACIONS I SITUACIONS ESPECIALS

Cladribina està contraindicada en pacients que tinguin una infecció crònica activa (VIH, tuberculosis, hepatitis) fins a l'estabilització, estiguin immunocompromesos o tinguin una neoplàsia activa. També està contraindicat en pacients amb insuficiència renal i/o hepàtica
moderada o greu (32).

Donat que cladribina conté hidroxipropilbetadex, pot formar complexos amb altres fàrmacs i augmentar la seva biodisponibilitat, especialment els de baixa solubilitat. Per tant, es recomana que si es pren altra medicació oral, aquesta es separi de cladribina almenys 3 hores durant els cicles de tractament (32).

Bibliografia

1. Schirmer M, Mur E, Pfeiffer KP, Thaler J, Konwalinka G. The safety profile of low-dose cladribine in refractory rheumatoid arthritis. A pilot trial. Scand J Rheumatol. 1997;26(5):376-9.

2. Davis JC Jr, Austin H 3rd, Boumpas D, Fleisher TA, Yarboro C, Larson A, Balow J, Klippel JH, Scott D. A pilot study of 2-chloro-2'-deoxyadenosine in the treatment of systemic lupus erythematosus-associated glomerulonephritis. Arthritis Rheum. 1998 Feb;41(2):335-43.

3. Beutler E, Sipe J, Romine J, McMillan R, Zyroff J, Koziol J. Treatment of multiple sclerosis and other autoimmune diseases with cladribine. Semin Hematol. 1996 Jan;33(1 Suppl 1):45-52.

4. Juliusson G, Christiansen I, Hansen MM, Johnson S, Kimby E, Elmhorn-Rosenborg A, Liliemark J. Oral cladribine as primary therapy for patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol. 1996 Jul;14(7):2160-6.

5. Pardanani A, Phyliky RL, Li CY, Tefferi A. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. Mayo Clin Proc. 2003 Mar;78(3):301-6.

6. Beutler E, Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. Proc Natl Acad Sci USA. 1996 Feb 20;93(4):1716-20.

7. Rice GP, Filippi M, Comi G. Cladribine and progressive MS: clinical and MRI outcomes of a multicenter controlled trial. Cladribine MRI Study Group. Neurology. 2000 Mar 14;54(5):1145-55.

8. Sipe JC, Romine JS, Koziol JA, McMillan R, Zyroff J, Beutler E. Cladribine in treatment of chronic progressive multiple sclerosis. Lancet. 1994 Jul 2;344(8914):9-13.

9. Stelmasiak Z, Solski J, Nowicki J, Jakubowska B, Ryba M, Grieb P. Effect of parenteral cladribine on relapse rates in patients with relapsing forms of multiple sclerosis: results of a 2-year, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Mult Scler. 2009 Jun;15(6):767-70.

10. Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. Clin Neuropharmacol. 2011 Jan-Feb;34(1):28-35.

11. Rejdak K, Stelmasiak Z, Grieb P. Cladribine induces long lasting oligoclonal bands disappearance in relapsing multiple sclerosis patients: 10-year observational study. Mult Scler Relat Disord. 2019 Jan;27:117-120.

12. Comi G, Cook S, Giovannoni G, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Galazka A, Nolting A, Hicking C, Dangond F. Effect of cladribine tablets on lymphocyte reduction and repopulation dynamics in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2019 Apr;29:168-174.

13. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, Zalewski L, Albor C, Schmierer K. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017 Jun 5;4(4):e360.

14. Robles-Cedeno R, Ramio-Torrenta L. Cladribine in the treatment of relapsing multiple sclerosis. Rev Neurol. 2018 Nov 1;67(9):343-354.

15. Jacobs BM, Ammoscato F, Giovannoni G, Baker D, Schmierer K. Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Dec;89(12):1266-1271. doi: 10.1136/jnnp-2017-317411.

16. Mitosek-Szewczyk K, Tabarkiewicz J, Wilczynska B, Lobejko K, Berbecki J, Nastaj M, Dworzanska E, Kolodziejczyk B, Stelmasiak Z, Rolinski J. Impact of cladribine therapy on changes in circulating dendritic cell subsets, T cells and B cells in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2013 Sep 15;332(1-2):35-40.

17. Warnke C, Leussink VI, Goebels N, Aktas O, Boyko A, Kieseier BC, Hartung HP. Cladribine as a therapeutic option in multiple sclerosis. Clin Immunol. 2012 Jan;142(1):68-75.

18. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Chang P, Hamlett A, Musch B, Greenberg SJ; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010 Feb 4;362(5):416-26.

19. Rammohan K, Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, Vermersch P, Hamlett A, Kurukulasuriya N; CLARITY (CLAdRIbine Tablets treating multiple sclerosis orallY) Study Group. Cladribine tablets for relapsing-remitting multiple sclerosis: Efficacy across patient subgroups from the phase III CLARITY study. Mult Scler Relat Disord. 2012 Jan;1(1):49-54.

20. Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Sørensen PS, Vermersch P, Hamlett A, Viglietta V, Greenberg S; CLARITY study group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. Lancet Neurol. 2011 Apr;10(4):329-37.

21. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan KW, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Hicking C, Vermersch P. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. Mult Scler. 2019 May;25(6):819-827.

22. Giovannoni G, Soelberg Sorensen P, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Comi G, Dangond F, Adeniji AK, Vermersch P. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Results from the randomizedextension trial of the CLARITY study. Mult Scler. 2018 Oct;24(12):1594-1604.

23. De Stefano N, Giorgio A, Battaglini M, De Leucio A, Hicking C, Dangond F,Giovannoni G, Sormani MP. Reduced brain atrophy rates are associated with lower risk of disability progression in patients with relapsing multiple sclerosis treated with cladribine tablets. Mult Scler. 2018 Feb;24(2):222-226.

24. Comi G, Cook S, Rammohan K, Soelberg Sorensen P, Vermersch P, Adeniji AK, Dangond F, Giovannoni G. Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. Ther Adv Neurol Disord. 2018 Jan 23;11:1756285617753365.

25. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, Freedman MS, Hartung HP, Vermersch P, Casset-Semanaz F, Scaramozza M; oral cladribine for early MS (ORACLE MS) Study Group. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite

multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol. 2014 Mar;13(3):257-67.

26. Holmøy T, Torkildsen Ø, Myhr KM. An update on cladribine for relapsing-remitting multiple sclerosis. Expert Opin Pharmacother. 2017 Oct;18(15):1627-1635.

27. Montalban X, Leist TP, Cohen BA, Moses H, Campbell J, Hicking C, Dangond F. Cladribine tablets added to IFN-B in active relapsing MS: The ONWARD study. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2018 Jul 11;5(5):e477.

28. Cook S, Leist T, Comi G, Montalban X, Giovannoni G, Nolting A, Hicking C, Galazka A, Sylvester E. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: An integrated analysis. Mult Scler Relat Disord. 2019 Apr;29:157-167.

29. Soelberg-Sorensen P, Hicking C, Dangond F, G. G. Absolute lymphocyte count recovery in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets 3.5 mg/kg in CLARITY and CLARITY Extension. Sinapse. Conference: neuro (2017).

30. Agència española de medicaments i productes sanitaris: nota informativa sobre LMP en cladribina. https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2017/ni-muh_fv_13-2017-cladribina/. Accés el 4 de Febrer de 2020.

31. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, Pavitt S, Turner BP, Marta M, Juliusson G, Baker D, Chataway J, Schmierer K. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015 Oct 1;2(6):e158.

32. Agència española de medicaments i productes sanitaris: n. Fitxa tècnica de cladribina. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1171212001/FT_1171212001.pdf. Accés el 4 de Febrer de 2020.

33. Late Breaking News Abstracts." Multiple Sclerosis Journal 23.3_suppl (2017): 976–1023. Multiple Sclerosis Journal. Web.

34. Oreja-Guevara C, García-Merino JA, Saiz A, Rodríguez-Antigüedad A, Álvarez-Cermeño JC, Estrada-Pérez V, Izquierdo G, Fernández O. Recommendations for the use of cladribine tablets in recurring multiple sclerosis. Rev Neurol. 2019 Dec 17;69(s02):1-9. doi: 10.33588/rn.69s02.2019380.

13. Alemtuzumab

Dr. Sergio Martinez Yélamos
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat

1. Mecanisme d'acció

Es tracta d'un anticòs monoclonal IgG1 kappa humanitzat anti-CD52. El CD52 està present principalment en limfòcits T i en limfòcits B, i també, tot i que en menor quantitat, en limfòcits natural killers, macròfags i monòcits. L'antigen CD52 s'expressa poc o res als neutròfils, cèl·lules plasmàtiques o cèl·lules mare de la medul·la òssia. La unió de l'alemtuzumab al CD52 provoca una lisi mitjançada pel complement o una citòlisi cel·lular dependent d'anticossos dels limfòcits T i B. El mecanisme pel qual alemtuzumab exerceix els efectes en EM no es coneix del tot. Sembla ser que el seu efecte en la reducció de l'activitat de l'EM es produeix per la depleció i posterior repoblació dels limfòcits T i B.

2. Administració

Abans de la infusió s'ha de practicar un electrocardiograma i una analítica (funció renal, hepàtica, hemograma complet, funció tiroïdal i sediment urinari).

La dosi recomanada és de 12 mg/dia endovenosa durant 5 dies consecutius amb un segon curs de 12 mg/d durant 3 dies consecutius a l'any de curs inicial. Es poden administrar fins a dos cicles addicionals, separats al menys dotze mesos de l'administració prèvia. S'ha de diluir 1,2 mL de Lemtrada® en 100 mL de sèrum salí fisiològic o sèrum glucosat al 5% i administrar la solució durant 4 hores. Durant la infusió s'ha de monitorar la pressió arterial, freqüència cardíaca i estat clínic general, al menys cada hora.

Es recomana mantenir al pacient dues hores en observació després de la infusió.

Abans de l'administració de l'alemtuzumab s'ha d'administrar una infusió de corticoides (metilprednisolona 1 g/d e.v.) els tres primers dies de cada curs. S'ha de considerar també l'administració d'antipirètics i d'antihistamínics.

Es recomana administrar aciclovir 200 mg/12 h p.o. des del primer dia fins al menys un mes de la finalització de cada cicle.

S'han de realitzar recomptes plaquetaris immediatament després de les perfusions dels dies 3 i 5 del primer cicle, i immediatament després de la perfusió del dia 3 del segon cicle o posteriors.

Alemtuzumab s'ha d'iniciar i administrar amb supervisió per un neuròleg amb experiència en el tractament de l'esclerosi múltiple, en un hospital amb facilitat d'accés a una unitat de cures intensives i a especialistes i equipaments necessaris per a la detecció i maneig d'efectes secundaris, especialment isquèmia, infart de miocardi, malaltia cerebrovascular, malalties autoimmunes i infeccioses. Han d'estar disponibles mitjans per a la detecció i tractament de la síndrome d'alliberació de citoquines, hipersensibilitat i reaccions anafilàctiques.

3. Indicació

Adults amb esclerosi múltiple recidivant-remitent molt activa en els següents grups de malalts:

- Malalts amb malaltia molt activa malgrat haver rebut un cicle complet i adequat de tractament amb, almenys, un tractament modificador de la malaltia, o
- Malalts amb evolució ràpida a esclerosi múltiple recidivant-remitent greu definida per dos o més brotades incapacitats en un any y amb una o més lesions amb captació de gadolini a la RM cerebral o un augment significatiu de lesions en T2 en comparació amb una RM recent.

4. Utilització en poblacions especials

- **Pediatria**

  No s'ha establert la seguretat i eficàcia d'alemtuzumab

en pacients de 0 a 18 anys amb EM. No existeix una recomanació d'ús específic per a alemtuzumab per a nens menors de 10 anys.

- **Pacients d'edat avançada**
  Els assajos clínics no van incloure pacients >55 anys. No s'ha determinat si aquests pacients responen de forma diferent als de menor edat.

- **Embaràs i lactància**
  Hi ha dades limitades a l'ús d'alemtuzumab en dones embarassades. Només s'ha d'administrar durant l'embaràs si els possibles beneficis justifiquen els riscos potencials pel fetus.

  La IgG humana traspassa la barrera placentària. Alemtuzumab podria traspassar també la barrera placentària i, per tant, suposar un risc pel fetus. Els estudis realitzats en animals han mostrat toxicitat en la reproducció. Es desconeix si alemtuzumab pot causar danys fetals si s'administra a dones embarassades o si pot afectar a la capacitat reproductora.

  Es va detectar alemtuzumab en la llet i en les cries de ratolins en període de lactància.

  Es desconeix si alemtuzumab s'excreta en la llet humana. Com que no pot excloure's el risc, la lactància materna ha d'interrompre's durant cada curs de tractament i durant 4 mesos després de l'última perfusió de cada curs de tractament.

- **Insuficiència renal i hepàtica**
  No s'ha realitzat cap estudi en pacients amb insuficiència hepàtica o renal.

5. Eficàcia en estudis pivot

Es tracta de dos estudis de fase 3 multicèntrics, aleatoritzats, d'avaluador cec, amb comparador actiu de dos anys de duració.

L'assaig clínic CARE-I va incloure pacients amb EMRR

- Activa.
  - Amb dues recaigudes en els dos anys anteriors i, almenys una d'elles, l'any anterior.
- Sense tractament previ.
- "Precoç".
  - Amb durada de la malaltia de fins a 5 anys.
  - Amb un EDSS inferior o igual a 3.0.

Va comparar alemtuzumab 12 mg/d amb IFN beta-1a 44 microg SC x 3 vegades a la setmana

L'alemtuzumab va demostrar una reducció més intensa de la taxa anualitzada de brotades als dos anys que IFN beta-1a 44 microg SC x 3 vegades a la setmana, encara que no es van detectar diferències estadísticament significatives pel que fa a l'increment sostingut de la discapacitat.

L'assaig clínic CARE-II va incloure pacients amb EMRR

- Activa.
  - Amb dues recaigudes en els dos anys anteriors i, almenys una d'elles, a l'any anterior.
- Prèviament tractats.
  - Almenys una recaiguda durant el tractament amb IFN beta o acetat de glatiràmer després d'almenys 6 mesos de tractament.
- Evolució de la malaltia.
  - Amb durada de la malaltia de fins a 10 anys.
  - Amb un EDSS inferior o igual a 5.0.

L'alemtuzumab va demostrar una reducció més intensa de la taxa anualitzada de brotades als dos anys que IFN beta-1a 44 microg SC x 3 vegades a la setmana, així com una menor proporció de pacients amb increment sostingut (6 mesos) de la discapacitat.

En la majoria de variables relacionades amb la RM l'alemtuzumab va mostrar superioritat respecte al comparador en els dos estudis.

6. Seguretat

Alemtuzumab està sotmès a seguiment addicional per a la

notificació d'efectes adversos.

La majoria de malalts (90%) presenten una reacció a la infusió (cefalea, rash, pirèxia) que només en el 3% dels casos té caràcter sever. S'han descrit d'altres reaccions adverses greus associades temporalment a la infusió: isquèmia de miocardi i infart de miocardi, ictus hemorràgic, dissecció d'artèries cèrvico-cefàliques, plaquetopènia i hemorràgia alveolar pulmonar.

Les infeccions afecten al 67-77% dels malalts. Freqüentment es tracta d'infeccions del tracte respiratori superior, infeccions per virus de la varicel·la zòster, gingivitis, infeccions dentals, apendicitis, gastroenteritis, onicomicosis, candidiasi oral o vaginal i sinusitis. Amb menys freqüència s'han descrit infeccions greus com la listeriosi/meningitis per listèria. Es recomana evitar carns poc cuites, formatges poc curats i productes no pasteuritzats des les dues setmanes prèvies a la infusió fins a les quatre setmanes posteriors a la darrera infusió. S'han notificat infeccions tant per citomegalovirus (CMV) com pel virus de l'Epstein-Bar (VEB), inclosos casos greus d'hepatitis per VEB. També s'han detectat casos de reactivació de tuberculosi, per la qual cosa es recomana la valoració de detecció de tuberculosi latent i l'actuació pertinent. La infecció pel virus del papil·loma humà (VPH) també s'ha associat a l'administració d'alemtuzumab, per la qual cosa es recomana una valoració anual en dones. Les alteracions tiroïdals poden afectar fins al 30-37% de malalts, amb un pic d'incidència al tercer any després de la primera infusió.

S'han descrit ictus (hemorràgic i isquèmic) i dissecció arterial cèrvico-cefàlica.

També s'ha descrit l'aparició de neutropènia, incloent-hi neutropènia greu, així com pacients que desenvolupen hemofília A adquirida o una síndrome de limfohistiocitosi hemofagocítica. La presència de febre i qualsevol citopènia ha d'alertar sobre la possible aparició d'aquesta síndrome, freqüentment mortal.

D'altra banda, també s'han descrit malalts que desenvolupen hemorràgia alveolar pulmonar o infarts de miocardi.

S'ha descrit també l'aparició d'hepatitis autoimmune, per la qual cosa es recomana avaluar la funció hepàtica, prèviament a la infusió i mensualment fins als 48 mesos després de la darrera infusió.

També s'han descrit casos de pneumonitis, per la qual cosa es recomana informar al malalt dels símptomes associats a aquesta complicació.

Cal tenir en compte que alemtuzumab pot incrementar el risc de colecistitis alitiàsica.

Després de cada cicle de tractament disminueix el recompte de limfòcits. La recuperació de les cèl·lules B es produeix aproximadament als 6 mesos i la de les cèl·lules T als 12 mesos.

En un 1-2.8% dels malalts pot aparèixer una púrpura trombocitopènica idiopàtica. També un 1 % dels malalts poden presentar carcinoma papil·lar de tiroides. També s'han donat casos de síndrome de Good-Pasture, nefropatia membranosa, anèmia hemolítica i pancitopènia autoimmune.

A més a més del recomptes plaquetaris durant les infusions, es recomana la pràctica d'una analítica mensual amb recompte sanguini complet, funció renal, sediment urinari i proteïnúria, i avaluació trimestral de la funció tiroïdal.

Es recomana confirmar l'estat d'immunització enfront el VVZ i s'ha de considerar la vacunació en cas d'anticossos negatius (com a mínim 6 setmanes abans de l'inici de l'alemtuzumab). Es recomana avaluar una infecció activa o inactiva per tuberculosi, identificar pacients portadors de virus d'Hepatitis B i C, així com realitzar proves anuals de detecció de papil·loma humà.

7. Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH).
- Pacients amb infecció greu activa fins a la seva completa resolució.
- Pacients amb hipertensió no controlada.
- Pacients amb antecedents de dissecció arterial cèrvico-

cefàlica.
- Pacients amb antecedent d'ictus.
- Pacients amb antecedents d'angina de pit o infart de miocardi.
- Pacients amb coagulopatia coneguda, en tractament anticoagulant o antiagregant.
- Pacients amb d'altres malalties autommunes conegudes (a part de l'esclerosi múltiple).

8. Precaucions

No es recomana l'ús d'alemtuzumab en pacients amb formes no actives de la malaltia o en aquells que estiguin estables amb el seu tractament actual.

Als pacients tractats amb alemtuzumab se'ls ha de subministrar el prospecte, la targeta del pacient i la guia per al pacient. Abans del tractament s'ha d'informar al pacient dels riscos i els beneficis, i de la necessitat de comprometre's a un seguiment de 48 mesos després de l'última administració.

AUTOIMMUNITAT

Es poden formar autoanticossos i augmentar el risc de malalties autoimmunes (les més freqüents de les quals són: púrpura trombocitopènica immune [PTI], trastorns de tiroides, hemofília A autoimmune (per desenvolupament d'Ac anti factor VIII), hepatitis autoimmune o nefropaties (sovint per desenvolupament d'Ac anti membrana basal glomerular).

- **PTI**
  Abans d'iniciar el tractament s'han de realitzar recomptes sanguinis complets i posteriorment a intervals mensuals fins 48 mesos després de l'última perfusió. Després les proves s'han de realitzar en base a troballes clíniques suggestives de PTI.

- **Nefropaties**
  Abans d'iniciar el tractament s'han d'obtenir nivells de creatina sèrics, i posteriorment a intervals mensuals fins 48 mesos després de l'última perfusió.

- **Trastorns de tiroides**
  Abans d'iniciar el tractament i posteriorment cada 3 mesos, s'han de realitzar proves de funció la tiroidea, com els nivells d'hormona estimulant de la tiroides, fins a 48 mesos després de l'última perfusió. Després d'aquest període, les proves s'han de realitzar basades en les troballes clíniques que suggereixin disfunció de la tiroides. Cal tenir en compte també, que la malaltia tiroidea suposa un risc especial en el cas de dones embarassades.

- **Citopènies**
  S'han de fer recomptes sanguinis complets per detectar citopènies.

- **Reaccions associades a la perfusió**
  Als assajos clínics es van definir com qualsevol esdeveniment advers ocorregut durant o en les 24 h següents a la perfusió. Aquestes poden ser: cefalea, erupció, pirèxia, nàusees, urticària, pruïja, insomni, calfreds, rubefacció, fatiga, dispnea, disgèusia, malestar toràcic, erupció generalitzada, taquicàrdia, dispèpsia, mareig i dolor. Rarament poden aparèixer manifestacions clíniques d'anafilàxia similars a les manifestacions clíniques de les reaccions associades a la perfusió, però tindran tendència a ser més greus o una potencial amenaça vital.

INFECCIONS

Abans d'iniciar el tractament s'ha d'avaluar si existeix una possible infecció activa o inactiva per tuberculosi i realitzar les proves anuals de detecció del virus del papil·loma humà a les pacients. S'ha d'iniciar profilaxis amb un agent oral contra l'herpes des del primer dia de tractament i fins, com a mínim 1 mes després de cada curs de tractament. No es disposa de dades sobre la possible reactivació del virus de l'hepatitis B o C, però abans d'iniciar el tractament cal identificar els pacients portadors, ja que podrien estar en risc de dany hepàtic irreversible per la possible reactivació del virus.

NEOPLÀSIES

Cal tenir precaució a l'iniciar el tractament en pacients amb malaltia maligna preexistent i/o en desenvolupament. Actualment es desconeix si alemtuzumab confereix major

risc per desenvolupar tumors malignes de tiroides, ja que l'autoimmunitat de la tiroides en si mateixa pot ser un factor de risc per aquests tumors.

VACUNACIÓ

Es recomana haver completat els requisits locals d'immunització almenys 6 setmanes abans del tractament. No s'ha estudiat formalment la seguretat de la immunització amb vacunes víriques basades en virus vius després d'un curs de tractament amb alemtuzumab en els assajos clínics controlats en EM i no s'han d'administrar a pacients amb EM que hagin rebut recentment un curs de tractament amb aquest fàrmac. Abans d'iniciar tractament amb alemtuzumab, als pacients sense antecedents de varicel·la o que no estiguin vacunats contra el virus de la varicel·la zòster (VVZ), se'ls ha de determinar els anticossos del VVZ i considerar-se la vacunació en cas d'anticossos negatius (com a mínim 6 setmanes abans de l'inici de l'alemtuzumab).

DONES EN EDAT FÈRTIL

Les concentracions van ser baixes o indetectables dins dels 30 dies, aproximadament, després de cada curs de tractament. Cal utilitzar mesures anticonceptives eficaces durant el curs de tractament i en els 4 mesos posteriors.

9. Interaccions

No s'han realitzat estudis formals d'interacció amb alemtuzumab utilitzant la dosi recomanada en pacients amb EM.

En un assaig clínic controlat amb pacients amb EM tractats recentment amb INF beta i AG va ser necessari interrompre el tractament 28 dies abans d'iniciar el tractament alemtuzumab.

Bibliografia

1. European Medicines Agency / Committee for Medicinal Products for Human Use, 2012. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of multiple sclerosis (draft). Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133438.pdf. Consultat el 15 de gener de 2015.

2. AIAQS i FEM/Cemcat, coordinadors. Guía de práctica clínica sobre l'atenció a les persones amb esclerosi múltiple. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012. Disponible a: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/gpc_esclerosis_multiple_aiaqs2012es_completa.pdf. Consultada el 21 de gener de 2015.

3. Consell Assessor sobre el Tractament Farmacològic de l'Esclerosi Múltiple. Criteris d'indicació en el tractament de l'esclerosi múltiple. Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Home%20Canal%20Salut/Professionals/Desenvolupament_professional/Grups_de_treball/Consells_assessors_sobre_lus_racional_dels_medicaments/Consell_assessor_sobre_el_tractament:farmacologic_de_lesclerosi_multiple/documents/arxius/instrucc1_2012.pdf. Consultat el 21 de gener de 2015.

4. García Merino, A, et al. Documento del Grupo de Consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple. Neurología. 2013; 28(6):375-8

5. CARE-MS I: Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012; 380: 1819–1828.

6. CARE-MS II: Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 2012a; 380: 1829–1839.

7. Coles AJ et al. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1ain Early Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2008;359:1786-801.

8. Coles AJ et al. Alemtuzumab more effective tan interferon B-1ª at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. Neurology 2012; 78: 1069-78.

9. Fitxa Tècnica Lemtrada®: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_es.pdf. Consultada el 21.06.2020

10. https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis/print?search=linfohistiocitosis hemof…. Consultat el 16.04.2019

14. Tractament simptomàtic i rehabilitador en l'Esclerosi Múltiple

Dr. Raúl Pelayo (1), Dr. Lluís Ramió i Torrentà (2), Dra. Imma Pericot (2) i Dr. Antoni Cano (3)
(1) Institut Guttman. Barcelona
(2) Hospital Universitari Dr. Josep Trueta i Hospital Santa Caterina. Girona
(3) Hospital de Mataró

1. Introducció

L'esclerosi múltiple (EM) té unes característiques particulars a l'hora d'abordar el seu tractament simptomàtic i rehabilitador. Així, el seu caràcter imprevisible i fluctuant, afegit a la seva llarga durada (acompanya al pacient en la majoria dels casos des de la joventut) obliga a establir estratègies diferents en funció de les circumstàncies. D'altra banda es tracta d'una malaltia que es manifesta de manera variable en diferents pacients, el que fa difícil establir normes generals d'actuació.

Un altre aspecte que afegeix complicació en l'abordatge del tema és la dificultat en trobar nivells d'evidència alts en la neurorehabilitació en general i en la rehabilitació de l'EM en particular. Tot i això cada vegada hi ha més constància de l'eficàcia de determinades actuacions. Per a això és necessari trobar i desenvolupar eines de mesura adequades per valorar els efectes d'aquestes intervencions. A nivell del tractament simptomàtic, moltes vagades s'utilitzen fàrmacs de manera analògica al seu ús en circumstancies similars en altres malalties. No obstant això, en l'actualitat disposem d'alguns fàrmacs amb un ús simptomàtic específic en l'EM amb un nivell més alt d'evidència.

2. L'enfocament

L'ENFOCAMENT DE L'EM A PARTIR DE LA CLASSIFICACIÓ INTERNACIONAL DEL FUNCIONAMENT, LA DISCAPACITAT I LA SALUT (CIF)

El paradigma del concepte "salut" ha variat al llarg del temps i fruit de la reflexió desenvolupada en els darrers anys s'ha començat a reconèixer les limitacions del model biomecànic de la malaltia. En aquest sentit, la CIF (afavorida per l'Organització Mundial de la Salut) constitueix una eina a partir de la qual es pot abordar els problemes d'una patologia, en aquest cas l'EM, d'una manera holística.

La CIF integra tant el model biomecànic com el social de la discapacitat, classificant els estats de salut en un component Corporal (Funcions i Estructures), d'Activitats i Participació i de Factors Ambientals. Cadascun d'aquests components es poden subclassificar en diferents nivells, en funció de l'exactitud del problema que vulguis diagnosticar.

L'any 2008 es va establir en una conferència internacional celebrada al Centre de Rehabilitació de Valens (Suïssa) el conjunt bàsic de categories que serveixen per avaluar els pacients amb esclerosi múltiple d'una manera completa (1). En total es van seleccionar 138 categories, útils per a l'abordatge multidisciplinari, i 19 en la versió reduïda (pràctica per a l'ús individual o en grups reduïts). Aquesta versió reduïda s'ha inclòs en l'annex d'aquest capítol (2).

Cadascuna d'aquestes categories ha de ser avaluada d'una manera adequada, usant aquelles escales que millor la valorin. És molt important tenir en compte aquest concepte, ja que de vegades es pot caure en l'error d'utilitzar les escales d'ús més habitual a l'EM (com l'EDSS o la MSFC) per mesurar, per exemple, intervencions que vulguin modificar aspectes de els components d'activitat o participació per als que no són útils.

3. Aspectes generals de la rehabilitació en l'EM

El pacient hauria de ser avaluat pel metge rehabilitador després d'un brot que provoqui discapacitat i de manera periòdica en fases progressives, amb l'objecte d'establir les intervencions

que siguin necessàries en funció dels canvis en la discapacitat i de l'entorn del pacient.

Les principals estratègies que s'han de considerar són les següents:

a. El tractament rehabilitador ha d'estar basat en objectius reavaluables, per establir una planificació del mateix de la manera més adequada.
b. Prevenció del dèficit secundari (per exemple les contractures articulars secundàries a l'espasticitat).
c. Reeducació del pacient per mantenir o, si s'escau compensar una determinada funció minvada, amb l'objecte d'aconseguir el major grau d'autonomia possible.
d. Pautar les ajudes tècniques que es requereixen per mantenir el major grau de funcionalitat possible.
e. Educació del cuidador per al maneig del pacient en el cas que l'autonomia del mateix es vegi parcialment o totalment afectada.
f. Valoració de l'entorn social, arquitectònic i laboral del pacient, per tal d'establir, si és possible, canvis que puguin incrementar el seu grau d'activitat i participació.

ESCALES D'AVALUACIÓ

L'enfocament terapèutic de l'esclerosi múltiple ha de ser multidisciplinària (3,4,5,6*) (dirigit per un neuròleg expert en l'EM) i s'han d'establir les condicions perquè això es compleixi de manera efectiva. Hi ha una moderada evidència de que l'enfocament multifactorial de la rehabilitació es relaciona amb una millora en l'activitat i la participació dels malalts.** En aquest entorn, el tractament rehabilitador consisteix en la utilització de manera combinada i coordinada de les mesures mèdiques, socials, educatives i vocacionals perquè el malalt d'EM aconsegueixi el màxim nivell de funcionalitat, integració en la societat i qualitat de vida.

TERÀPIA OCUPACIONAL I ACTIVITATS BÀSIQUES DE LA VIDA DIÀRIA (ABVD)

Pel que fa a la teràpia ocupacional, tot i que encara no és possible avaluar la seva utilitat tenint en compte els estudis publicats, caldrà plantejar el seu ús en funció de cada cas per analogia a situacions de discapacitat i minusvalidesa deguts a altres malalties. S'hauria d'establir una especial atenció a la reeducació en les ABVD del malalt i cuidador (3,7).

4. Alteracions motores

TRACTAMENT REHABILITADOR

S'ha de tractar el dèficit motor mitjançant fisioteràpia (3). Al seu torn, alguns estudis mostren un grau d'evidència alt a favor del tractament amb exercicis en relació a la potenciació muscular, tolerància a l'esforç i la millora de les activitats motores (7).

D'altra banda, la fisioteràpia i les mobilitzacions poden tenir un paper en el maneig de l'espasticitat, encara que sempre integrats en un tractament global que inclogui els diversos fàrmacs que actuen sobre aquesta. Hi ha una lleu evidencia de l'efecte positiu de les tècniques de vibració de cos complet en la millora de l'espasticitat (8). Alguns estudis indiquen un efecte positiu de l'estimulació magnètica transcranial (EMT) en la reducció de l'espasticitat, encara que es requereixen més estudis que ho corroborin (9).

L'exercici físic podria tenir un efecte positiu sobre la fatiga, millora de la funcionalitat, força muscular, capacitat aeròbica i millora en la qualitat de vida (6,8) encara que el grau d'evidència d'aquesta conclusió encara no és alt. Pel que fa a l'atàxia, n hi ha molt poca evidència de l'eficàcia del tractament rehabilitador per a un millor maneig de la mateixa (3). Estudis recents semblen indicar que teràpies basades en exercicis d'estabilització lumbar, entrenament enfocat a tasques o el us del ballet orientat podrien millorar aspectes de l'atàxia i la inestabilitat en la malaltia (10,11).

Quan el pacient pateixi alteracions de la deambulació, hauria de valorar-se l'ús de les ortesis més adequades per facilitar-la, de manera concomitant a maneig farmacològic (fampridina). Si és el cas, s'haurà prescriure la cadira de rodes que correspongui a les necessitats del pacient que la requereixi per als desplaçaments en llargues distàncies o en qualsevol moment.

En els última anys hi ha un augment de la telerehabilitació

amb l'objectiu de millorar el dèficit motor dels malalts amb EM, encara que per ara l'evidencia de la seva eficàcia és menor que la publicada en el seu us per la rehabilitació dels aspectes cognitius. No obstant això, donada que serà una estratègia que s'incrementarà exponencialment en els propers anys, se requerirà de una millora en la unificació de protocols i criteris de recerca (6,8).Un altre estratègia que pot ser una alternativa a la rehabilitació "convencional" és la realitat virtual que pot incrementar la motivació i participació, encara que és necessita aprofundir en la creació de protocols efectius (12).

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE L'ESPASTICITAT (13)

Hi ha diversos fàrmacs disponibles pel tractament de l'espasticitat. Cal vigilar-ne els efectes secundaris (sedació, debilitat muscular, atàxia i confusió mental).

- **Baclofé**
  Dosi d'inici de 5 mg/8 hores i augmentar progressivament en funció de la resposta i dels possibles efectes secundaris, fins a 25 mg/8 hores. La dosi màxima és de 75-125 mg/dia repartit en 3 ó 4 tomes.

- **Tizanidina**
  La dosi inicial és de 2 mg/6-8 hores i augmentar paulatinament fins una dosi habitual de 12-24 mg/dia en 3 ó 4 tomes. La dosi màxima recomanada és de 36 mg/dia.

- **Tetrahidrocanabinol (THC) + cannabidiol**
  És l'únic fàrmac antiespàstic que ha demostrat la seva eficàcia en estudis específics en malalts amb EM (14,15). El THC actua sobre el sistema endocannabi- noide com agonista parcial dels receptors CB1 (efectes psicoactius) i CB2 (efectes antiespàstics) i el cannabidiol es antagonista CB1, contrarestant els efectes psicoactius del primer. Per tant no mostra accions psicòtropes i sí antiespàstiques de forma generalitzada.

  Es polvoritza a la mucosa oral, administrant-se entre 1 i 12 polvoritzacions/24h, separada cadascuna almenys 15 minuts de la prèvia. Els efectes adversos més freqüents son: mareig, fatiga, somnolència, nàusees, astènia i vertigen. El pacients candidats son aquells amb EM i espasticitat no focal en els que no s'observa millora o presentin mala tolerància al tractament amb baclofè o tizanidina. Cal avaluar la seva eficàcia després de 4 setmanes. Com que es recomanable un tractament esglaonat, si després de provar la associació entre els altres fàrmacs tampoc tenim resultats positius, podem afegir-lo a baclofé o tizanidina i tornar a revaluar l'eficàcia.

- Benzodiacepines a dosis baixes, pel seu efecte sedant: **Clonacepam** (2-8 mg/dia) i **Diazepam** (10-20 mg/dia).

- **Toxina botulínica** injectada en els músculs espàstics, d'utilitat en el tractament de la espasticitat focal.

- **Baclofè intratecal**, mitjançant una bomba subcutània amb un catèter intratecal col·locat en la zona lumbar. Està indicada en pacients amb espasticitat greu simètrica sense resposta als tractament previs.

- **Cirurgia de l'espasticitat**
  És un tractament invasiu i irreversible que es reserva com a darrera opció.

També cal tenir en compte evitar i tractar les causes que incrementen l'espasticitat (infeccions urinàries, dolor...).

FAMPRIDINA

Fampridina-LP és l'únic tractament autoritzat actualment específic per a millorar la marxa en persones adultes amb EM (16). Diferents assajos clínics han demostrat que l'ús de fampridina millora la velocitat de la marxa i símptomes associats a l'alteració de la mobilitat (fatiga, parestèsies, espasticitat, inestabilitat) associant-se a una milloria clínica de la capacitat de la marxa i un bon perfil de tolerabilitat (17-20).

El seu principi actiu es la 4 - aminopiridina d'alliberació perllongada, un inhibidor d'ampli espectre dels canals de K+ dependents de voltatge. En els axons desmielinitzats hi ha una exposició d'aquests canals de K+ a la membrana axonal que redueix o impedeix la conducció normals d'aquests potencials a través d'aquests axons. La fampridina-LP, pel seu mecanisme d'acció bloquejant aquests canals de K+, és capaç

d'augmentar la conducció dels potencials d'acció dels axons desmielinitzants (16). La formulació d'alliberació perllongada del fàrmac, fa que la seva farmacocinètica sigui lineal, amb una absorció completa en el tub digestiu, però més lenta i perllongada fent que la concentració plasmàtica màxima sigui menor i, per tant, aconseguint una reducció de l'aparició d'efectes adversos relacionats amb la dosi (20).

Indicació i maneig

La fampridina-LP està indicada per a millorar la marxa en pacients adults amb EM i discapacitat mesurada mitjançant l'escala EDSS entre 4 i 7. L'eficàcia del fàrmac és independent del tipus d'EM, del fàrmac immunomodulador específic amb què es tracti l'EM, de la duració de la malaltia i de les principals variables demogràfiques (21,22).

La dosi recomanada és d'un comprimit de 10 mg cada 12h i s'aconsella no prendre-la conjuntament amb els aliments. L'avaluació de la resposta al tractament s'ha de realitzar utilitzant la prova cronometrada de la marxa T25FW i del qüestionari MSWS-12, comparant els resultats en el moment basal amb els de després d'un període de tractament, que està actualment establert a les 2 setmanes (tot i que hi ha alguns pacients que poden presentar una millora significativa entre les 2 i 4 setmanes), i així poder realitzar de forma objectiva aquesta avaluació de la resposta. D'aquesta manera es pot considerar que un pacient respon al tractament quan millora en mínim un 20% a la prova T25FW i/o presenta una reducció de 4 punts a l'escala MSWS-12 (23,24). Si el pacient respon al tractament s'aconsella fer una revaluació com a mínim cada 6 mesos. Si en el seguiment s'objectiva una pèrdua d'eficàcia cal valorar que el pacient no presenti algun factor intercurrent (falta d'adherència al tractament, brots, progressió, infeccions o altres factors externs) que pugui associar-se a un empitjorament de la marxa. Si fos així, es recomana tractar el factor extern i, després d'un període de neteja del fàrmac de 2 setmanes, tornar a valorar de nou i de la mateixa manera si el pacient respon o no a la medicació.

Els assajos clínics han mostrat que entre el 34,8% i el 42,9% dels pacients tenen un benefici clínic; no obstant això, en la pràctica clínica i en els estudis fase IV que el percentatge de pacients que responen a la medicació sembla ser superior, millorant també altres aspectes com la fatiga i algunes variables de funció cognitiva.

Posteriorment a aquests estudis pivotals s'han publicat diferents estudis fase IV basats en la pràctica clínica amb fampridina-LP. En aquests estudis s'ha observat un efecte positiu del fàrmac en un percentatge significatiu de pacients que pot persistir més de 6 mesos (25).

Efectes adversos i seguretat

Tot i que el tractament amb fampridina –LP és en general ben tolerat, en els assajos clínics fase III(17,20) s'ha associat a més freqüència d'efectes adversos comparats amb placebo (15,22). El més comú és la infecció urinària (17,5%) seguit d'insomni (10%), cefalea (9,2%), mareig (8,3%), astènia (8,3%), nàusees (8,3%) i parestèsies (5%). A la majoria dels pacients aquests efectes adversos van ser lleus (32,5%) i moderats (44,2%), i en un 4,2% dels casos foren greus.

En el conjunt d'assajos clínics es va donar un cas de convulsió tant en el grup amb el fàrmac com en el grup placebo, i en les fases d'extensió d'aquests estudis, la taxa de crisis epilèptiques va ser similar a la de la població general amb EM (4,1/1000 pacients/any). No obstant això, el tractament amb L-fampridina està contraindicat en pacients amb història prèvia o actual de crisis epilèptiques.

En els diferents estudis no s'ha vist que el tractament estigui associat a alteracions cardíaques. En canvi, les alteracions de la funció renal s'han associat a increment d'efectes adversos i el tractament està contraindicat en pacients amb un aclariment de creatinina >80 ml/min. Els estudis observacionals fase IV mostren fins ara un perfil d'efectes adversos i tolerància similar als descrits en els assajos clínics inicials.

TREMOLOR

El tremolor sovint és resistent al tractament farmacològic. S'aconsella la fisioteràpia de cara a millorar l'estabilitat postural, valorar la necessitat d'ajudes tècniques, aconsellar estratègies per pal·liar el tremolor i maneig de l'estrès.

Hi ha diversos fàrmacs disponibles que no han demostrat

eficàcia més allà d'estudis amb pocs malalts o amb cases clínics :

- **Propanolol** a dosis de 40-160 mg/dia repartides en 1 a 3 dosis/dia.
- **Primidona** de 25 a 250 mg/dia, repartit en 2-3 tomes.
- **Clonacepam** inicialment a dosis de 1,5 mg/8 hores i augmentar segons la tolerància.
- **Ondansetron** iniciar 8 mg/dia fins a 8 mg/12 hores. En casos severs, es pot plantejar un tractament quirúrgic: talamotomia o estimulació talàmica.

5. Fatiga

No hi ha tractaments (farmacològics o no) en la actualitat que hagin demostrat amb un grau d'evidència indubtable en el maneig de la fatiga. La major evidència per ara recollida mostra el exercici aeròbic con la eina amb més utilitat per controlar aquest símptoma (6,8).

Tot i això caldrà donar pautes no farmacològiques destinades a conservar l'energia: fer descansos periòdics, planificació i fraccionament de les feines a realitzar, evitar ambients calorosos i humits,... A més, cal corregir els factors que accentuen la fatiga: alteracions del son, sobrepès, infeccions, depressió, malalties intercurrents, i efectes secundaris de fàrmacs (baclofè, carbamazepina, antidepressius tricíclics, diazepam i interferó) i escollir una correcta ortetització.

Els fàrmacs més utilitzats de manera empírica per la millora de la fatiga són:

- **Amantadina** a dosis de 100 mg-200 mg/dia
- **Modafinil** a dosis de 200-400 mg.

Aquests fàrmacs no se solen administrar per la tarda/vespre donat que poden produir insomni.

6. Dolor

No hi ha molts estudis aleatoritzats específics en el tractament del dolor en l'EM, la majoria de las vegades s'utilitzen tractaments de forma analògica a l'ús en el dolor associat a altres malalties.

Es classifica en:

1. Dolor neuropàtic o primari, causat per la inflamació o desmielinització del sistema nerviós central. Són típics la neuràlgia del trigemin i el Lhermitte. Es poden tractar amb:
   - **Carbamazepina**. Es recomana iniciar amb 200 mg/dia i augmentar progressivament fins a suprimir el dolor (habitualment 600 mg/dia repartit en 3 tomes). Posteriorment reduir gradualment fins arribar a la dosi mínima de manteniment.
   - **Gabapentina**. A dosis de 1200 mg/dia però es pot incrementar fins a un màxim de 3600 mg/dia en 3 dosis.
   - **Pregabalina** 150-600 mg/dia cada 8 ó 12 hores.
   - També es pot utilitzar lamotrigina o topiramato a dosis de 200 mg/dia.
   - L'opció quirúrgica, en la neuràlgia del trigemin, es pot contemplar en aquells casos refractaris.
2. Dolor secundari o osteomuscular. Es tracta amb antiinflamatoris, amb fisioterapia i ortesi.
   Per les disestèsies, també es pot utilitzar anti- depressius tricíclics (amitriptilina a dosis de 10-75 mg/nit) i inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina (venlafaxina i duloxetina).
   A més, els cannabinoides poden tenir un efecte en la reducció del dolor neuropàtic o associat a l'espasticitat.

Malgrat l'esquema prèviament presentat, cada vegada mostra més importància en la comprensió del dolor neuropàtic i crònic els mecanismes de sensibilització central i perifèrica, i per això molts dels estudis actual s'encaminen més en el us de tractaments no farmacològics. Així, s'està avaluant intervencions com l'exercici aquàtic o el ioga i més específicament tècniques de neuromodulació com l'estimulació elèctrica nerviosa transcutània (TENS) o l'estimulació transcranial no invasiva (EMT o l'estimulació transcranial per corrent directa, tDCS) (9).

7. Símptomes paroxístics

S'han d'evitar els desencadenants (calor, exercici, flexió del coll). Si precisen tractament farmacològic es poden utilitzar:

- Carbamazepina, iniciant dosis baixes de 200 mg/dia

en dues preses i augmentar progressivament fins aconseguir una resposta eficaç i tolerada.
- Oxcarbazepina a dosis de 600 a 900 mg/dia.
- Gabapentina a dosis de 900 a 3600 mg/dia.

8. Alteracions de la deglució, de la parla i del llenguatge

Potser és el camp amb menys estudis d'eficàcia, encara que per analogia a altres patologies s'ha de considerar la valoració i tractament logopèdic en els casos que es necessiti. En aquells pacients en els quals se sospiti alteracions de la deglució, risc d'aspiració o pateixin infeccions respiratòries de repetició, s'hauria de plantejar el realitzar un estudi mitjançant videofluoroscòpia per establir un diagnòstic precís poder establir les pautes més adequades (3,7).

9. Alteracions cognitives

En l'última dècada l'evidència de l'efecte positiu del tractament neuropsicològic s'ha vist reforçada en diversos estudis, encara que només podem parlar d'una evidència lleu (principalment en relació a la capacitat de memòria, memòria de treball i atenció) (26).

En aquest sentit es recomana considerar el tractament neuropsicològic en aquells casos amb demanda per part del pacient, sobretot quan el dèficit cognitiu estigui afectant la seva activitat funcional, social o laboral (3,4,26). Recentment s'han incorporat estudis amb eines telemàtiques per la rehabilitació cognitiva, amb una discreta evidència de la seva efectivitat en àmbits com fatiga o qualitat de vida (26).

Per altre banda, no hi ha cap tractament farmacològic que hagi tingut un efecte significatiu sobre la funció cognitiva en l'EM, però alguns estudis han mostrat una associació entre activitat física i funció cognitiva (27).

10. Alteracions psiquiàtriques

Els problemes psicològics i psiquiàtrics del pacient amb EM no s'hauria de menysvalorar i han de ser atesos de manera adequada.

En els trastorns de l'estat d'ànim, des del punt de vista farmacològic, s'aconsella utilitzar de primera elecció fàrmacs inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina, així com inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina. A més del tractament farmacològic, hi ha certa evidència en la intervenció psicològica en casos de depressió i ansietat, sota un enfocament cognitiu-conductual (28).

11. Afectació de la funció vesical i esfinteriana

Aquells pacients que presentin de manera freqüent o continuada alteracions urinàries haurien de ser valorats per un uròleg amb coneixements en Neurourologia. En molts dels casos es requereix el realitzar un estudi urodinàmic per realitzar un correcte diagnòstic urològic (7). L'ús de tècniques de neuromodulació sacra, o del nervi tibial posterior podria tenir un efecte en el control de la bufeta hiperactiva (9). D'altra banda, en casos d'incontinència es recomana el realitzar exercicis de sol pelvic (4,5).

Des del punt de vista farmacològic podem trobar-nos diferents situacions:

- **Bufeta espàstica**
  L'espasticitat del múscul detrusor impedeix el correcte emmagatzematge de l'orina donant lloc a incontinència. S'utilitzen fàrmacs anticolinèrgics per relaxar el múscul detrusor: Tolterodina 2 mg/12 hores o càpsules d'alliberació perllongada 4 mg/dia, Oxibutinina iniciant 5 mg al dia i augmentant fins a un màxim de 20 mg/dia, Solifenacina 5-10 mg/dia.

- **Síndrome de retenció urinària**
  Produït per manca de relaxació de l'esfínter de la bufeta o per manca de contracció del múscul detrusor. Es pot utilitzar un alfa-bloquejant com la Tamsulosina 0,4 mg/dia.

- **Síndrome mixta o disinèrgia del detrusor**
  Es caracteritza per la coexistència d'alteracions de la bufeta espàstica i de retenció. Haurien de ser avaluats per part de l'uròleg, ja que es podrien beneficiar de tractament amb toxina botulínica (i en els casos mes greus poder requerir de esfinterectomia).

També s'hauria de prestar atenció als problemes intestinals. Es recomana utilitzar supositoris de glicerina o microenemes . Si cal utilitzar laxants, són preferibles aquells que incrementen el bolus com la metilcel·lulosa o el plantago ovata o els osmòtics: la lactulosa i el lactitol.

Els pacients amb problemes de restrenyiment de més difícil control i aquells amb incontinència fecal haurien de ser avaluats de manera especialitzada.

12. Disfunció sexual

En l'home pot donar lloc a disfunció erèctil i/o d'ejaculació i en la dona sequedat vaginal, i en ambdós pot presentar-se com disminució de la libido, hipo o anorgàsmia. Cal considerar que diversos factores (neurològics, emocionals o farmacològics) influeixen en la sexualitat en pacients amb EM, per la qual cosa s'ha de considerar un enfocament multidisciplinar (29).

Des del punt de vista farmacològic s'utilitzen fàrmacs inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5 (vadernafil, sidernafil, tadalafil) en la disfunció erèctil. Si no és eficaç es pot plantejar l'ús de prostaglandina E1 injecció intracavernosa o intrauretral. Per la sequedat vaginal es recomanen lubricants d'us local amb estrògens a dosis baixes.

13. Conclusions

L'EM és una malaltia crònica, de semiologia variable, que pot afectar de manera directa o indirecta a diversos sistemes, per la qual cosa el seu maneig s'ha d'enfocar des d'un punt de vista multidisciplinari. Atenent a un sentit holístic en l'abordatge de la malaltia, no només s'han d'atendre aquells aspectes funcionals i estructurals, sinó també els factors d'activitat i participació, així com els ambientals. En l'ultima dècada s'ha incrementat els estudis per millorar l'evidència del tractament rehabilitador en l'EM, indicant la necessitat d'un abordatge multidisciplinar.

Hi ha una limitada evidència sobre l'eficàcia dels tractaments simptomàtics en l'EM (fampridina-LP i TCH + cannabidiol serien l'excepció), per tant el seu ús serà totalment individualitzat i s'haurà de tenir en compte la balança entre el benefici i el risc de cadascú.

Els pacients haurien de ser avaluats pel metge rehabilitador en funció del seu estadi clínic. Les diferents actuacions en l'àmbit rehabilitador s'haurien de realitzar en funció d'objectius explícits que hauria de ser reavaluats periòdicament.

Bibliografia

1. Kesselring J, Coenen M, Cieza A, Thompson A, Kostanjsek N, Stucki G. Developing the ICF Core Sets for multiple sclerosis to specify functioning. Mult Scler. 2008 Mar;14(2):252-4. Epub 2007 Nov 6.

2. http://www.icf-research-branch.org/icf-core-sets-projects-sp- 1641024398/neurological-conditions/development-of-icf-core -sets-for-multiple-sclerosis-ms

3. Castellano-del Castillo M.A., Lacasa-Andrade M.E., Hijós-Bitrián E., Mambrona-Girón L., Sebastiá-Vigatá E., Vázquez-Sasot A. Efectividad de la rehabilitación en la esclerosis múltiple. Rehabilitación 2014 January–March 2014;1: 46-53

4. Multiple Sclerosis. National Clinical Guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. The Royal College of physicians

5. Guía Clínica para al atención de personas con esclerosis múltiple. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. 2012.

6. Fary Khan, Bhasker Amatya. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. Arch Phys Med Rehabil 2017 Feb;98(2):353-367.

7. Terré-Boliart R, Orient-López F. Tratamiento rehabilitador en la esclerosis múltiple. Rev Neurol 2007; 44(7):426-431

8. Bhasker Amatya, Fary Khan, Mary Galea. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Review. Cochrane Database Syst Rev2019 Jan 14;1(1):CD012732

9. Hesham Abboud , Eddie Hill , Junaid Siddiqui , Alessandro Serra , Benjamin Walter. Neuromodulation in Multiple Sclerosis. Mult Scler 2017 Nov;23(13):1663-1676

10. Salcı Y, Fil A, Armutlu K, Yildiz FG, Kurne A, Aksoy S, Nurlu G, Karabudak R. Effects of Different Exercise Modalities on Ataxia in Multiple Sclerosis Patients: A Randomized Controlled Study. Disabil Rehabil. 2017 Dec;39(26):2626-2632.

11. Andrew M Scheidler , Dominique Kinnett-Hopkins, Yvonne C Learmonth , Robert Motl , Citlali López-Ortiz Targeted Ballet Program Mitigates Ataxia and Improves Balance in Females With Mild-To-Moderate Multiple Sclerosis. PLoS One. 2018 Oct 18;13(10):e0205382

12. Maggio MG, Russo M, Cuzzola MF, et al. Virtual reality in multiple sclerosis rehabilitation: A review on cognitive and motor outcomes. J Clin Neurosci. 2019;65:106-111.

13. Oreja-Guevara C, Montalban X, de Andrés C, et al. Documento de consenso sobre la espasticidad en pacientes con esclerosis multiple [Consensus document on spasticity in patients with multiple sclerosis. Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología]. Rev Neurol. 2013;57(8):359-373.

14. Collin C, Ehler E, Waberzinek 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. Neurol Res.2010;32(5):451-9.

15. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enricheddesign study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2011;18(9):1122-31.

16. Chwieduk CM, Keating GM. Dalfampridine Extended Release: In Multiple Sclerosis. CNS Drugs 2010;24(10):883-891.

17. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. Ann. Neurol. 2010;68(4):494-502.

18. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. Neurology 2008;71(15):1134-1141.

19. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. The Lancet 2009;373(9665):732–738.

20. Goodman AD, Cohen JA, Cross A, et al. Fampridine-SR in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Mult. Scler. 2007;13(3):357-368.

21. Gilbart J, Miller A, Perrin Ross A. Dalfampridine Extended Release Tablets—Clinical Need and Use. US Neurol. 2010;6(2):76-81.

22. Espejo C, Montalban X. Dalfampridine in multiple sclerosis: From symptomatic treatment to immunomodulation. Clin. Immunol. 2012;142(1):84-92.

23. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability The 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). Neurology 2003;60(1):31-36.

24. Coleman CI, Sobieraj DM, Marinucci LN. Minimally important clinical difference of the Timed 25-Foot Walk Test: results from a randomized controlled trial in patients with multiple sclerosis. Curr. Med. Res. Opin. 2012;28(1):49-56.

25. Kim ES. Fampridine Prolonged Release: A Review in Multiple Sclerosis Patients with Walking Disability. Drugs. 2017;77(14):1593-1602.

26. Messinis L, Papathanasopoulos P, Kosmidis MH, Nasios G, Kambanaros M. Neuropsychological Features of Multiple Sclerosis: Impact and Rehabilitation. Behav Neurol. 2018;2018:4831647.

27. Miller E, Morel A, Redlicka J, Miller I, Saluk J. Pharmacological and Non-pharmacological Therapies of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis. Curr Neuropharmacol. 2018;16(4):475-483.

28. Patten SB, Marrie RA, Carta MG. Depression in multiple sclerosis. Int Rev Psychiatry. 2017;29(5):463-472.

29. Delaney KE, Donovan J. Multiple sclerosis and sexual dysfunction: A need for further education and interdisciplinary care. NeuroRehabilitation. 2017;41(2):317-329.

15. Tractament de la primera brotada o síndrome clínica aïllada

Dra. Yolanda Blanco
Hospital Clínic. Barcelona

El terme síndrome clínica aïllada (SCA) s'aplica en la pràctica neurològica contemporània per descriure el primer episodi clínic en el qual el pacient té símptomes i signes, d'almenys 24 hores de durada, suggestius d'un procés desmielinitzant inflamatori del sistema nerviós central. Es tracta per tant d'un únic episodi d'instauració aguda o esdeveniment monofàsic (1).

Els criteris d'indicació de l'ús de fàrmacs immunomoduladors a la SCA pretenen identificar els pacients amb alt risc de desenvolupar un segon esdeveniment clínic o EM definida clínicament (EMDC). Això es defineix en la fitxa tècnica dels productes aprovats com ''pacients amb un únic esdeveniment desmielinitzant amb un procés inflamatori actiu, si és prou greu com per justificar el tractament amb corticosteroides intravenosos, si s'han exclòs diagnòstics alternatius i si resulten tenir un risc elevat per al desenvolupament d'EM definida clínicament''. Així la presencia d'una SCA no implica en si mateix la necessitat de tractament amb teràpies modificadores del curs de la malatia. Com més gran sigui el risc d'un segon esdeveniment clínic més gran serà el benefici que obtingui el pacient en ser tractat. Podem considerar pacients amb SCA d'alt risc de conversió a EMDC aquells que presenten 3 de 4 criteris Barkhof de diseminació a l'espai o almenys 9 lesions a la resonància cerebral. Altres criteris que també augmentarien el risc de conversió a EMDC serien la presencia de bandes oligloclonals d'IgM (lípido-específiques), i la presencia de lesions captans i no captans a la mateixa ressonància.

Els fàrmacs aprovats per l'Agència Espanyola del Medicament amb indicació a la SCA d'alt risc per EMDC són: Avonex®, Betaferon®, Rebif® i Copaxone®. Cinc assaigs clínics aleatoritzats (ACA) controlats amb placebo han demostrat l'eficàcia de l'interferó beta (IFN beta) i l'acetat de glatiràmer (AG) en el tractament de la SCA (taula 1) (2-6). Més recentment s'han publicat els resultats de teriflunomida i de cladribina a la SCA, si bé aquests fàrmacs han estat només aprovats per al seu ús en EM recurrent-remitent (7,8).

L'estudi CHAMPS va demostrar que l'IFN beta 1a 30 micrograms im/setmana reduïa de forma significativa la probabilitat acumulada de conversió a EMDC en comparació amb placebo (35% vs 50% a 3 anys, risc relatiu =0,56; IC 95%=0.38- 0,81; p=0,002) (2).

L'estudi ETOMS va mostrar un temps significativament més llarg fins a la conversió a EMDC en el grup de tractament amb INF beta 1a 22 micrograms/setmana que en el grup placebo (percentil 30: 569 dies en el grup IFN- beta y 252 dies en el grup placebo; HR= 0,65; IC 95%= 0,45-0,94; p=0,023) (3).

L'estudi BENEFIT també va mostrar un temps significativament més llarg fins a la conversió a EMDC en el grup de tractament amb INF beta 1b 250 micrograms sc 3 vegades/setmana que en el grup placebo (percentil 25: 618 dies en el grup IFN beta y 255 dies en el grup placebo; HR= 0,50; IC95%=0,36-0,70; p<0,0001) (4).

Més recentment l'estudi REFLEX comparà INF beta 1a 44 micrograms sc 3 vegades/setmana amb INF beta 1a 44 micrograms sc/setmana i amb placebo (5). Tant la dosi alta com la baixa van ser capaços de reduir la probabilitat acumulada de conversió a EMDC en comparació amb placebo [(dosis alta vs placebo: 20,6% vs 37,5%; HR= 0,48 (IC 95% = 0,31-0,73); p= 0,0004); (dosis baixa vs placebo: 21,6% vs 37,5%, HR= 0,53 (IC 95% =0,35-0,79); p=0,0023)]. No obstant això, la dosi alta no va mostrar diferències significatives en comparació a la dosi baixa.

Pel que fa a AG l'estudi preCISe mostrà que AG 20 mil·ligrams sc/diari allargava de manera significativa el temps fins a la conversió a EMDC en comparació amb placebo (percentil 25: 722 dies al grup placebo davant 336 dies al grup de tractament; HR= 0,55; 95% CI= 0,40-0,77; p=0,0005) (6).

Pel que fa a teriflunomida l'estudi TOPIC evidencià que teriflunomida 14 mil·ligrams/dia reduïa significativament el risc d'un segon esdeveniment clínic en comparació a placebo (HR = 0,57; IC 95% = 0,38-0,87; p = 0,009) (7). Així, a les 108 setmanes la probabilitat acumulada de conversió a EMDC va ser un 24% (IC 95% = 17,0-31,0) en el grup de teriflunomida 14 mg, i un 35,9% (IC 95% =27, 8-43,9) en el grup placebo (7).
A l'assaig clínic amb cladribina, L'ORACLE, es va evidenciar una reducció del risc del 67% per al temps de conversió a EMDC (HR= 0,33; IC95%= 0,21–0,51 per a la dosis acumulada de 3, 5mg/kg) (8).

Tanmateix, la revisió sistemàtica de Clerico et al va incloure 3 ACA amb IFN beta 1a i 1b comparat amb placebo en 1.160 pacients amb un únic episodi desmielinitzant i amb una RM positiva (estudi BENEFIT, estudi CHAMPS, estudi ETOMS) (9). Si bé els 3 estudis van utilitzar diferents dosis i tipus d'IFN beta, a l'any de tractament la proporció de pacients que van convertir a EMDC va ser significativament menor en els pacients tractats amb IFN beta que en els tractats amb placebo (OR= 0,53; IC 95%= 0,40-0,71; I(2) 0%) i aquest resultat es va mantener als 2 anys (2 ACA: estudi ETOMS, estudi BENEFIT, 768 pacients, OR= 0,52; IC 95% 0,38-0,70; I(2) 12%).

Pel que fa a les troballes en RM cerebral, en l'estudi CHAMPS es va observar una diferència significativa en el nombre de noves lesions o lesions que augmenten de volum en seqüències T2 als 12 mesos de tractament (275 pacients, 2,1 ± 3,3 al grup de tractament vs 4,0 ± 5,0 en el grup de placebo; p<0,001). També es van observar diferències significatives en el nombre acumulat de lesions que realcen amb gadolini als 12 mesos (271 pacients, 0,7 ± 2,0 en el grup de tractament vs 1,6 ± 3,8 en el grup de placebo, p = 0,02) i en el canvi en el volum de les lesions en T2 (p = 0,004) (2).

En l'estudi ETOMS es va observar una diferència significativa en el nombre de noves lesions o lesions que augmenten de volum en seqüències T2 als 24 mesos (290 pacients, p<0,001) i en el canvi en el volum de les lesions en T2 (114 pacients; p=0,002), però no es van observar diferències en les lesions que realcen amb gadolini (290 pacients; p = 0,809) als 24 mesos de tractament (3).

En l'estudi BENEFIT també es van observar diferències significatives en el nombre de lesions actives en seqüències T2 (definides com lesions noves, que augmenten de volum o lesions que realcen amb gadolini; 468 pacients, 3,7±8,2 en el grup de tractament vs 8,5±13,9 en el grup de placebo; p<0,0001), així com en el canvi en el volum de les lesions en seqüències T2 (468 pacients; p<0,05) (10).

En l'assaig preCISe el nombre de noves lesions en seqüències T2 es va reduir en un 58% (0,7 en el grup d'AG vs 1,8 en el grup de placebo) a favor del grup de tractament (222 pacients, RR 0,42; IC 95% 0,29-0,61; p < 0,0001) i el canvi de volum de les lesions en seqüències T2 va ser menor en el grup d'AG enfront del grup placebo (geometric mean ratio 0,75; IC 95% 0,64-0,87; p=0,0002). Els pacients en tractament amb AG van tenir una reducció significativa en el nombre de lesions que realcen amb gadolini en comparació amb placebo (222 pacients, 0,40; IC 95% 0,30-0,55; p < 0,0001) (6).

RESUM DE L'EVIDÈNCIA

En pacients amb un únic episodi desmielinitzant o SCA i una RM cerebral compatible amb EM, l'IFN beta en comparació amb placebo ha mostrat una proporció significativament menor de pacients que desenvolupen una EMDC, un temps fins a la conversió significativament més llarg i una probabilitat de conversió a EMDC menor. També s'han observat un nombre significativament menor de noves lesions o lesions que augmentaven de volum en seqüències T2, així com de lesions que realçaven amb gadolini. En pacients amb una SCA, l'AG disminueix el risc de conversió a EMDC, així com el nombre i canvi de volum de noves lesions en seqüències T2 i el nombre de lesions que realcen amb gadolini a la RM cerebral. Teriflunomida i cladribina també han demostrat un descens significatiu en la proporció de pacients que converteixen a una EMDC en comparació a placebo si bé la seva indicació resta per als casos d'EM remitent-recurrent.

Taula 1. Assajos clínics aleatoritzats i controlats amb placebo de tractament de la síndrome clínica aïllada

Assaig Clínic	Fàrmac	Criteris d'inclusió	Temps fins conversió a EMDC	Probabilitat acumulada de conversió a EMDC (tractament vs placebo)
(2) CHAMPS, Jacobs 2000	IFN beta 1a 30mcg i.m. setmanal N=383	- 18-50 anys edat - ≥ 2 lesions cerebrals en RM clínicament silents d'almenys 3mm de diàmetre i característiques de EM (almenys una periventricular u ovoidea)		A 2 anys: 21% vs 39% A 3 anys: 35% vs 50% Risc relatiu 0,56; IC95% 0,38 a 0,81; p= 0,002
(3) ETOMS, Comi 2001	IFN beta 1a 22mcg s.c. setmanal N=309	-18-40 anys edat - ≥ 4 lesions cerebrals en T2; o ≥ 3 lesions en T2, si almenys una és infratentorial o captant de contrast	Percentil 30: 569 dies en el grup IFN beta i 252 dies en el grup placebo (HR 0,65; IC95% 0,45 a 0,94; p=0,023)	A 2 anys: 34% vs 45%; p= 0,047
(4) BENEFIT, Kappos 2006	IFN beta 1b 250mcg s.c. a dies alterns N=468	-18-45 anys edat -EDSS 0-5.0 - ≥ 2 lesions cerebrals en T2 (d'almenys 3 mm, y almenys una ovoidea, periventricular, o infratentorial)	Percentil 25: 618 dies en el grup IFN beta i 255 dies en el grup placebo (HR 0,50; IC95% 0,36 a 0,70, p<0,0001)	A 2 anys: 28% vs 45%; p < 0,0001
(6) PreCISe, Comi 2009	AG, 20mg s.c. a diari N=481	-18-45 anys edat - ≥ 2 lesions cerebrals en T2 d'almenys 6 mm de diàmetre	Percentil 25: 336 dies en el grup AG i 722 dies en el grup placebo (HR 0,55; IC95% 0,40 a 0,77; p=0,0005)	A 2 anys: 24,7% vs 42,9%; p=0,0005
(5) REFLEX Comi 2012	INF beta 1a 44 mcg s.c. setmanal o 3 vegades a la setmana N=515	-18-50 anys edat - EDSS 0-5.0 - ≥ 2 lesions cerebrals silents de 3 mm o més en T2, almenys una ovoidea, periventricular o infratentorial		A 2 anys: . 3 vegades/s vs placebo: 20,6% vs 37,5%; HR 0·49 (IC95% 0,31 a 0,73); p= 0,0004 . setmanal vs placebo: 21,6% vs 37,5%; HR 0·53 (IC95% 0,35 a 0,79), p= 0,0023 . 3 vegades/s vs setmanal: 20,6% vs 21,6%; HR 0·90 (IC95% 0,56 a 1,43); n.s.
(7) TOPIC, Miller 2014	Teriflunomida 14 mg v.o. a diari N=614	-18-55 anys edat - ≥ 2 lesions cerebrals en T2 d'almenys 3 mm de diàmetre		A 108 setmanes vs placebo: 24% vs 35,9%; HR 0,574, IC95% 0,379 a 0,869; p=0,0087
(8) CLADRIBINA Leist T 2014	Cladribina 3,5mg/kg	- 18–55 anys edat - ≥ 2 lesions cerebrals en T2 d'almenys 3 mm de diàmetre - EDSS <5.0	Dosis 3,5mg/kg vs placebo: HR 0,33; IC95% 0,21–0,51; p<0,0001	A 2 anys cladribina 3,5mg/kg vs placebo: 14% vs 38%

EMDC: EM definida clínicament; SCA: síndrome clínica aïllada; INF: interferó; AG: acetat de glatiramer; T2: seqüències potenciades en T2 en RM cerebral; IC95%: interval de confiança del 95%; HR: hazard ratio.

Bibliografia

1. Miller DH1, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol 2012; 11: 157–69.

2. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. N Engl J Med 2000;343(13):898-904.

3. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, Hartung H, Seeldrayers P, Sørensen PS, Rovaris M, Martinelli V, Hommes OR. Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet 2001 ;357(9268):1576-82.

4. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalban X, Barkhof F, Bauer L, Jakobs P, Pohl C, Sandbrink R. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. Neurology 2006;67(7):1242-9.

5. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BM, Casset-Semanaz F, Hennessy B, Moraga MS, Rocak S, Stubinski B, Kappos L. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Neurol 2012 ;11(1):33-41.

6. Comi G, Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Bajenaru O, Carra A, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2009;374(9700):1503-11.

7. Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, Comi G, Freedman MS, Olsson TP, Bauer D, Benamor M, Truffinet P, O'Connor PW; TOPIC Study Group. Oral teriflunomide for patients with a fi rst clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014; 13: 977–86.

8. Leist TP, Comi G, Cree BA, Coyle PK, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS): a phase 3 randomised trial. Lancet Neurol 2014;13(3):257-67.

9. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice GPA, Tintore M, Durelli L. -Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD005278.

10. Barkhof F, Polman CH, Radue EW, Kappos L, Freedman MS, Edan G, et al. Magnetic resonance imaging effects of interferon beta-1b in the BENEFIT study: integrated 2-year results. Arch Neurol 2007;64(9):1292-8.

16. Tractament de l'Esclerosi Múltiple pediàtrica

Dra. Thaís Armangué (1,2) i Dra. Mar Tintoré (3)
(1) Unitat Neuroimmunologia Pediàtrica, Servei de Neurologia, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Esplugues de Llobregat, Barcelona.
(2) Programa de Neuroimmunologia, IDIBAPS-Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona.
(3) Centre d'esclerosi múltiple de Catalunya (CEMCAT), Hospital Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

1. Introducció

Tot i que l'esclerosis múltiple (EM) és una malaltia desmielinitzant inflamatòria crònica que afecta majoritàriament a adults joves, sobre un 5% dels pacients poden presentar els primers símptomes durant l'edat pediàtrica (1,2). L'EM pediàtrica suposa un repte diagnòstic i terapèutic donades a algunes característiques diferencials de la malaltia en aquestes edats així com per l'escassetat d'assajos clínics aleatoritzats que incloguin pacients menors de 18 anys. La majoria de pacients amb EM pediàtrica presenten un curs remitent-recurrent, sent excepcional l'EM progressiva primària i sempre cal descartar altres entitats davant d'aquesta sospita diagnòstica (2,3). Comparats amb els pacients amb un inici a l'edat adulta, els pacients que debuten a la infància o a l'adolescència presenten un índex més alt de brots durant els primers anys després del diagnòstic (4), tot i que tardaran de mitjana 10 anys més en desenvolupar un curs secundàriament progressiu, quan l'adquireixin ho faran sent 10 anys més joves que els pacients que inicien els símptomes a la tercera dècada (5). A més a més, tot i que durant l'edat pediàtrica no són freqüents les seqüeles motores ni la discapacitat residual, és comuna l'afectació cognitiva precoç en aquests pacients (6,7).

Per aquests motius, existeix un consens internacional sobre la necessitat del tractament precoç amb fàrmacs immunomoduladors dels pacients amb EM pediàtrica (8). Fins fa molt poc temps la falta d'assajos clínics amb fàrmacs modificadors de la malaltia en aquestes edats feia que les recomanacions es basessin en sèries retrospectives i estudis prospectius observacionals de nens i adolescents tractats amb fàrmacs immunomoduladors de primera línia amb bona tolerància i una resposta de prevenció de brots similar a l'observada en adult.

Recentment per instruccions de les agències europea i americana reguladores dels medicaments (EMA i FDA), que coincideixen amb la necessitat de la realització d'estudis d'eficàcia i seguretat dels nous medicaments per l'EM en l'edat pediàtrica, s'estan duent a terme estudis aleatoritzats amb els nous fàrmacs aprovats en adults en pacients menors de 18 anys (https://clinicaltrials.gov/).

En aquesta revisió es discutiran algunes particularitats del diagnòstic d'EM a l'edat pediàtrica, el maneig de les exacerbacions agudes així com el tractament immunomodulador crònic.

2. Particularitats en el diagnòstic de l'EM pediàtrica

Anteriorment, pel diagnòstic d'EM es requeria evidència clínica i/o radiològica d'esdeveniments repetits del sistema nerviós central d'etiologia inflamatòria separats en temps i en espai. Des del 2010 i amb la posterior revisió de 2017 dels criteris de McDonald (9), el diagnòstic d'EM és possible ja en un primer brot, si es compleixen uns criteris radiològics específics de disseminació en espai (DIS) i temps (DIT). A més, amb la revisió de criteris de McDonald de 2017, també s'afegí com a alternativa a DIT, la positivitat de les bandes oligoclonals (9).

Els criteris de McDonald 2017 també s'apliquen a l'edat pediàtrica per al diagnòstic d'EM, sempre i quan estiguem en un context d'una síndrome clínica característica d'EM, remarcant la no aplicabilitat d'aquests criteris en context d'encefalomielitis aguda disseminada (ADEM) o similar, és a dir en presència de lesions cerebrals difuses o en presència d'encefalopatia (9).

Inicialment però, seguint les recomanacions del grup d'estudi internacional sobre l'EM pediàtrica (IPMSSG), el diagnòstic d'EM en un primer brot no era possible en nens menors de 12 anys, requerint-se en aquestes edats l'aparició de noves lesions en una RM de control o d'un nou episodi clínic característic (10). Tot i que el grup IPMSSG no ha revistat els criteris diagnòstics a l'edat pediàtrica posterior a la revisió de McDonald 2017, aquests criteris han estat validats a l'edat pediàtrica, mostrant una alta sensibilitat i especificitat també en aquestes edats (11-13). Per aquest motiu les recomanacions internacionals actuals són de l'aplicació d'aquests criteris pel diagnòstic d'EM a l'edat pediàtrica també en un primer brot, inclús en menors de 12 anys, tot i que es recomana cautela a l'hora d'aplicar-los en aquesta franja d'edat donada a la raresa de l'EM i l'ampli diagnòstic diferencial (9).

Per això, per la confirmació del diagnòstic d'EM a l'edat pediàtrica i abans de plantejar-nos un tractament immunomodulador crònic és necessària l'exclusió d'algunes entitats que poden simular EM. Segons l'escenari clínic aquestes entitats poden incloure trastorns reumatològics (e.g. malaltia de Behçet, neurolupus, vasculitis), les infeccions del sistema nerviós central (SNC), malalties metabòliques i leucoencefalopaties no inflamatòries (14), així com més freqüentment, altres malalties desmielinitzants adquirides com els trastorns de l'espectre de la neuromielitis òptica (NMOSD) associats a anticossos contra aquaporina 4 (AQP4), o les síndromes associades a anticossos contra la glicoproteïna de la mielina dels oligodendròcits (MOG) (15). Aquestes últimes síndromes clíniques associades a anticossos contra MOG adquireixen una especial rellevància a l'edat pediàtrica doncs són la principal causa de malaltia desmielinitzant en aquestes edats, i es recomana actualment la determinació d'aquests anticossos en qualsevol primer episodi desmielinitzant a l'edat pediàtrica (16). Les síndromes associades a anticossos MOG són en la seva majoria monofàsics (e.g. ADEM), pel que no requeriran en general un tractament immunomodulador crònic. No obstant, fins un 20-30% de les síndromes associades a MOG també poden cursar de forma crònica/recurrent (e.g. ADEM multifàsic, ADEM seguit de neuritis òptica o ADEM-ON, NMOSD) precisant tractament de manteniment /17-19). Tot i que la presència d'anticossos MOG no exclou la possibilitat d'una EM, la seva presència és rara, pel que la identificació d'aquests anticossos en un primer episodi, sobretot a títols elevats en sèrum (≥1:1280 en assajos d'immunofluorescència basats en cèl·lules) anirà en contra el diagnòstic d'EM (20,21). En quant a la NMOSD associada a AQP4, tot i que és excepcional a l'edat pediàtrica (22), també és important descartar aquesta entitat abans d'iniciar un tractament immunomodulador crònic doncs s'ha descrit que el tractament amb inferferó/natalizumab en aquests pacients no només no és efectiu sinó que pot exacerbar la malaltia (23), i en canvi es pot beneficiar de tractaments específics (24-26). A més, a l'edat pediàtrica algunes formes de NMOSD poden presentar lesions centrals en la RM cerebral simulant EM o ADEM (22,27,28). Caldrà sospitar aquesta entitat quan trobem lesions extenses medul·lars o del nervi òptic o en localitzacions en zones riques en AQP4 com les zones periventriculars del III i del IV ventricle, la substància gris periaqueductal i parahipocampal (29).

3. Tractament de l'EM a l'edat pediàtrica

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE LES EXACERBACIONS

Les recomanacions del tractament de les exacerbacions de l'EM pediàtrica es basen en l'àmplia experiència d'aquests fàrmacs en EM en adults doncs, hi ha pocs estudis en població pediàtrica. El tractament està indicat quan l'exacerbació associa a símptomes que causen una disfunció moderada o rellevant.

S'ha demostrat que el tractament amb corticosteroids en adults disminueix la durada dels símptomes associats a l'exacerbació i disminueix el nombre de lesions captants en la RM (30). Tot i que no hi ha estudis en edat pediàtrica són el tractament estàndard de primera línia també en aquestes edats, i el fàrmac més usat és la metilprednisolona endovenosa (EV) durant 3 – 5 dies (dosis: 30mg/k/dia, màxim 1000mg/dia) (15). Alguns estudis preliminars en adults apunten que el tractament amb altes dosis de corticoides orals podria ser igual d'efectiu que el tractament endovenós (31). El tractament de curta durada amb corticoides és en general ben tolerat, sent els efectes més freqüents el canvi de caràcter (irritabilitat, insomni) i les molèsties gastrointestinals. Tot i així, el tractament crònic o freqüent amb aquest fàrmac així

com la hipersensibilitat en alguns pacients pot tenir efectes greus i rellevants a l'edat pediàtrica, i associar complicacions com necrosi vascular, l'osteoporosi, l'impacte en el creixement, l'edema, i l'obesitat. Per aquest motiu si la recuperació del nen és completa posterior als bolus endovenosos no és necessària una pauta oral posterior, i en cas de recuperació parcial es recomana una pauta descendent amb una única dosi diària matutina o a dies alterns, i el més curta possible o valorar altres tractaments com el recanvi plasmàtic.

Com s'ha comentat, en pacients amb resposta parcial a corticosteroids el tractament amb recanvi plasmàtic (5-7 recanvis en 2 setmanes) pot ser efectius, sobretot en context d'episodis greus, com els que afecten al tronc o la mèdul.la espinal (32-34). Un inici precoç de tractament amb recanvi plasmàtic també s'ha associat amb milloria del pronòstic (33,35). Les complicacions associades a aquesta tècnica inclouen complicacions associades al catèter central i la depleció de factors de coagulació i electròlits (36).

Tot i que les gammaglobulines endovenoses (dosis 1-2g/k, repartit en 2-5 dies) poden ser efectives en el tractament agut d'episodis desmielinitzants en l'edat pediàtrica com els mediats per anticossos contra MOG o AQP4 (15,17,22), la seva eficàcia en EM és més discutida, preferint-se el tractament amb recanvi plasmàtic en els pacients que no responen a corticoides.

TERÀPIES MODIFICADORES DEL CURS DE LA MALALTIA O IMMUNOMODULADORES CRÒNIQUES

Tot i que tradicionalment s'han classificat els fàrmacs modificadors de la malaltia com fàrmacs de primera o de segona línia, en relació a l'actitud terapèutica convencional "en escalada" (de menor a major efectivitat en funció de la resposta del pacient), recentment hi ha la discussió sobre si una teràpia d'inducció o d'alta eficàcia des de l'inici de la malaltia pot portar a un millor pronòstic a llarg termini. Aquest debat es dóna tant en població adulta com en població pediàtrica (37,38). En l'edat pediàtrica és d'especial rellevància doncs els nens solen presentar una malaltia molt activa des de l'inici, i tenen un major nombre d'anys per endavant per presentar potencials brots de la malaltia, i també un major nombre d'anys per endavant en seguir un tractament immunosupressor en cas d'iniciar-se precoçment. Actualment una actitud habitual és la d'una teràpia inicialment d'alta eficàcia en pacients amb malaltia molt activa, així com una actitud més convencional en escalada en pacients amb menys activitat.

L'edat d'inici del tractament també és important, un estudi del registre danès d'EM va comparar pacients amb EM de debut pediàtric que van iniciar tractament (76% van iniciar interferon beta) als 2 anys del debut de la malaltia (n=140) o posteriorment (n=151), observant que iniciar el tractament modificador de la malaltia de forma tardana tenia un increment 2.5 vegades en el risc d'adquirir una discapacitat amb puntuacions a l'escala Expanded Disability Status Scale Score (EDSS) ≥4 que els pacients que iniciaven el tractament de forma temprana (39).

També cal tenir en compte els possibles problemes d'adherència en aquestes edats, on el problema s'accentua a l'adolescència. Estudis han vist que fins un 37-47% de pacients (la majoria eren tractats amb fàrmacs injectables), s'havien autovalorat com "no complidors" (no prenent la medicació >20% en el mes previ) (40).

Teràpies "convencionals de primera línia" o injectables

Tot i que no hi ha assajos clínics aleatoritzats en EM pediàtrica en aquests fàrmacs, hi ha nombrosos estudis retrospectius que han avaluat l'ús fora de fitxa tècnica de l'interferó i l'acetat de glatiràmer en pacients pediàtrics amb EM, mostrant una acceptable tolerància, sense efectes secundaris greus i una efectivitat similar a la reportada en adults.

Acetat de glatiràmer: composat per una barreja de polipèptids sintètics de 4 aminoàcids (L-alanina, L-àcid glutàmic, L-lisina i L-tirosina), similars a la proteïna bàsica de la mielina. Es creu que actua modulant el funcionament de les cèl·lules presentadores d'antígens i l'efecte de la secreció de citocines per part dels limfòcits T CD4+ (41). Estudis retrospectius en nens amb EM han mostrat una bona tolerància i una resposta similar a la reportada en adults (42,43). La dosis estàndard és 40mg 3 vegades a la setmana. Els efectes secundaris més freqüents són les reaccions locals en el lloc d'injecció (dolor, eritema, edema) pel que és necessari rotar la zona d'injecció.

També són freqüents les reaccions post-injecció immediates (ansietat, dispnea, rubefacció, palpitacions) que solen resoldre's sense intervenció en pocs minuts.

Interferó beta: Actua com immunomodulador amb diferents mecanismes incloent la inhibició de les cèl·lules T autoreactives, augmentant la producció de citocines anti-inflamatòries, reduint les citocines proinflamatòries, i disminuint la migració dels leucòcits al sistema nerviós central. En els últims 20 anys estudis observacionals han avaluat l'eficàcia i la tolerabilitat de pacients pediàtrics amb EM tractats amb aquests fàrmacs i els resultats són paral·lels als reportats en adults (43,44). L'estudi open label observacional BETAPEDIATRIC, amb 67 pacients amb EM pediàtrica (mitjana de duració de la malaltia a l'inici del tractament d'11 mesos), mostrà una reducció de la taxa anualitzada de brots de 2.4 (pretractament) a 1.6 amb la teràpia. Tot i així un 49% dels pacients van continuar tenint brots, un 66% va presentar noves lesions T2, i un 49% noves lesions captants de gadolini (45). Les dosis emprades per l'interferó beta 1a són de 22mcg o 44mcg per via subcutània, 3 vegades a la setmana, o de 30mcg via intramuscular 1 cop la setmana. Per l'interferó beta 1b la dosi estàndard emprada és de 0,25mg via subcutània a dies alterns. Els efectes més freqüents en totes les presentacions són els símptomes pseudo-gripals (miàlgia, fatiga, cefalea, febre) el dia de la injecció, que poden ser minimitzats mitjançant l'administració d'antipirètics el mateix dia, i un increment gradual de la dosi durant les primeres 4-6 setmanes. Es pot observar un augment de les transaminases i efectes de supressió medul·lar (principalment linfopènia), però sol ser transitori i asimptomàtic. Altres efectes mes discutits poden ser empitjorament de símptomes depressius, i desenvolupament d'altres malalties autoimmunes (trombocitopènia idiopàtica i hiper/hipo tiroïdisme). Es recomanen controls analítics trimestrals durant els primers 6 mesos i posteriorment cada 6 mesos.

Tot i així, s'ha reportat una alta taxa de discontinuació dels tractaments injectables en pacients pediàtrics amb EM, amb un rang entre el 25-64% segons els estudis (46).

A més, un estudi recent retrospectiu de 741 nens amb EM va demostrar una clara superioritat de les noves teràpies (orals i endovenoses) respecte l'interferó i l'acetat de glatiràmer en el control de la malaltia, tenint les noves teràpies una menor taxa anualitzada de brot (rate ratio 0.45, 95% CI0.29-0.70, p<0,001; rate difference = 0.27, 95% CI = 0.14–0.40, p = 0.004), i menor nombre de noves lesions T2 (HR 0·51, 0,36-0,72), i de lesions captants de gadolini (HR 0,38, 0,23-0,63) (47).

Fàrmacs orals emergents

Actualment hi ha 5 fàrmacs orals aprovats en adults per EM: fingolimod, dimetil-fumarat, teriflunomida, cladribina i siponimod (48); i actualment s'estan realitzant estudis aleatoritzats en pacients pediàtrics amb EM amb la teriflunomida, el dimetil fumarat i el fingolimod, sent aquest últim l'únic que ha completat estudi un aleatoritzat de fase III (veure a sota) i ha estat aprovat per les entitats reguladores a l'edat pediàtrica (https://clinicaltrials.gov/).

Tot i que l'administració oral d'aquestes medicacions fa preveure a priori que puguin ser fàrmacs molt atractius pels pacients pediàtrics, és important monitoritzar la seva seguretat doncs el seu perfil d'efectes secundaris no és tan conegut com el dels fàrmacs convencionals en aquestes edats.

- **Teriflunomida**

  Inhibeix la síntesis de pirimidines causant disrupció de les cèl.lules T presentadores d'antigen i de la divisió de les cèl.lules T. L'eficàcia de teriflunamida en adults és similar a la dels interferons (49), i menor que la del fingolimod o del dimetil-fumarat (50). TERIKIDS (NCT02201108; https://clinicaltrials.gov/), un estudi fase 3, controlat amb placebo amb Teriflunomida amb 152 pacients pediàtrics amb EM s'ha completat recentment i els resultats estan en espera de publicació. Dades preliminars presentades a la darrera reunió del IPMSSG han mostrat que s'observa una tendència a major temps a presentar una recidiva clínica confirmada en pacients que van rebre teriflunomida versus placebo, tot i que sense arribar a la significació estadística (placebo versus teriflunomida, 39.1 vs 75.3 setmanes, HR (95%CI) 0.66 (0.39-1.1), p=0.29), però sí demostrant un major temps fins a presentar un brot o nova activitat radiològica (placebo versus teriflunomida, 37 vs 72.1 setmanes, HR (95%CI) 0.57 (0.37-0.87), p=0.04).

  No hi va haver increment dels efectes secundaris en el

grup tractat a l'assaig de TERIKIDS en comparació amb el grup placebo, tot i que efectes secundaris importants a considerar en aquest fàrmac són l'hepatoxicitat greu, i el risc de teratogènesis.

- **Dimetil fumarat (BG00012)**

  Activa la via del factor 2 de transcripció nuclear, postulant-se que podria tenir efectes antiinflamatoris, però el mecanisme específic d'acció en l'EM és desconegut. Un estudi open label fase 2 amb 22 pacients amb EM pediàtrica de 6 mesos de duració amb dimetil fumarat (120mg 2 cops al dia durant 7 dies; posteriorment 240mg 2 cops al dia) centrat en la farmacocinètica es va completar al 2016 (51). Els paràmetres farmacocinètics van ser consistents amb les troballes en adults, i els efectes adversos més freqüents també foren similars als reportats en adults (molèsties gastrointestinals, i rubefacció) (51). En aquest estudi també es comparaven les lesions incidents híperintenses T2 durant un període basal de 8 setmanes amb el final del període de tractament, mostrant una reducció significativa de la incidència de noves lesions en T2 (p = 0,009) (51). En un estudi retrospectiu amb 13 nens amb EM (mitjana 13 anys) en tractament amb dimetil fumarat com a primera o segona línia, va mostrar estabilització o millora de les recaigudes i del EDSS en tots els nens, excepte en 1; amb efectes secundaris coherents amb la literatura en adults, tot i que hi va haver una taxa d'interrupció del fàrmac (23%) major que en els assaigs en població major de 18 anys (12-16%) (52).

  De la mateixa manera que amb fingolimod, hi ha hagut casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) en pacients tractats amb dimetil-fumarat (adults), i recentment hi ha hagut una nota informativa sobre aquesta qüestió, per part de l'Agència espanyola de medicaments i productes sanitaris (AEMPS)(6 de novembre de 2020, MUH (FV), 14/2020), donat que s'han identificat casos de LMP en pacients tractats amb dimetil fumarat i linfopènia lleu, actualitzant-se les recomanacions de prevenció d'aquest risc. Les noves recomanacions inclouen noves pautes en quant al recompte de limfòcits (controls cada 3 mesos), o la suspensió de tractament (si linfopènia severa <0.5x109/L i persistent durant més de 6 mesos); així com valorar el risc-benefici en pacients amb linfopènia moderada (0.5-0.8 x109/L), i en tots els pacients amb linfopènia valorar altres factors de risc addicionals com la duració del tractament, tractaments immunosupressors previs, i la reducció de limfòcits CD4+ i CD8+. També contraindica l'ús de dimetil fumarat en el cas de sospita o confirmació de LMP.

  Actualment s'està duent a terme l'estudi fase 3 CONNECT, open label, aleatoritzat de dimetil fumarat enfront a comparador actiu (interferó beta1a) en 142 pacients amb EM pediàtrica entre 10-17 anys (NCT02283853; https://clinicaltrials.gov/).

- **Fingolimod**

  És un fàrmac oral, anàleg estructural de l'esfingosina natural, i el seu mecanisme d'acció es basa en retenir els limfòcits T a l'interior dels ganglis limfàtics, reduint d'aquesta manera significativament el nombre de limfòcits T autoreactius, evitant que s'introdueixin al SNC. Aquest mecanisme d'acció és reversible ja que, després de la suspensió del medicament, els nivells limfocitaris es recuperen progressivament fins arribar a valors normals en uns 45 dies (53). Cal destacar que fingolimod no afecta els limfòcits T efectors de memòria perifèrics (54).

  És el primer fàrmac que ha completat satisfactòriament un fase III doble cec, controlat i aleatoritzat contra un tractament actiu (interferó beta 1a) a l'edat pediàtrica (n=215, estudi PARADIGMS) (55), sent aprovat com a segona línia o per malaltia activa també a l'edat pediàtrica. En aquest estudi es va demostrar clara superioritat de fingolimod (0.5mg diari; 0.25mg diari per pacients <40 kg) enfront interferó beta 1a, reduint la taxa de recidiva (0.12 vs 0.67, p<0.001), i d'activitat radiològica (acumulació de lesions en RM cerebral 4.39 vs 9.27, p<0.001) (55,56). Tot i així actualment s'està ampliant la inclusió de pacients més joves (<12 anys) en l'estudi d'extensió donada l'escassa data en aquestes edats. Tot i que en general és un fàrmac ben tolerat amb baixos percentatges d'interrupció, cal tenir en compte alguns aspectes previs a l'inici i durant el tractament. Donat

que l'efecte secundari més freqüent és la bradicàrdia, que es produeix després de la primera dosi del medicament, s'haurà d'efectuar un electrocardiograma (ECG) predosi i posteriorment a les 6 hores, mantenint una monitorització cardíaca les primeres 6 hores. Aquest procediment s'haurà de repetir en cas d'interrupció del fàrmac de més de 2 setmanes. Davant del risc d'edema macular es recomana avaluació oftalmològica del fons d'ull als 3 mesos d'inici del fàrmac. També és important l'actualització prèvia del calendari vacunal i comprovació de serologia positiva a virus varicel·la zòster (VVZ) doncs s'han reportat casos d'infecció per VVZ greu en adults (57). Finalment la limfopènia que provoca és intrínseca al mecanisme d'acció del fàrmac, i sol ser habitual sobre una reducció aproximada del 70% del nombre de linfòcits (55), que es recupera completament a les 4-6 setmanes de la interrupció del fàrmac. Tot i així si la limfopènia és inferior a 200 limfòcits/mm3 es recomana la suspensió del fàrmac. De cara a la suspensió del medicament al igual que en altres fàrmacs immunomoduladors de segona línia caldrà tenir en compte el risc de rebrot i la necessitat d'iniciar un altre tractament de segona línia (a les 4 o 6 setmanes de la retirada) per evitar la reactivació de la malaltia. Una petita proporció de pacients (5.6%) que rebien fingolimod durant l'assaig clínic PARADIGMS van presentar crisis epilèptiques pel que és un fet que s'ha de veure en un futur amb més pacients tractats si cal tenir algun tipus de precaució.

Recentment a més, hi ha hagut una nota informativa per part de l'AEMPS (6 de novembre de 2020, MUH (FV), 15/2020), donat a que s'han identificat casos de dany hepàtic, inclosos casos greus que van requerir transplantament, en pacients amb EM (adults) tractats amb fingolimod. Es recomana realitzar proves de funció hepàtica incloent determinació de bilirubina sèrica, prèvies al tractament i als mesos 1, 3, 6, 9 i 12 de tractament; i a partir d'aleshores de forma periòdica i fins transcorreguts 2 mesos després de la seva retirada.

Fàrmacs endovenosos

- **Natalizumab**

  Anticòs monoclonal dirigit contra la unitat alfa 4 de les integrines alfa4beta1 i alfa4beta7. Aquestes molècules són expressades a la superfície dels limfòcits permetent la seva adhesió a l'endoteli vascular i la transmigració al SNC, pel que el fàrmac impediria l'entrada dels limfòcits al SNC. El natalizumab ha demostrat en adults ser un fàrmac molt efectiu en l'EM remitent-recurrent, amb una disminució dels brots fins al 70% comparat amb placebo. Des de la seva aprovació en adults hi ha hagut diversos estudis open label i estudis retrospectius que avaluen la seguretat i l'eficàcia de natalizumab a pacients amb EM pediàtrica, proporcionant evidència grau IV sobre l'ús de natalizumab en aquests pacients (58-62).

  L'estudi més gran inclogué 55 pacients amb EM pediàtrica activa que van rebre una mediana de 26 infusions. En aquest estudi, alguns pacients havien presentat fracàs a altres tractaments (injectables) però en d'altres no havien rebut tractaments previs. La majoria de pacients presentaren una reducció de les puntuacions de discapacitat a l'escala EDSS, i una disminució molt important de l'activitat clínica i radiològica (60). Un estudi més recent en 20 pacients amb EM pediàtrica naïfs (edat mitjana de 13,8 anys) van ser tractats amb natalizumab durant almenys 24 mesos (mitjana d'infusions 42). Al finalitzar del període 16 (80%) pacients presentaven absència d'evidència d'activitat de malaltia (NEDA 3 plus), és a dir, cap recaiguda, cap progressió de la malaltia (puntuació EDSS), cap activitat radiològica i cap disminució cognitiva. Dos pacients presentaren activitat radiològica, i els altres dos van presentar lleu disminució de la cognició. Sense observar cap esdeveniment advers important.

  La dosi emprada habitual de natalizumab és de 3-5mg/k (màxim 300mg per dosis) EV mensual (37), tot i que hi ha règims provats en adults amb intervals de fins a 8 setmanes sense disminuir l'eficàcia (63). Un assaig recent open label estudiant la farmacodinàmia i farmacocinètica de natalizumab (300mg EV cada 4 setmanes) en 13 pacients amb EM pediàtrica (edat mitjana 16 anys, rang 11-17 anys), mostrà que el perfil farmacocinètic, la saturació de a4-integrin, recompte limfocitari i seguretat eren comparables amb aquells reportats en adults (64).
  Els efectes secundaris més freqüents són les reaccions d'hipersensibilitat, la cefalea, alteracions hematològiques menors (leucocitosis, anèmia). Tot i així l'ús de

natalizumab està associat a efectes potencialment greus, principalment el risc de PML, tot i que no s'ha reportat cap cas fins el moment en població pediàtrica amb EM (65). Donat que la PML és una infecció oportunista relacionada amb el virus JC i que el seu risc és més elevat en pacients que han rebut immunosupressió prèvia, es recomana l'avaluació individualitzada i constant del risc d'aquesta complicació quan es considera el tractament amb natalizumab. Tot i que inicialment s'havia reportat una baixa seroprevalença del virus JC en pacients pediàtrics sans (21%) (66), un estudi en pacients amb EM pediàtrica reportà que fins la meitat dels pacients havien estat exposats al virus als 6 mesos del diagnòstic d'EM, calculant una seroconversió anual de 4.37% en pacients que inicialment eren seronegatius (67). Per aquest motiu es recomana la re-determinació dels anticossos contra JC en pacients seronegatius o en títols baixos de JC (<1,5) en tractament amb natalizumab cada 6 mesos per re-avaluar el risc d'aquesta complicació. Cal plantejar-se la supressió del tractament si es considera que els riscos d'aquesta complicació superen els beneficis i discutir-ho amb el pacient i la família, sobretot en pacients amb una durada de tractament superior a 2 anys, antecedents d'immunosupressió prèvia, i/o amb títols alts de JC (>1,5). En quant a la vigilància per RM d'aquesta complicació, es proposa un control anual pels pacients seronegatius o amb una durada de tractament amb natalizumab inferior a 2 anys. En els pacients seropositius amb una durada de tractament superior a 2 anys, es recomana un control per RM cranial freqüent, cada 3 mesos si els títols serològics per JC són elevats, i cada 6 mesos si són baixos. Davant la sospita clínica o radiològica d'aquesta complicació cal realitzar un estudi en LCR per PCR contra JC per confirmar el diagnòstic. En cas de confirmació diagnòstica o alta sospita de PML cal retirar el tractament amb natalizumab i realitzar recanvi plasmàtic per eliminar el fàrmac existent.

- **Fàrmacs anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab)**
  L'ocrelizumab (anticòs humanitzat contra la molècula CD20 dels limfòcits B), ha demostrat alta eficàcia reduint activitat tan clínica com radiològica en adults en el tractament de l'EMRR (68), i moderada en formes progressives (reduint la progressió de la discapacitat) (69), aprovant-se per al tractament de l'EM en pacients majors de 18 anys. L'aprovació es va basar en dos assajos fase III (OPERA I i OPERA II) amb comparador actiu (interferó), i amb comparació amb placebo en pacients en formes progressives (ORATORIO). En aquests estudis es van notificar reaccions a la infusió, lleuger augment del risc d'infecció, i del risc de neoplàsies. Actualment s'esperen resultats d'un estudi fase 2 per adequar la dosis en població pediàtrica (OPERETTA).

  El rituximab és un anticòs monoclonal quimèric contra CD20, efectiva en les malalties mediades per anticossos incloent la NMOSD (15-17). Tot i que no és un fàrmac aprovat per la FDA o la EMA en el tractament de l'EM, un assaig clínic fase 2 en adults mostrà que podria reduir la freqüència de brots fins al 50% enfront a placebo (20% vs 40% a les 48 setmanes de tractament) (79). Estudis retrospectius en població pediàtrica amb EM i altres malalties autoimmunes suggereixen que el rituximab també és efectiu i és ben tolerat en aquestes edats (71-73). La dosi habitual és de 2 dosis de 500-750 mg/m2/dosis (màxim 1000mg) amb un interval de 2 setmanes, i es pot readministrar una dosi única quan s'observa una reconstitució de les cèl·lules B CD19+/CD20+, o cada 6 mesos. El rituximab és en general ben tolerat però es pot associar a reaccions d'infusió pel que es recomana la premedicació amb glucocorticoids, paracetamol i difenhidramina. Efectes potencialment greus són la reactivació fulminant de la infecció per hepatitis B, i el potencial risc de PML (65). Aquesta última complicació s'ha descrit fins el moment únicament en pacients amb història prèvia de tractament immunosupressor en pacients amb neoplàsies hematològiques o altres trastorns autoimmunes. També cal tenir en compte que el rituximab, i més en forma d'administracions repetides, pot provocar hipogammaglobulinèmia crònica (disminució d'un o més subtipus d'immunoglobulines G, A, M), i que aquest efecte s'ha vist que és més freqüent en malalties neuroimmunològiques pediàtriques que no en altres malalties immunològiques no neurològiques (74).

  És important monitoritzar els nivells d'immunogammaglobulines sèriques a l'edat pediàtrica en pacients que reben fàrmacs anti-CD20, així com

valorar la possibilitat de tractament substitutiu en cas d'hipogammaglobulinèmia tipus G severa, y/o d'infecció greu o recurrent (65,73,74).

- **Alemtuzumab (anticòs humanitzat contra CD52)**
  Produeix quan la depleció dels limfòcits circulants incloent limfòcits T, cèl·lules B, cèl·lules natural killer, monòcits i cèl·lules dendrítiques. A la recuperació dels limfòcits es pressuposa un canvi cap a cèl·lules T helper 2 i reducció de les citoquines proinflamatòries. Va ser aprovat al 2014 pel tractament de l'EMRR en adults mostrant-se superior a comparador actiu (interferó) (75). S'ha associat a efectes secundaris importants com autoimmunitat secundària (tiroïditis, trombocitopènia, linfohistiocitosis hemofagocítica). Un estudi de 5 casos pediàtrics amb EM que reberen natalizumab seguit d'alemtuzumab no mostrà efectes secundaris greus (76). Tot i així, hi havia en marxa un estudi open label per valorar la seguretat en aquestes edats (LemKids) però que actualment ha aturat el reclutament. Donat al perfil de seguretat poc avantatjós no es considera en general un tractament d'elecció en aquestes edats (15).

Altres tractaments

Trasplantament de medul·la òssia: El trasplantament autòleg de medul.la òssia (aHSCT) en adults amb EM ha demostrat una reducció dramàtica de la taxa de recaiguda, tot i que la potencial toxicitat del règim de condicionament ha limitat un ús generalitzat. La Societat Europea de Trasplantament va revisar 21 pacients pediàtrics amb EM amb aHSCT en diferents centres del seu registre (77). El procediment va ser generalment ben tolerat i només es van registrar dos casos de toxicitat greu relacionada amb el trasplantament. No hi va haver cap mortalitat relacionada, tot i que un pacient va necessitar cures intensives. Després d'una mitjana de 2.8 anys, només dos van experimentar recaigudes clíniques i un tenia activitat nova radiològica.

RECOMANACIONS GENERALS

Per millorar la qualitat de vida dels pacients amb EM pediàtrica a més dels fàrmacs immunosupressors també són importants les intervencions no farmacològiques. Alguns estudis han relacionat l'exposició tabàquica en la infància i l'obesitat infantil amb un increment del risc d'EM (78-80).

És important recomanar un estil de vida saludable incloent exercici físic regular, una dieta equilibrada i l'evitació de l'exposició al tabac (de forma activa en adolescents o també de forma passiva a través dels convivents en nens més petits). Símptomes comuns en pacients amb EM pediàtrica com la fatiga (sensació de cansament o falta d'energia), o les alteracions de l'humor, a vegades coexistents, poden beneficiar-se també d'un estil de vida físic i mental saludable (81).

Estudis en població pediàtrica també han relacionat nivells baixos de vitamina D amb un augment del risc d'EM i amb un increment de l'índex de recidives en pacients amb aquesta malaltia (82-84). Tot i que no es coneixen quins són els nivells sèrics òptims, es poden recomanar suplements vitamínics (dosis orals de 800-3000 UI al dia) per mantenir rangs de vitamina D 25 (OH) dins la normalitat (30-80 ng/mL).

En tots els pacients i sobretot a l'edat pediàtrica, al diagnòstic d'EM i previ a l'inici dels tractaments modificadors de la malaltia que impliquin immunosupressió, és important recollir la informació sobre l'estat del calendari vacunal i actualitzar-lo, incloent els boosters (e.g. toxoide tetànic). A més també es recomana el despistatge d'algunes infeccions prèvies o latents (e.g. hepatitis, tuberculosis, VZV), tractant els pacients en els que es detecti una infecció latent (e.g. hepatitis, tuberculosis), i/o vacunar els pacients sense anticossos protectors per VZV i hepatitis B (85). Altres vacunes generalment recomanades són l'anti-pneumocòccica, que pot ser requerida previ a l'inici d'algunes medicacions, i la vacuna del papil·loma virus (HPV). La vacuna anti-meningocòccica és requerida previ a l'inici de tractaments contra la fracció 5 del complement (e.g. eculizumab) en pacients amb NMOSD i anticossos contra AQP4.

Una vegada iniciat el tractament immunosupressor es recomana la vacuna pel virus Influenza de forma anual, i en cas de tractament immunoablatiu, una vegada finalitzat aquest, es recomana re-analitzar les serologies i re-vacunar (vacunes inactivades) si és necessari. És important recordar que les vacunes de virus vius atenuats estan contraindicades una vegada s'ha iniciat el tractament immunosupressor (85).

Bibliografia

1. Chitnis T, Glanz B, Jaffin S, Healy B. Demographics of pediatric-onset multiple sclerosis in an MS center population from the Northeastern United States. Mult Scler. 2009;15:627-631. doi:10.1177/1352458508101933

2. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al. Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset. N Engl J Med. 2007;356:2603-2613. doi:10.1056/nejmoa067597

3. Banwell B, Krupp L, Kennedy J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. Lancet Neurol. 2007;6:773-781. doi:10.1016/S1474-4422(07)70196-5

4. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, Chitnis T. Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis. Arch Neurol. 2009;66:54-59. doi:10.1001/archneurol.2008.505

5. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al. Course and prognosis in early-onset MS: Comparison with adult-onset forms. Neurology. 2002;59:1922-1928. doi:10.1212/01.WNL.0000036907.37650.8E

6. Charvet LE, O'Donnell EH, Belman AL, et al. Longitudinal evaluation of cognitive functioning in pediatric multiple sclerosis: Report from the US Pediatric Multiple Sclerosis Network. Mult Scler J. 2014;20:1502-1510. doi:10.1177/1352458514527862

7. McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, Fisk JD, Olsson T, Hillert J. Long-term Cognitive Outcomes in Patients with Pediatric-Onset vs Adult-Onset Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2019;76(9):1028-1034. doi:10.1001/jamaneurol.2019.1546

8. Waubant E, Banwell B, Wassmer E, et al. Clinical trials of disease-modifying agents in pediatric MS: Opportunities, challenges, and recommendations from the IPMSSG. Neurology. 2019;92(22):e2538-e2549. doi:10.1212/WNL.0000000000007572

9. Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Al. E. 2017 revisions to the McDonald diagnostic criteria for multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2018;17(2):162-173.

10. Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler. 2013;19(10):1261-1267. doi:10.1177/1352458513484547

11. Fadda G, Brown RA, Longoni G, et al. MRI and laboratory features and the performance of international criteria in the diagnosis of multiple sclerosis in children and adolescents: a prospective cohort study. Lancet Child Adolesc Heal. 2018. doi:10.1016/S2352-4642(18)30026-9

12. Wong YYM, De Mol CL, Van Der Vuurst De Vries RM, et al. Real-world validation of the 2017 McDonald criteria for pediatric MS. Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation. 2019. doi:10.1212/NXI.0000000000000528

13. Hacohen Y, Brownlee W, Mankad K, et al. Improved performance of the 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in children in a real-life cohort. Mult Scler J. 2020;26(11):1372-1380. doi:10.1177/1352458519863781

14. Bigi S, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis. J Child Neurol. 2012;27(11):1378-1383. doi:10.1177/0883073812452784

15. Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, Chitnis T, Banwell B. Pediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging and biological considerations for diagnosis and care. Lancet Neurol. 2020;(in press).

16. Armangue T, Capobianco M, de Chalus A, Laetitia G, Deiva K. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 3 - Biomarkers of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. Eur J Paediatr Neurol. November 2020:S1090-3798(20)30205-1.

17. Bruijstens A, Wendel E, Lechner C, Al E. E.U. paediatric MOG consortium consensus: Part 5 - Treatment of paediatric myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. Eur J Paediatr Neurol. 2020:S1090-3798(20)30199-9.

18. Whittam DH, Karthikeayan V, Gibbons E, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. J Neurol. 2020;267(12):3565-3577. doi:10.1007/s00415-020-10026-y

19. Hacochen Y, Banwell B. Treatment Approaches for MOG-Ab-Associated Demyelination in Children. Curr Treat Options Neurol. 2019;21(1):2.

20. Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. Neurology. 2017. doi:10.1212/WNL.0000000000004312

21. Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernandez E, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. Lancet Neurol. 2020;19(3):234-246. doi:10.1016/S1474-4422(19)30488-0

22. Paolilo RB, Hacohen Y, Yazbeck E, et al. Treatment and outcome of aquaporin-4 antibody-positive NMOSD: A multinational pediatric study. Neurol Neuroimmunol neuroinflammation. 2020;7(5):e837. doi:10.1212/NXI.0000000000000837

23. Wang KC, Lin KH, Lee TC, et al. Poor responses to interferon-beta treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with long spinal cord lesions. PLoS One. 2014;9(6):e98192. doi:10.1371/journal.pone.0098192

24. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 2019;381(22):2114-2124. doi:10.1056/nejmoa1901747

25. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4–Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. N Engl J Med. 2019;381(7):614-625. doi:10.1056/nejmoa1900866

26. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet. 2019;394(10206):1352-1363. doi:10.1016/S0140-6736(19)31817-3

27. Mckeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. Neurology. 2008;71(2):93-100. doi:10.1212/01.wnl.0000314832.24682.c6

28. Lotze TE, Northrop JL, Hutton GJ, Ross B, Schiffman JS, Hunter J V. Spectrum of pediatric neuromyelitis optica. Pediatrics. 2008;122(5):e1039-47. doi:10.1542/peds.2007-2758

29. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015;85(2):177-189. doi:10.1212/WNL.0000000000001729

30. Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. J Neurol. 2000;247:435-442. doi:10.1007/s004150070172

31. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): A randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2015;386(9997):974-981. doi:10.1016/S0140-6736(15)61137-0

32. Bigi S, Banwell B, Yeh EA. Outcomes after early administration of plasma exchange in pediatric central nervous system inflammatory demyelination. J Child Neurol. 2015;30(7):874-880. doi:10.1177/0883073814545883

33. Manguinao M, Krysko KM, Maddike S, et al. A retrospective cohort study of plasma exchange in central nervous system demyelinating events in children. Mult Scler Relat Disord. 2019;35:50-54. doi:10.1016/j.msard.2019.07.004

34. Savransky A, Rubstein A, Rios MH, et al. Prognostic indicators of improvement with therapeutic plasma exchange in pediatric demyelination. Neurology. 2019;93(22):e2065-e2073. doi:10.1212/WNL.0000000000008551

35. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(4):346-351. doi:10.1136/jnnp-2017-316286

36. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aqui N, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. J Clin Apher. 2019;34(3):171-354. doi:10.1002/jca.21705

37. Duignan S, Brownlee W, Wassmer E, et al. Paediatric multiple sclerosis: a new era in diagnosis and treatment. Dev Med Child Neurol. 2019;61(9):1039-1049. doi:10.1111/dmcn.14212

38. Hacohen Y, Banwell B, Ciccarelli O. What does first-line therapy mean for paediatric multiple sclerosis in the current era? Mult Scler J. 2020:1352458520937644. doi:10.1177/1352458520937644

39. Kopp TI, Blinkenberg M, Petersen T, Sorensen PS, Magyari M. Long term effect of delayed treatment on disability in patients with paediatric onset multiple sclerosis: A prospective Danish cohort study. Mult Scler Relat Disord. 2020;40:101956. doi:10.1016/j.msard.2020.101956

40. Lulu S, Julian L, Shapiro E, Hudson K, Waubant E. Treatment adherence and transitioning youth in pediatric multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2014;3:689-695.

41. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, et al. Glatiramer Acetate in the Treatment of Multiple Sclerosis: Emerging Concepts Regarding its Mechanism of Action. CNS Drugs. 2011;25(5):401-414. doi:10.2165/11588120-000000000-00000

42. Kornek B, Bernert G, Balassy C, Geldner J, Prayer D, Feucht M. Glatiramer Acetate Treatment in Patients with Childhood and

Juvenile Onset Multiple Sclerosis. Neuropediatrics. 2003;34(03):120-126. doi:10.1055/s-2003-41274

43. Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian co-operative study. Mult Scler . 2005;11(4):420-424. doi:10.1191/1352458505ms1206oa

44. Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. Neurol . 2006;66(4):472-476. doi:10.1212/01.wnl.0000198257.52512.1a

45. Gärtner J, Brück W, Weddige A, Hummel H, Norenberg C, Bugge J-P. Interferon beta-1b in treatment-naïve paediatric patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: Two-year results from the BETAPAEDIC study. Mult Scler J - Exp Transl Clin. 2017;3(4):2055217317747623. doi:10.1177/2055217317747623

46. Ghezzi A, Amato MP, Makhani N, Shreiner T, Gärtner J, Tenembaum S. Pediatric multiple sclerosis: Conventional first-line treatment and general management. Neurology. 2016;87:S97–S102. doi:10.1212/WNL.0000000000002823

47. Krysko KM, Graves JS, Rensel M, et al. Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 2020;88(1):42-55. doi:10.1002/ana.25737

48. Derfuss T, Mehling M, Papadopoulou A, Bar-Or A, Cohen JA, Kappos L. Advances in oral immunomodulating therapies in relapsing multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2020;19(4):336-347. doi:10.1016/S1474-4422(19)30391-6

49. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: A randomised, controlled phase 3 trial. Mult Scler J. 2014;20:705-716. doi:10.1177/1352458513507821

50. Boster A, Nicholas J, Wu N, et al. Comparative Effectiveness Research of Disease-Modifying Therapies for the Management of Multiple Sclerosis: Analysis of a Large Health Insurance Claims Database. Neurol Ther. 2017;6:91-102. doi:10.1007/s40120-017-0064-x

51. Alroughani R, Das R, Penner N, Pultz J, Taylor C, Eraly S. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). Pediatr Neurol. 2018;83:19-24.

52. Makhani N, Schreiner T. Oral dimethyl fumarate in children with multiple sclerosis: A dual-center study. Pediatr Neurol. 2016;57:101-104. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2016.01.010

53. Pinschewer DD, Ochsenbein AF, Odermatt B, Brinkmann V, Hengartner H, Zinkernagel RM. FTY720 Immunosuppression Impairs Effector T Cell Peripheral Homing Without Affecting Induction, Expansion, and Memory. J Immunol . 2000;164(11):5761-5770. doi:10.4049/jimmunol.164.11.5761

54. Brinkmann V. Sphingosine 1-phosphate receptors in health and disease: Mechanistic insights from gene deletion studies and reverse pharmacology. Pharmacol Ther. 2007;115(1):84-105. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.04.006

55. Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2018;379(11):1017-1027. doi:10.1056/nejmoa1800149

56. Arnold DL, Banwell B, Bar-Or A, et al. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: Results from the phase 3 PARADIG MS study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(5):483-492. doi:10.1136/jnnp-2019-322138

57. Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Varicella-Zoster Virus Infections in Patients Treated With Fingolimod: Risk Assessment and Consensus Recommendations for Management. JAMA Neurol. 2014:1-9. doi:10.1001/jamaneurol.2014.3065

58. Yeh EA, Weinstock-Guttman B. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis patients. Ther Adv Neurol Disord . September 2010. doi:10.1177/1756285610381526

59. Kornek B, Aboul-Enein F, Rostasy K, et al. Natalizumab therapy for highly active pediatric multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2013;70:469-475. doi:10.1001/jamaneurol.2013.923

60. Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LME, et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. Mult Scler J . 2013;19(8):1106-1112.

61. Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. The Use of Natalizumab in Pediatric Patients With Active Relapsing Multiple Sclerosis: A Prospective Study. Pediatr Neurol. 2017;70:56-60. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.017

62. Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, Franciotta S, Perini P, Gallo P. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. J Neurol. 2020;267(1):100-105. doi:10.1007/s00415-019-09554-z

63. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(8):885-889. doi:10.1136/jnnp-2015-312940

64. Ghezzi A, Comi G, Grimaldi LM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of natalizumab in pediatric patients with RRMS. Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation. 2019;6:e591. doi:10.1212/NXI.0000000000000591

65. Luna G, Alping P, Burman J, et al. Infection Risks among Patients with Multiple Sclerosis Treated with Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. JAMA Neurol. 2020;77(2):184-191. doi:10.1001/jamaneurol.2019.3365

66. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of Human Polyomaviruses. PLoS Pathog. 2009;5(3):e1000363.

67. Huppke P, Hummel H, Ellenberger D, et al. JC virus antibody status in a pediatric multiple sclerosis cohort: Prevalence, conversion rate and influence on disease severity. Mult Scler J . 2015;21(4):382-387. doi:10.1177/1352458514543340

68. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2016;376:221-234. doi:10.1056/nejmoa1601277

69. Montalban X, Hauser S, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2016;376(3):209-220. doi:10.1056/NEJMoa1606468.

70. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. NEnglJMed.

2008;358(1533-4406 (Electronic)):676-688.

71. Dale RC, Brilot F, Duffy L V., et al. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. Neurology. 2014;83(2):142-150. doi:10.1212/WNL.0000000000000570

72. Beres SJ, Graves J, Waubant E. Rituximab Use in Pediatric Central Demyelinating Disease. Pediatr Neurol. 2016;51(1):114-118. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.007

73. Ghezzi A, Banwell B, Bar-Or A, et al. Rituximab in patients with pediatric multiple sclerosis and other demyelinating disorders of the CNS: Practical considerations. Mult Scler J. 2020:1352458520932798. doi:10.1177/1352458520932798

74. Deyà-Martínez A, Gordón Y, Molina-Anguita C, et al. Single-cycle rituximab-induced immunologic changes in children: Enhanced in neuroimmunologic disease? Neurol Neuroimmunol neuroinflammation. 2020. doi:10.1212/NXI.0000000000000724

75. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: A randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;380:1819-1828. doi:10.1016/S0140-6736(12)61768-1

76. Margoni M, Rinaldi F, Miante S, Franciotta S, Perini P, Gallo P. Alemtuzumab following natalizumab in highly active paediatric-onset multiple sclerosis. Mult Scler J - Exp Transl Clin. 2019;5(3):2055217319875471. doi:10.1177/2055217319875471

77. Burman J, Kirgizov K, Carlson K, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for pediatric multiple sclerosis: A registry-based study of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Pediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplant. Bone Marrow Transplant. 2017;52(8):1133-1137. doi:10.1038/bmt.2017.40

78. Mikaeloff Y, Caridade G, Tardieu M, Suissa S. Parental smoking at home and the risk of childhood-onset multiple sclerosis in children. Brain. 2007;130(10):2589-2595. doi:10.1093/brain/awm198

79. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. Neurology. 2013;80(6):548-552. doi:10.1212/WNL.0b013e31828154f3

80. Chitnis T, Graves J, Weinstock-Guttman B, et al. Distinct effects of obesity and puberty on risk and age at onset of pediatric MS. Ann Clin Transl Neurol. 2016;3:897-907. doi:10.1002/acn3.365

81. Carroll S, Chalder T, Hemingway C, et al. Adolescent and parent factors related to fatigue in paediatric multiple sclerosis and chronic fatigue syndrome: A comparative study. Eur J Paediatr Neurol. 2019;23(1):70-80. doi:10.1016/j.ejpn.2018.10.006

82. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. Lancet Neurol. 2011;10(5):436-445. doi:10.1016/S1474-4422(11)70045-X

83. Ueda P, Rafatnia F, Bäärnhielm M, et al. Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2014;76:338-346. doi:10.1002/ana.24210

84. Nielsen NM, Munger KL, Koch-Henriksen N, et al. Neonatal Vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. Neurology. 2017;88:44-51. doi:10.1212/WNL.0000000000003454

85. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2019;93(13):584-594. doi:10.1212/WNL.0000000000008157

17. Tractament de l'Esclerosi Múltiple progressiva

Dra. Elvira Munteis
Hospital del Mar. Barcelona

1. Introducció

En els últims anys els avenços en el coneixement de la fisiopatologia de la progressió en l'esclerosi múltiple han permès els primers resultats satisfactoris en el tractament de les formes progressives d'esclerosi múltiple.

Pels estudis d'història natural se sap que el 50% dels pacients amb un curs remitent recurrent de la malaltia als 10-15 anys inicien un curs progressiu i es coneix com a esclerosi múltiple secundària progressiva (EMSP). A part aproximadament el 15% dels pacients inicien la malaltia amb un curs progressiu configurant les formes primàries progressives (EMPP) (1).

Recentment, s'ha revisat la classificació establerta per a l'EM i s'ha considerat necessària la seva modificació, adequant-la als coneixements actuals de la patologia de manera que dins l'EM progressiva es parla de 4 subcategories: activa i amb progressió, activa sense progressió, no activa però amb progressió, i no activa i sense progressió (EM estable) (2).

Malgrat els últims avenços terapèutics en progressió, pocs són els pacients que es poden beneficiar d'aquests tractaments donat els bons resultats s'obtenen en aquells que presenten activitat de la malaltia sigui clínica i/ o radiològica.

2. Tractament en l'Esclerosi Múltiple secundària progressiva

Actualment els fàrmacs autoritzats en el tractament de l'EMSP amb brotades són l'interferó beta-1b i 1asc. La mitoxantrona en té l'aprovació però ha quedat pràcticament en desús per la seva toxicitat.

Recentment, siponimod ha obtingut la indicació per la FDA i EMA pel tractament de l'esclerosi múltiple secundària progressiva activa entenent per activa clínica i/o radiològica.

INTERFERÓ

Els interferons autoritzats per a l'EMSP són interferó B 1 asc (Rebif 44 ®), interferó B 1b sc (Betaferon®, Extavia®).

L'eficàcia d'IFNB-1b en l'EMSP ha estat demostrada en dos assaigs, un europeu (3) que va demostrar que l'IFNB-1b respecte a placebo retardava el temps fins a la confirmació de la progressió a la discapacitat (p= 0,007); i un altre americà (4) que no va trobar que es retardés aquest, però sí que va mostrar un benefici en altres aspectes, com la taxa de reducció de brots o paràmetres de ressonància.

Les raons d'aquestes discrepàncies foren les diferències basals de les dues poblacions d'estudi, així la població europea era una població en un estadi més precoç i amb més activitat clínica i radiològica. L'anàlisi retrospectiva dels dos estudis conjuntament va demostrar un efecte beneficiós per als pacients amb EMSP activa, és a dir, amb almenys un brot i un increment de l'EDSS en els dos anys previs (5).

L'IFNB-1a sc ha estat estudiat en diferents assaigs aleatoritzats i controlats a destacar l'estudi (SPECTRIMS) que va trobar resultats similars a l'estudi americà amb IFNB-1b (6).

Les dosis utilitzades dels interferons són les mateixes que en el cas de l'EMRR.

MITOXANTRONA

La mitoxantrona és un agent que interfereix en la replicació i transcripció de limfòcits B i T implicats en l'etiopatogènia de l'EM (7).

En l'assaig (MIMS) fase III doble cec i multicèntric, es van

aleatoritzar 194 pacients RRMS o SPMS durant 2 anys [8]. L'assaig va demostrar que en general, els pacients amb mitoxantrona presentaven beneficis en les diferents mesures de l'endpoint primari entre les quals estava el canvi d'EDSS als 12 m, els canvis en la capacitat de caminar. Cal dir que gairebé la meitat eren pacients amb EMSP (8).

Actualment però l'ús de mitoxantrona donat els greus efectes adversos com és la cardiotoxicitat i l'augment de risc de leucèmia entre d'altres no està sent utilitzada.

SIPONIMOD

Siponimod (Mayzent®) és un modulador selectiu dels receptors 1 i 5 de l'esfingosina-fosfat que inhibeix la sortida dels limfòcits dels ganglis i disminueix la seva entrada al SNC. A part dels seus efectes antiinflamatoris, siponimod presenta propietats neuroprotectores i reparadores en estudis preclínics (9).

Des del 27 de març de 2019, la FDA ha aprovat la medicació com a primera teràpia en pacients amb EMSP activa, en EMRR i en síndrome clínicament aïllada. En el cas de l'EMA el 13 gener 2020 ha estat aprovat pel tractament de pacients adults amb EMSP amb malaltia activa evidenciada per brotades o activitat radiològica.

L'assaig clínic EXPAND, fase III multicèntric, doble cec, comparat amb placebo va incloure 1651 pacients amb EMSP aleatoritzats en una proporció de 2:1 per rebre siponimod o placebo fins a tres anys o fins arribar a un dels objectius predeterminats de l'estudi de progressió confirmada de la discapacitat mitjançant l'EDSS. Aquest estudi va mostrar un reducció del 21% en el risc de progressió de la discapacitat confirmada als 3 meses (26% vs 32% dels pacients; HR 0,79 ; IC del 95% 0,65–0,95, p = 0,013). De la mateixa manera, el risc de progressió confirmada de la discapacitat als 6 mesos es va reduir forma significativa al braç de siponimod (HR 0,74, IC del 95% 0,60–0,92, p = 0,0058) (10).

També es va observar una reducció dels marcadors de l'activitat de la taxa anual de recaigudes, el temps de recaiguda i les lesions que capten gadolini o augmenten de mida en T2.

L'evolució de l'atròfia cerebral també va ser menor en el grup de siponimod als mesos 12 i 24 en comparació amb el grup de placebo (10).

Posologia

Siponimod és un tractament via oral que s'inicia ajustant la dosi durant els primers 5 dies fins assolir la dosi de manteniment de 2 mg al dia (11).

Les **reaccions adverses** són similars a les de fingolimod i inclouen limfopènia, augment de transaminases, bradicàrdia, edema macular, hipotensió I reactivació de varicel·la zòster.

3. Tractament en l'Esclerosi Múltiple primària progressiva

L'únic fàrmac aprovat pel tractament de l'EMPP és l'ocrelizumab (Ocrevus®), si bé tan sols en casos d'EMPP primerenca i amb activitat.

OCRELIZUMAB

Ocrelizumab és un anticòs monoclonal humanitzat que actua de forma selectiva contra els limfòcits B que expressen l'antigen de superfície cel·lular CD20 (anticòs anti-CD20).

Ocrelizumab està aprovat pel tractament de pacients adults amb esclerosi múltiple primària progressiva (EMPP) primerenca, en referència a la durada de la malaltia i al nivell de discapacitat, i que presentin activitat inflamatòria a les proves d'imatge.

L'assaig ORATORIO en EM primària progressiva vs placebo (20) va incloure a 732 pacients amb una malaltia primària progressiva activa (12).

Ocrelizumab va demostrar una reducció del 24% en el risc de progressió de la discapacitat mantinguda als 3 mesos respecte a placebo (HR = 0,76 [IC 95%: 0,59-0,98]; p = 0,0321) a les 120 setmanes de tractament. En termes absoluts, la reducció entre ocrelizumab i placebo va ser del 4% Les corbes de supervivència de Kaplan-Meier per al temps fins a l'inici de la progressió mantinguda de la discapacitat van mostrar una

separació de les corbes des de la setmana 12, amb una menor proporció de pacients que van mostrar progressió en el grup d'ocrelizumab.

Posologia

L'administració del fàrmac és per via endovenosa una primera infusió que es divideix en dos dosis de 300 mg, amb dues setmanes de diferència, seguida posteriorment d'infusions de 600 mg cada 6 mesos. Prèviament s'administrarà premedicació els 30-60 minuts abans amb 100 mg de metilprednisolona intravenosa (iv), antihistamínic iv, paracetamol iv.

Les **reaccions adverses** són reaccions relacionades amb la perfusió, infeccions com sinusitis, bronquitis, herpes oral, gastroenteritis, infecció de les vies respiratòries, infeccions virals, herpes zòster, conjuntivitis, cel·lulitis, tos, refredat, disminució d'IgG en sang i neutropènia.

Als assajos clínics, s'ha observat un augment en el número de casos de neoplàsies malignes (inclòs càncers de mama) en pacients tractats amb ocrelizumab, en comparació amb els grups control. No obstant, la incidència es trobava dins de l'índex de referència previsible per a una població amb EM d'aquesta edat.

Bibliografia

1. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology 1996; 46: 907–11.

2. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. Neurol. 2014; 83: 278–286

3. Kappos L, Polman C, Pozzilli C, Thompson A, Beckmann K, Dahlke F. Final analysis of the European multicenter trial on IFNbeta-1b in secondary-progressive MS. Neurology. 2001;57(11):1969–75.

4. Panitch H, Miller A, Paty D, Weinshenker B. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. Neurology. 2004;63(10):1788–95.

5. Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, Thompson AJ, Dahlke F, Beckmann K, et al. Interferon beta-1b in secondary progressiveMS: a combined analysis of the two trials. Neurology.2004;63(10):1779–87.

6. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon- beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. Neurology. 2001;56(11):1496–504.treated mice. J Immunol. 1986;136(8):2747–54.

7. Fidler JM, DeJoy SQ, Gibbons JJ Jr. Selective immunomodulation by the antineoplastic agent mitoxantrone. I. Suppression of B lymphocyte function. J Immunol. 1986;137(2):727–32.

8. Hartung H, Gonsette R, König N, Kwiecinski H, Guseo A, Morrissey S, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002;360(9350):2018–25.

9. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. J Neuroinflammation 2016; 13: 207.

10. Kappos L, Bar-Or A, Cree B, Fox R, Giovannoni G, Gold R, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018;391(10127):1263–73

11. Fitxa tècnica siponimod mayzent-epar-product-information_es.pdf

12. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med 2017; 376: 209–220.

18.
Tractament de l'Esclerosi Múltiple durant l'embaràs i la lactància

Dra. Mariona Hervàs i Dr. Miquel Marco
Hospital Parc Taulí. Sabadell

1. Introducció

L'Esclerosi Múltiple (EM) és una malaltia crònica immunomediada, considerada la segona causa de discapacitat neurològica entre adults joves després dels traumatismes crani-medul·lars. En les darreres dècades la seva prevalença ha anat en augment (80-180 casos per 100.000 habitants), essent aproximadament tres vegades més freqüent en dones que en homes amb un pic d'incidència entre els 20 i els 40 anys. El perfil de pacient que trobarem sobretot a la consulta, és el d'una una dona en edat fèrtil. A més de la creixent incidència de l'EM en les dones, en els darrers anys s'ha produït un augment tant en el nombre com en la complexitat de les teràpies disponibles per a la malaltia. Alguns d'aquests fàrmacs modificadors de la malaltia (FMM) aconsegueixen elevades taxes d'eficàcia clínico-radiològica, fent possible que cada vegada més dones amb EM tinguin una molt bona qualitat de vida i es plantegin amb major naturalitat la possibilitat de formar una família. Estudis retrospectius evidencien que cada vegada, tant les dones com els homes amb EM, tenen major nombre de fills. És per això que en els darrers anys existeix un creixent interès (reflectit en múltiples publicacions), en relació a la planificació familiar (fertilitat, embaràs, post-part i lactància materna) i el maneig de l'EM en les pacients en edat reproductiva. (Houtchens MK et al 2018; Coyle PK 2019, Aida Orviz Garcia, Esclerosis Múltiple. Volumen 1. Monografia Neurologia Clínica, Cap7 105-123).

Tot i la varietat en el panorama terapèutic actual per a l'EM, fins al moment, no hi ha assajos controlats sobre l'ús de FMM durant l'embaràs. Així, tant les guies clíniques com els registres de pacients exposats a FMM en l'embaràs poden aportar evidència en seguretat i ajudar al neuròleg especialista en EM a assessorar i abordar les preocupacions que les dones amb EM poden tenir en relació amb l'embaràs. És important establir un "pla de tractament", sospesant el risc que suposa per al fetus l'exposició al fàrmac potencialment nociu, i el risc matern d'una reactivació de l'activitat de la malaltia, així com oferir opcions de tractament en la lactància materna i després del part per a prevenir les recaigudes post-part.

2. Història natural de l'EM i embaràs

Fins els anys 50 del segle passat no s'aconsellava que les dones amb EM es quedessin embarassades. Tradicionalment les pacients rebutjaven la maternitat per diversos motius, entre ells, la por a l'empitjorament de la malaltia durant l'embaràs, la por a no poder atendre les necessitats futures dels seus fills, o per la creença de poder transmetre'ls la malaltia. Diferents estudis han demostrat la inconsistència d'aquestes suposicions. Des de finals del anys 70 trobem estudis retrospectius que aporten major evidència dels riscos per a les dones amb EM durant l'embaràs. El 1998 es publica el primer estudi multicèntric europeu sobre el curs natural de l'EM en dones embarassades (254 dones /269 embarassos, 12 països) que evidencia que fins i tot es redueixen els brots en el segon i tercer trimestre de l'embaràs, tot i que s'incrementen durant els tres mesos posteriors al part, especialment en les dones que han patit brots en l'any previ a la gestació o durant la mateixa. El mateix estudi conclou que l'embaràs, el part i postpart no influeixen en la progressió de la discapacitat, ni tampoc l'anestèsia epidural o la lactància materna (PRIMS. Confavreux et al 1995). Aquestes fluctuacions de l'activitat de l'EM s'han relacionat amb el fenomen d'immunotolerància que es produeix durant l'embaràs, ja que l'augment d'estrògens potencia la resposta immunitària Th2 (protectora) respecte a la Th1 (proinflamatòria), la qual torna a predominar després del part, amb el conseqüent augment de les exacerbacions. (Coyle et al. 2014). En l'era post-tractament, varis estudis multicèntrics i amb bases de dades que inclouen milers de pacients, reafirmen la tendència de l'EM durant i després de

l'embaràs, ja objectivada per l'estudi PRIMS (Houtchens MK et al 2018). A més, remarquen la importància del control clínic a l'any previ a la concepció, destacant que el tractament amb un FMM abans de la gestació, es relaciona de forma independent amb una menor probabilitat de brot en el postpart (Hellwig K et al 2012, Hughes SE et al 2014). En conseqüència en les dones amb EM i desig gestacional, és primordial optimitzar l'ús de FMM i el control precoç de la malaltia abans de planificar l'embaràs.

3. EM i planificació familiar (pre-embaràs)

ANTICONCEPCIÓ

En les pacients que queden embarassades, un 50% de manera involuntària (Bove R et al 2014), els FMM que reben poden causar efectes adversos en el fetus i interferir amb la lactància materna. És important aconsellar sobre l'ús de mètodes anticonceptius en les pacients amb EM en edat reproductiva sense desig genèsic, amb desig genèsic ja complert o en les que s'ha determinat que no és el millor moment per a planificar un embaràs. Els mètodes anticonceptius d'acció perllongada reversible com els dispositius intrauterins i l'implant subdèrmic, poden ser particularment efectius en aquestes pacients, ja que no requereixen un compliment proactiu. No s'ha evidenciat un impacte negatiu en l'ús d'anticonceptius sobre l'EM, excepte els anticonceptius combinats en les dones amb EM amb mobilitat molt reduïda (pel major risc de fenòmens trombòtics), i l'ús perllongat d'anticonceptius de gestàgens depot (pels efectes en el descens de la densitat mineral òssia) (Houtchens MK 2017, Coyle 2019). En general, no s'han descrit interaccions entre els FMM orals i els anticonceptius orals. (David et al 2012, Zhu et al 2017).

FERTILITAT I TÈCNIQUES DE REPRODUCCIÓ ASSISTIDA

En general no hi ha evidència d'efectes adversos o dany de l'EM sobre el desenvolupament fetal. L'efecte de l'EM sobre la fertilitat, tant en dones com en homes, és incert. En algunes sèries de pacients, s'han detectat alteracions hormonals que poden comprometre la fertilitat però aquests resultats encara són inconsistents. (Hellwing 2013, Lombardi 2011, Sepúlveda 2016, Roux 2015, Yalcin 2017). Si bé poden existir dificultats per a la fecundació per disfunció sexual (observada en el 63% de les dones i en el 61% dels homes amb EM) i factors psicosocials, que en alguns casos pot requerir tractament i la derivació a una consulta especialitzada. (Kim 2018, Lew-Starowicz and Gianotten 2015).

Pel que fa a les tècniques de reproducció assistida (TRA), l'ús d'agonistes i antagonistes de gonadotropines, si no es produeix l'embaràs, pot estar associat a un augment del risc temporal de recaigudes, especialment en els tres primers mesos després de cicles infructuosos. En un estudi francès, retrospectiu, de 32 pacients amb EM, es va objectivar un augment significatiu dels brots tres mesos després del tractament amb fecundació in vitro en pacients que van rebre agonistes de GnRH (Hellwig, 2013), i en canvi no s'han observat riscos similars després de l'ús d'antagonistes de GnRH (Coyle, 2016). No obstant, estudis més recents suggereixen que l'ús continuat de FMM pot evitar aquest risc de recaiguda i qüestionen si tant els agonistes com els antagonistes de la GnRH presenten el mateix risc. (Brzosko et al 2018).

PRECONCEPCIÓ I PERÍODES DE RENTAT DELS FMM

En les dones amb EM com ja s'ha comentat, la taxa de recaigudes més alta abans de l'embaràs s'associa a una major taxa dels brots en el postpart i per tant, l'activitat de la malaltia en aquestes pacients hauria de ser estable durant un any abans de la concepció. Per tal de disminuir el risc de recaigudes en el postpart, tant l'inici precoç de FMM després del diagnòstic així com l'adhesió al tractament, són aspectes molt importants en el maneig de les dones amb EM en edat fèrtil. Conseqüentment, s'han d'evitar els rentats perllongats dels FMM abans de la concepció (Coyle, 2016). En la Taula 1 i 2 es mostren les diferents categories per als fàrmacs de l'US Foods and Drugs Administration (FDA) en l'embaràs i la lactància. En la Taula 3 es resumeixen els períodes de rentat i les recomanacions especifiques dels TMM durant l'embaràs.

En termes generals, en pacients amb EM d'activitat moderada (≤1 brot en el darrer any) que no reben tractament (naïve) és recomanable esperar un any d'estabilitat de la malaltia

abans de la gestació. En el mateix grup de pacients amb EM d'activitat moderada en tractament, en el cas de l'AG i els INF (categoria B), s'aconsella suspendre el tractament fins a la concepció i fins i tot, mantenir-lo durant l'embaràs en aquelles pacients més actives. En les pacients amb DMF (categoria C) es pot suspendre el FMM durant la menstruació i deixar que transcorri un cicle menstrual complet abans d'intentar la concepció, tot i que alguns autors proposen no abandonar el fàrmac fins que es produeixi la fecundació. En el cas de TFN (Categoria X) es recomana una eliminació accelerada del fàrmac abans de la concepció. En les pacients amb EM d'alta activitat (≥2 brots en el darrer any) cal considerar mantenir el tractament amb NTZ (Categoria C) en les formes especialment actives i valorar les teràpies d'inducció com ALZ (Categoria C) o CDB (Categoria D) fins a sis mesos abans de la concepció. En el cas de l'OCZ (Categoria C), és recomanable esperar entre sis (US) i dotze mesos (EU) després de la darrera dosi del fàrmac per a plantejar la gestació. En les pacients en tractament amb FNG (Categoria C), atès el potencial teratogènic, s'aconsella respectar el període de rentat de sis a vuit setmanes abans de la concepció.

Com en tota dona amb desig gestacional, en les dones amb EM que planifiquen un embaràs s'ha d'aconsellar que prenguin vitamines prenatals (especialment Vit D i àcid fòlic), evitin l'alcohol i el tabaquisme i mantinguin una dieta saludable (Coyle, 2016).

RISC GENÈTIC

L'EM no és considera una patologia de transmissió genètica exclusiva, però el risc de desenvolupar EM augmenta modestament quan un progenitor té EM (2-3% front al 0,1% de la població general). Hi ha factors de risc genètics heretables, com les variants associades a l'HLA, però també hi ha altres factors addicionals que intervenen en la patogènesi de l'EM, com els factors ambientals, la penetrància incompleta i canvis epigenètics (Coyle, 2016; Olsson et al., 2016; Xia et al., 2016). Malgrat això, actualment no hi ha proves genètiques pre-concepcionals sobre els factors de risc associats a l'EM. (Buraga i Popovici, 2014).

4. EM i embaràs

IMPACTE DE L'EMBARÀS SOBRE L'EM I DE L'EM SOBRE L'EMBARÀS

Tal i com s'ha exposat anteriorment, l'embaràs s'ha associat amb un significatiu descens de l'activitat de l'EM coincidint amb l'augment dels nivells d'hormones gestàgenes, sobretot en el tercer trimestre i seguit d'un increment dels brots en el primer trimestre post-part. No hi ha evidencia d'un impacte negatiu de l'embaràs sobre l'EM a llarg termini. (Confavreux et al 1998, Coyle 2016).

El curs típic de l'embaràs en una dona amb EM és similar al de qualsevol dona sense EM. Les pacients amb EM no presenten majors taxes d'embarassos ectòpics, malformacions congènites del fetus, avortaments o nadons morts al néixer. (Hellwig, 2014; Oreja-Guevara et al., 2014).

RECOMANACIONS GENERALS SOBRE EL TRACTAMENT DE L'EM DURANT L'EMBARÀS

Tot i que no és un requisit, donada l'associació entre el dèficit de Vitamina D i el risc augmentat d'EM, s'ha d'aconsellar a les dones amb EM prendre vitamines prenatals, inclosa la vitamina D i l'àcid fòlic (Coyle, 2016; Jalkanen et al., 2015), així com monitoritzar-ne els nivells durant tot l'embaràs. Atès la major predisposició de les dones amb EM per a contraure infeccions urinàries, és aconsellable parar especial atenció en la detecció i el tractament de les mateixes (Mahadeva et al., 2014).

El tractament dels símptomes crònics de l'EM es reservarà per aquelles pacients amb símptomes invalidants i a les dosis mínimes recomanades.

Els glucocorticoides com la metilprednisolona i la prednisona (que són metabolitzades a formes inactives en la placenta) es poden utilitzar per a les recaigudes preferiblement al 2n i 3r trimestre, ja que en el 1r trimestre, s'han associat a llavi leporí i anomalies del paladar en el fetus (Categoria C) (Hviid and Mølgaard-Nielsen,2011). No obstant, cal evitar altres corticoides com la dexametasona, ja que el 100% travessa la placenta. Les immunoglobulines e.v. són probablement segures durant tot l'embaràs i la lactància materna. S'ha

proposat la seva utilització per prevenir els brots postpart, però l'evidència de la seva efectivitat és limitada (Coyle et al. 2014, Miller DH 2014).

Respecte la ressonància magnètica (RMN) de tant d'1,5T com de 3T no hi ha evidència de dany fetal i cal considerar la seva realització si està justificat. S'ha d'evitar l'ús del contrast (tret que sigui absolutament necessari) ja que el Gadolini travessa la barrera placentària (Airas i Kaaja, 2012; Alroughani et al., 2016).

TRACTAMENT AMB FMM DURANT L'EMBARÀS

La decisió de continuar utilitzant un FMM durant l'embaràs depèn de la gravetat de l'EM i el FMM en qüestió. En general, cap FMM es considera completament segur per al seu ús durant l'embaràs. Aquesta nocivitat dels FMM pot ser difícil de reconèixer, ja que entre la població general també s'observen malformacions en un 2-4% dels nascuts vius i un 10% dels nascuts morts, i avortaments espontanis en un 15% dels embarassos (Langer-Gould A et al. 2014). Per determinar els riscos d'un FMM respecte a l'embaràs i la lactància s'investiga la seva acció en animals d'experimentació i en dones que han quedat embarassades mentre l'utilitzaven. S'avalua la incidència d'avortaments espontanis o malformacions i si existeix un retard del creixement fetal, una disminució de la supervivència neonatal o alteracions del desenvolupament post-natal. També es determina si els fàrmacs travessen la placenta, la seva presència en la llet materna o el semen i els seus efectes biològics en el nounat.

Les fitxes tècniques dels FMM posseeixen valor legal i ens indiquen que no es recomana l'ús d'aquests fàrmacs en l'embaràs i la lactància materna. També ho afirma la US Foods and Drugs Administration (FDA). Els laboratoris que manufacturen els FMM són els qui porten a terme els estudis de toxicitat en animals d'experimentació i mantenen el registre dels casos comunicats per exposició materna al fàrmac durant l'embaràs. En general, són sèries que inclouen desenes de pacients amb els fàrmacs de recent aparició i de varis centenars a milers en els que porten més anys al mercat. La FDA ha creat una classificació general per avaluar el dany que els fàrmacs poden causar durant l'embaràs, la qual presenta algunes incongruències que necessiten ser redefinides (Taula 1). El mateix succeeix amb una taula elaborada respecte a l'ús de fàrmacs en la lactància (Taula 2) (Houtchens MK et al. 2013). A nivell europeu, l'Agència Europea del Medicament (EMA) emet unes recomanacions especifiques per a l'ús de cada FMM en l'embaràs, d'acord amb l'evidència científica publicada (Taula 3). Pel que fa al possible impacte sobre l'embaràs i la lactància dels FMM, podem distribuir-los en tres grans grups: a) els fàrmacs injectables de primera línia, que no originen grans problemes, b) els anticossos monoclonals, que no s'han mostrat teratògens però que poden causar toxicitat relacionada amb els seus efectes biològics, i c) les molècules de petita mida, sobre tot fàrmacs orals, que incrementen el risc de dany fetal i de toxicitat en la lactància en relació amb la seva facilitat per travessar les membranes biològiques, la intensitat de la seva unió a l'albúmina en el plasma, la velocitat d'aclariment i la seva exposició tissular (Langer-Gould A et al. 2014). En la Taula 3 es resumeixen els períodes de rentat i les recomanacions especifiques dels FMM durant l'embaràs i la lactància.

Fàrmacs injectables de primera línia (Acetat de Glatiràmer i Interferó beta)

L'acetat de glatiràmer (AG, Copaxone®) és el que compta amb un perfil més favorable, classificat en la categoria B de l'FDA, ja que no s'ha observat dany fetal en l'experimentació animal a dosis elevades, ni tampoc en éssers humans, en més de 4000 embarassos registrats en dones exposades al AG durant el primer trimestre (Sandberg-Wolheim M et al, 2018). És una macromolècula que no travessa la placenta ni està present en la llet humana, pel que és moderadament segur en la lactància materna (L3).

Els interferons beta (IFNB) en totes les formulacions comercialitzades (INFB 1a i.m. (Avonex®, Plegridy®), INFB 1a s.c. (Rebif 22®, Rebif 44®), INFB 1b s.c. (Betaferon®, Extavia®)) a dosis elevades posseeixen un efecte pro-avortiu en primats no humans, el que també s'ha descrit en algunes sèries petites de pacients amb EM, així com un baix pes al néixer i un increment de parts prematurs, però aquestes troballes no s'han confirmat en sèries més extenses que compten amb centenars de pacients (Thiel et al 2016). En un ampli registre recent europeu i un altre suec-finès amb més de 1800

exposicions a INFB durant l'embaràs, no s'ha evidenciat major taxa de complicacions fetals (Hellwig A et al 2018). A finals del 2019 l'EMA i més recentment l'FDA, han modificat les fitxes tècniques d'aquests fàrmacs, fins ara, desaconsellats durant l'embaràs. De la mateixa manera que l'AG, tot i la limitació de les dades, poden ser utilitzats en dones embarassades amb EM si és necessari, sempre que els beneficis superin el risc potencial per al fetus, essent inclosos en la Categoria B de l'FDA. El pas dels IFNB a través de la placenta és insignificant i també ho és la seva presència en la llet humana, pel que són moderadament segurs en la també en període de lactància (L3).

En la pràctica clínica, tant l'AG com els INFB es poden mantenir fins a la confirmació de la concepció. En el cas d'una EM especialment activa es pot decidir continuar amb aquests FMM durant tota la gestació.

Anticossos monoclonals (Natalizumab, Alemtuzumab, Ocrelizumab i Rituximab)

En general, els anticossos monoclonals no travessen la barrera placentària durant el primer trimestre, i sí que ho fan més endavant de forma activa junt amb les immunoglobulines maternes.

El natalizumab (NTZ, Tysabri®) actua sobre els receptors de la a 4-integrina, que exerceix un paper actiu en la fertilització i implantació de l'òvul, i en el desenvolupament placentari i cardíac. L'administració del fàrmac a dosis elevades en rosegadors gestants s'acompanya d'una disminució de la supervivència neonatal, i en primats no humans és avortiu i indueix trastorns hematològics. Aquestes alteracions no s'han registrat en humans en més de 300 embarassos registrats amb exposició al fàrmac (Friend et al 2016). El NTZ travessa la placenta per un mecanisme de transport actiu a partir del segon trimestre de l'embaràs, i la seva secreció en la llet materna es mínima (L3) (Coyle PK et al 2016). L'exposició fetal al fàrmac durant el tercer trimestre s'ha associat amb alteracions hematològiques lleus a moderades en el nounat (trombocitopènia i anèmia hemolítica) (Haghikia A, 2017). No obstant, la fitxa tècnica del NTZ recomana sospesar el risc per al fetus i el benefici matern en cas d'administrar-lo durant l'embaràs, però no existeix una contraindicació formal (Categoria C). Donat que el NTZ és utilitzat en formes d'EM especialment actives, la protecció que confereix l'embaràs no es suficient i es pot reactivar la malaltia durant el mateix en el cas de retirar-lo. Per a prevenir el rebrot de l'EM en pacients en tractament amb NTZ, és recomanable evitar el període de rentat i mantenir el fàrmac fins a la concepció, combinat amb la immediata re-administració post-part (Portaccio et al, 2018). Altres autors, tot i no ser una recomanació formal, suggereixen la possibilitat de mantenir el tractament fins la setmana 34 de gestació i valorar separar els intervals d'administració de 6 a 8 setmanes durant l'embaràs, així com reiniciar-lo de forma precoç en el post-part, sempre amb especial vigilància sobre els efectes fetals (Montalban X ECTRMIS/EAN 2018, Dobson R and Giovannoni G, 2019).

En el cas de l'anticòs monoclonal anti-CD52, l'alemtuzumab (ALZ, Lemtrada®), es disposa de menys experiència. És avortiu en animals a dosis elevades, el que no s'ha observat en humans. Pot causar infertilitat reversible en homes. S'ha associat a major risc de malalties autoimmunes, com les alteracions del tiroides, pel que cal tractar les dones hipotiroïdees embarassades i monitoritzar també les eutiroides, ja que s'ha associat a un risc de malaltia de Graves neonatal pel pas trasplacentari d'anticossos antitiroïdals (McCombe P 2014). Segons la fitxa tècnica, si existeix desig d'embaràs es recomana no intentar la concepció fins que no hagin transcorregut quatre mesos des de la darrera administració del fàrmac. Atès que es tracta d'un FMM d'alta eficàcia amb un efecte biològic perllongat que no requereix una administració continuada, es considera una bona opció per a pacients d'alta activitat amb desig genèsic; inclús alguns autors proposen canviar de NTZ a ALZ abans de planificar l'embaràs, preferiblement després de completar el segon cicle de tractament (Langer-Gould AM, 2019).

Tant d'ocrelizumab (OCZ, Ocrevus®) com del rituximab (RTX), anticossos monoclonals anti-CD20, es coneixen poques dades respecte al seu ús en l'embaràs. En models animals provoquen una depleció de limfòcits B en el fetus, però no s'ha evidenciat infertilitat o malformacions i la informació és escassa en humans. Segons la fitxa tècnica, es recomana suprimir-lo 12 mesos abans d'intentar la gestació. No obstant, la seva vida mitja és d'uns 30 dies, pel que sembla prudent intentar la concepció després de quatre o sis mesos de la darrera

infusió. Tot i que les dades són escasses, el risc principal de l'administració d'aquests fàrmacs durant l'embaràs, recau en una major taxa d'infeccions en la mare i una resposta vacunal inadequada en el nounat. Tot i això, atès que no associen un efecte de rebrot després de retirar-los i que tenen una resposta biològica perllongada (tot i que no tant com l'alemtuzumab o la cladirbina), els anti-CD20 són una opció que cal considerar en pacients amb alta activitat amb desig d'embaràs.

L'alemtuzumab, l'ocrelizumab i el rituximab travessen la placenta i estan presents en la llet materna de la mateixa manera que el NTZ, i també han estat classificats en la categoria C de la FDA i en la L3 respecte a la lactància materna.

Molècules de petita mida (Teriflunomida, Dimetilfumarat, Fingolimod i Cladribina)

Els receptors S1P sobre els quals actua el fingolimod (FNG, Gilenya®) estan implicats en el desenvolupament vascular durant l'embriogènesi. Aquest fàrmac s'ha mostrat pro-avortiu i teratogènic en estudis animals (especialment malformacions cardíaques), endarrerint també el creixement fetal i la supervivència neonatal. En una petita sèrie de pacients embarassades exposades al fingolimod, aquestes mostren unes xifres d'avortaments espontanis i malformacions en la descendència superiors a les de la població general (Karlsson G, 2014). Més recentment, en un registre més ampli, no s'ha observat un augment de malformacions fetals en els embarassos que arriben a terme, no obstant, el mateix resulta poc concloent per l'elevat percentatge de casos perduts durant el seguiment (Geissbühler et al 2018). Aquest fàrmac travessa la placenta des del primer trimestre, arriba amb facilitat a la circulació cerebral i apareix en la llet materna. Ha estat categoritzat en el grup C de la FDA, el que caldria ser revisat, i és possiblement perillós en la lactància (L4). Durant la seva utilització s'han de prendre mesures anticonceptives eficaces i suspendre'l si es produeix una gestació involuntària. Les pacients que es plantegin un embaràs han d'abandonar-lo dos mesos abans, sense que es disposi de tècniques per accelerar la seva eliminació, el que s'ha associat a un risc important de rebrot de la malaltia en pacients més actives.

La teriflunomida (TFN, Aubagio®), fàrmac oral que inhibeix la síntesi de la pirimidina, s'uneix potentment a l'albúmina i pot persistir en el plasma entre vuit mesos i dos anys, ja que té lloc un procés de reabsorció gastrointestinal. En els darrers estudis animals és pro-avortiva i teratogènica a dosis normals, redueix el creixement fetal i disminueix la supervivència neonatal, mentre que en éssers humans no s'ha observat un increment del risc d'avortament o de malformacions fetals, tot i que hi ha pocs casos d'exposició materna al fàrmac. Aquest no penetra en la circulació cerebral però sí que creua la placenta i es detectat en la llet materna i en el semen. És imprescindible l'ús concomitant d'anticonceptius en dones en tractament amb teriflunomida en edat fèrtil, i tot i que s'ha plantejat recomanar-ho també en homes, el pas de teriflunomida en semen és mínim i no s'ha associat a un major risc fetal, pel que no existeix una contraindicació específica d'embaràs per als homes. S'ha classificat en el grup X de la FDA i com possiblement perillós en la lactància (L4). Donat el seu perllongat temps de l'eliminació, en les pacients que hagin quedat embarassades de manera accidental o es proposen un embaràs, s'ha d'accelerar la seva eliminació prenent colestiramina per via oral (4-8 g cada 8 hores durant 11 dies) o carbó activat (50 g cada 12 hores durant 11 dies), comprovant posteriorment que els nivells plasmàtics de teriflunomida siguin inferiors a 0,02 mg/L.1,6 (Dobson R, Giovannoni G, 2019).

El dimetil fumarat (DMF, Tecfidera®) després de la seva ingesta oral es metabolitza ràpidament a monometil fumarat, que ja no és detectat en plasma passades 24 hores, però que pot ser nociu pel fetus a l'arribar a elevades concentracions en el cervell, fetge, pàncrees i ronyó. A dosis elevades s'han evidenciat embriotoxicitat i malformacions en animals d'experimentació, el que no s'ha trobat en la descendència de pacients exposats al DMF, tot i que sí que s'ha observat baix pes al néixer i retard en l'ossificació, però el registre es limita a pocs casos. El Fumaderm®, un anàleg del DMF utilitzat en la psoriasis, no ha mostrat riscos destacables. El DMF travessa la placenta, però es desconeix si està present en la llet humana. Ha estat inclòs en la categoria C de la FDA i com possiblement perillós en la lactància (L4), no havent de ser utilitzat en cap de les dues situacions. Les recomanacions oficials indiquen que s'ha d'esperar un cicle menstrual abans d'intentar la concepció, però donada la seva vida mitjana tan breu es pot escurçar aquest termini i inclús mantenir-lo fins a la concepció (Langer-Gould AM, 2019, Dobson R, Giovannoni G, 2019).

La cladribina (CDB, Mavenclad®) és un citotòxic que interfereix amb la síntesi de l'ADN. En estudis realitzats en animals, s'ha demostrat toxicitat per a la reproducció i per tant, són de preveure efectes adversos sobre la gametogènesi humana. En les dones en edat fèrtil, cal descartar un embaràs abans de l'inici de cladribina, tant en l'any 1 com en l'any 2 i evitar-lo mitjançant l'ús de mètodes anticonceptius efectius durant el tractament amb cladribina i almenys fins a sis mesos després de l'última dosi. Els pacients homes també han de prendre precaucions a fi d'evitar l'embaràs de la seva parella durant el tractament amb cladribina i almenys fins a sis mesos després de l'última dosi. La cladribina està contraindicada en l'embaràs (categoria D). Com tots els fàrmacs citotòxics, pot causar malformacions congènites en cas d'exposició durant la gestació, tot i que existeix escassa evidencia sobre la seguretat del fàrmac en l'embaràs. Les dones que es quedin embarassades durant el tractament amb cladribina, han de suspendre el fàrmac. Atès que es tracta d'un fàrmac d'inducció amb un efecte biològic perllongat més enllà del període d'administració en polsos, sense problemes d'autoimmunitat secundària associats, cal considerar el seu ús en pacients amb desig genèsic amb una activitat moderada de l'EM. Es desconeix si la cladribina s'excreta en la llet materna. Davant la possibilitat de reaccions adverses greus en els nadons alimentats amb lactància materna, durant el tractament amb cladribina i fins a una setmana després de l'última dosi, la lactància materna està contraindicada (L5).

EM I PART

No existeixen diferències significatives en l'edat gestacional, el pes dels nadons al néixer, els dies d'hospitalització post-part i la freqüència de part vaginal assistit versus el part per cesària en les dones amb EM i la població general. La indicació de la tècnica empleada durant el part és una decisió obstètrica si bé, cal considerar major possibilitat de cesària, part instrumentat i treball de part, en dones amb més discapacitat. D'altra banda, no existeix contraindicació per l'ús de qualsevol tipus d'anestèsia (Lu et al 2013; Pasto et al 2012).

5. EM i post-part

ACTIVITAT DE L'EM POST-PART

Els tres primers mesos post-part són el període de major risc per a l'empitjorament de l'activitat de l'EM, tant clínicament com radiològica, tornant posteriorment als nivells basals pre-embaràs (Alroughani et al 2018, Confavreux 1998). Per aquesta tendència observada tant en sèries de pacients com en registres més grans, en aquelles dones amb més risc de presentar un brot post-part (alta activitat pre-embaràs, brots durant l'embaràs i/o no ús de FMM previ), és aconsellable iniciar de forma precoç el FMM. En aquest sentit, cal tenir present que no tots els FMM actuen amb la mateixa rapidesa i eficàcia per prevenir els brots postpart (Coyle 2016). Per als brots post-part es poden utilitzar corticoides, ja que el pas de la metilprednisolona a la llet materna és mínim. No obstant, per tal de minimitzar l'exposició del nadó als corticoids, és aconsellable esperar entre dues i quatre hores post-administració per a donar el pit (Boz et al. 2017).

EM I LACTÀNCIA MATERNA

Els beneficis de la lactància materna (LM) per al nadó són ben coneguts, però la seva possible acció protectora per a l'activitat de l'EM en el post-part, ha estat objecte d'estudi en nombrosos registres i les dades no són concloents. Mentre que alguns estudis han observat que l'LM exclusiva (durant ≥2 mesos) pot reduir l'augment del nombre de brots que s'experimenten en el període posterior al part (Hellwig et al 2015), altres autors no han demostrat aquest benefici de l'LM sobre l'activitat de la malaltia (Jesus-Ribeiro et al. 2017). Possiblement, la causa d'aquesta aparent protecció sigui per un biaix de selecció, ja que son les mares amb un curs més benigne de l'EM les que trien aquesta opció. Seguint les recomanacions de l'OMS, les mares amb una EM controlada durant l'embaràs, poden triar l'LM exclusiva durant 6 mesos. D'altra banda, la decisió d'iniciar l'FMM o de fer LM exclusiva, bé condicionada per l'escassa informació disponible sobre la seguretat dels FMM en l'LM. Les molècules de gran mida com els IFNB i l'AG, passen en quantitats mínimes a la llet materna i es consideren segures per al nadó. No s'ha confirmat que els fàrmacs orals, en general molècules de petita mida, passin a la llet materna, però en qualsevol cas no es recomanen durant l'LM. Sobre els anticossos monoclonals, passen a la llet en baixes concentracions però es degraden a l'intestí, pel que és probable que siguin segurs per al nadó, però no existeix suficient evidència. En la Taula 3 es resumeixen els períodes

de rentat i les recomanacions especifiques dels FMM durant l'embaràs i la lactància.

6. Resum i conclusions

Després del diagnòstic d'EM en dones d'edat fèrtil, es pot projectar l'embaràs abans de començar el tractament amb FMM, però en les formes més actives és millor controlar primer la malaltia, aconseguint que es trobin almenys un any lliures de brots. En l'embaràs programat s'imposa retirar primer l'FMM i esperar el temps recomanat sense tractament abans d'intentar la concepció; o bé assumir el baix risc per al fetus i mantenir-lo en el cas de AG, IFNB i reservar el NTZ en les pacients amb formes més actives com a màxim fins al tercer trimestre de gestació. Si no es produeix la gestació en un temps raonable, s'aconsella consultar a especialistes en fertilitat. Si té lloc un embaràs accidental, s'ha de retirar immediatament el fàrmac si és teratogènic i realitzar el procediment d'eliminació accelerada en el cas de teriflunomida. En les pacients amb desig genèsic amb una activitat moderada de la malaltia, cal considerar l'ús de tractaments d'inducció com l'ALZ i la CDB, que permeten mantenir l'efecte biològic de forma perllongada i planificar l'embaràs després de 4 mesos de la seva administració en el cas d'ALZ i 6 mesos en el cas de CDB.

Es recomana administrar àcid fòlic i mantenir uns nivells plasmàtics de vitamina D normals durant l'embaràs. Després del part es pot realitzar lactància materna, a ser possible exclusiva en els primers mesos, però en les formes més actives d'EM s'ha de reiniciar el tractament poc després del part, deixant de banda la lactància materna, tot i que ocasionalment aquesta pot coexistir amb AG, IFNB o NTZ. És essencial desenvolupar registres d'embaràs en dones i en els homes que han contribuït a una gestació mentre rebien FMM. Les indicacions exposades en aquesta breu revisió han de ser reavaluades periòdicament donat que les dades de les que es disposa a l'actualitat no són suficients per establir directrius definitives en quant a la relació de l'embaràs i la lactància amb l'EM i amb els fàrmacs que s'utilitzen per tractar-la.

Taules

Taula 1. Categories dels FMM de l'EM en l'embaràs i la lactància per l'EMA

Embaràs

A	Estudis controlats en humans: no risc fetal
B	No risc fetal en estudis animals ni en estudis humans no controlats. Risc fetal en estudis animals, però no en estudis humans controlats
C	Efectes adversos en estudis animals, però no en estudis humans no controlats i els beneficis superen els riscos. No estudis adequats en animals ni en humans.
D	Evidència de risc fetal humà, però els beneficis superen els riscos.
X	Anormalitats fetals o toxicitat (animals o humanes), i els riscos superen els possibles beneficis.

Lactància

L1	El més segur
L2	Segur
L3	Moderadament segur
L4	Possiblement perillós
L5	Contraindicat

FDA Pregnancy

Categories.https://depts.washington.edu/druginfo/Formulary/Pregnancy.pdf 27.

Taula 2. Recomanacions per a l'ús de FMM en dones amb EM en la planificació, l'embaràs i la lactància materna

FMM	Planificació i períodes de rentat	FDA (EEUU)	EMA (Europa)	Riscs associats	Lactància materna
Interferó beta	No necessari Mantenir fins el test d'embaràs positiu Discutir si mantenir durant l'embaràs	**B**	No CI absoluta, discutir riscs i beneficis amb el pacient (n>1500)	Monitorització habitual No risc fetal específic	**L3**: Probablement segur (nivells 0.006% de la dosi materna) Reiniciar FMM?
Acetat de Glatiràmer	No necessari Mantenir fins el test d'embaràs positiu Discutir si mantenir durant l'embaràs	**B**	No CI absoluta, discutir riscs i beneficis amb el pacient (n>4000)	Monitorització habitual No risc fetal específic	**L3**: Probablement segur Reiniciar FMM?
Natalizumab	No necessari Mantenir fins el test d'embaràs positiu Discutir si mantenir durant l'embaràs fins la semana 30 de gestació Valorar espaiar la dosi 6-8 setmanes?	**C**	Considerar retirar-lo si embaràs	Vigilar risc de rebrot de l'EM si es retira Monitoritzar hemograma al nadó (risc trombocitopènia i anèmia hemolítica)	**L3**: Probablement segur (present a la llet materna, mínima absorció intestinal pel nadó) Reinici precoç del FMM
Alemtuzumab	Esperar 4 mesos després del darrer cicle	**C**	No recomanat a l'embaràs	Monitoritzar funció tiroïdea mare i nadó	**ND** (L3)
Ocrelizumab i AntiCD20	Esperar 4-6 mesos (EEUU) a 12 mesos (EU) després del darrer cicle	**C**	No recomanat a l'embaràs	Monitorització habitual Risc de depleció Limf B en el nounat	**ND** (L3)
Fingolimod	6-8 setmanes	**C**	Contraindicat en l'embaràs	Vigilar risc de rebrot de l'EM Risc d'avortament i despistatge malformacions fetals (cardíaques)	**L4**: Evitar-lo
Dimetilfumarat	No necessari	**C**	Contraindicat en l'embaràs	ND Despistatge malformacions fetals?	**L4**: Evitar-lo (no dades disponibles)
Teriflunomida	Procediment d'eliminació accelerada amb colestiramina (confirmar nivells <0.02mg/L)	**X**	Contraindicat en l'embaràs	Despistatge malformacions fetals	**ND** (L5)
Cladribina	Esperar 6 mesos després del darrer cicle	**D**	Contraindicat en l'embaràs	Risc de malformacions congènites observat en altres inhibidors del DNA	**ND** (L5) Probablement segura després de 6 mesos del darrer cicle

Bibliografia

1. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G, Stern K, Phillips AL. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. Neurology. 2018 Oct 23;91(17): e1559-e1569.

2. Coyle PK, Oh J, Magyari M, Oreja-Guevara C, Houtchens M. Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. Mult Scler Relat Disord. 2019 Jul; 32:54-63

3. Orviz Garcia A, Esclerosis Múltiple. Volumen 1. Monografia Neurologia Clínica, Cap7 105-123.

4. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med. 1998 Jul 30;339(5):285-91.

5. Coyle PK. Multiple sclerosis in pregnancy. Continuum (Minneap Minn) 2014;20(1):42-59.

6. Hellwig K, Haghikia A, Rockhoff M, Gold R. Multiple sclerosis and pregnancy: experience from a nationwide database in Germany. Ther Adv Neurol Disord 2012;5(5): 247-53.

7. Hughes SE et al; MSBase study group. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. Mult Scler. 2014 May;20(6):739-46.

8. Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Mangement of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years. Obstet & Gynecol 2014;124(6):1157-68.

9. Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: Guidance for healthcare providers. Mult Scler. 2017 May;23(6):757-764

10. David OJ, Ocwieja M, Meiser K, Emotte C, Jakab A, Wemer J, den Daas I, Schmouder R. Pharmacokinetics of fingolimod (FTY720) and a combined oral contraceptive coadministered in healthy women: drug-drug interaction study results. Int J Clin Pharmacol Ther. 2012 Aug;50(8):540-4

11. Zhu B, Nestorov I, Zhao G, Meka V, Leahy M, Kam J, Sheikh SI. Evaluation of Potential Drug-Drug Interaction Between Delayed-Release Dimethyl Fumarate and a Commonly Used Oral Contraceptive (Norgestimate/Ethinyl Estradiol) in Healthy Women. Clin Pharmacol Drug Dev. 2017 Nov;6(6):604-613.

12. Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. Clin Immunol. 2013 Nov;149(2):219-24.

13. Lombardi G, Celso M, Bartelli M, Cilotti A, Del Popolo G. Female sexual dysfunction and hormonal status in multiple sclerosis patients. J Sex Med. 2011 Apr;8(4):1138-46

14. Roux T1, Courtillot C, Debs R, Touraine P, Lubetzki C, Papeix C. Fecundity in women with multiple sclerosis: an observational mono-centric study. J Neurol. 2015;262(4):957-60.

15. Sepúlveda M, Ros C, Martínez-Lapiscina EH, Solà-Valls N, Hervàs M, Llufriu S, La Puma D, Casals E, Blanco Y, Villoslada P,

Graus F, Castelo-Branco C, Saiz A. Pituitary-ovary axis and ovarian reserve in fertile women with multiple sclerosis: A pilot study. Mult Scler. 2016 Apr;22(4):564-8

16. Kim D, Leurer C, So B, Casserley C, Seyman E, Baral S, Oh J, 2018. Sexual Dysfunction in Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence (P692). ECTRIMS, Berlin, Germany.

17. Lew-Starowicz M, Gianotten WL, 2015. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. Handb. Clin. Neurol. 130, 357-370.

18. Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. Ther Adv Neurol Disord. 2016 May;9(3):198-210.

19. Brzosko B, Thiel S, Gold R, Hellwig K, 2018. Low Relapse Risk Under Disease Modifying Treatment During ART in Women With Relapsing Remiting Multiple Slcerosis (P356). AAN, Los Angeles, CA.

20. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2017 Jan;13(1):25-36.

21. Xia Z, White CC, Owen EK, Von Korff A, Clarkson SR, McCabe CA, Cimpean M, Winn PA, Hoesing A, Steele SU, Cortese IC, Chitnis T, Weiner HL, Reich DS, Chibnik LB, De Jager PL. Genes and Environment in Multiple Sclerosis project: A platform to investigate multiple sclerosis risk. Ann Neurol. 2016 Feb;79(2):178-89

22. Buraga I, Popovici RE. Multiple sclerosis and pregnancy: current considerations. Scientific World Journal 2014;2014:513160.

23. Hellwig K. Pregnancy in multiple sclerosis. Eur Neurol. 2014;72 Suppl 1:39-42o

24. Oreja-Guevara C, Wiendl H, Kieseier BC, Airas L; NeuroNet Study Group. Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for the practitioner. Ther Adv Neurol Disord. 2014 Mar;7(2):137-49

25. Jalkanen A, Kauko T, Turpeinen U, Hämäläinen E, Airas L. Multiple sclerosis and vitamin D during pregnancy and lactation. Acta Neurol Scand. 2015 Jan;131(1):64-7.

26. Mahadeva A, Tanasescu R, Gran B. Urinary tract infections in multiple sclerosis: under-diagnosed and under-treated? A clinical audit at a large University Hospital. Am J Clin Exp Immunol. 2014 Feb 27;3(1):57-67.

27. Hviid A, Mølgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. CMAJ. 2011 Apr 19;183(7):796-804.

28. Miller DH, Fazekas F, Montalbán X, Reingold SC, Trojano M. Pregnancy, sex and hormonal factors in multiple sclerosis. Mult Scler 2014;20(5):527-36

29. Airas L, Kaaja R. Pregnancy and multiple sclerosis. Obstet Med. 2012 Sep;5(3):94-7.

30. Alroughani R, Altintas A, Al Jumah M, Sahraian M, Alsharoqi I, AlTahan A, Daif A, Dahdaleh M, Deleu D, Fernandez O,

Grigoriadis N, Inshasi J, Karabudak R, Taha K, Totolyan N, Yamout BI, Zakaria M, Bohlega S. Pregnancy and the Use of Disease-Modifying Therapies in Patients with Multiple Sclerosis: Benefits versus Risks. Mult Scler Int. 2016;1034912.

31. Langer-Gould A. The pill times 2. What every woman with multiple sclerosis should know. Neurology 2014;82:654-5.

32. Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: Therapeutic considerations. J Neurol 2013;260(5):1202-14.

33. Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, Grinspan A, Weinstock-Guttman B, Haas J, Izquierdo G, Riley C, Ross AP, Baruch P, Drillman T, Coyle PK. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. Int J MS Care. 2018 Jan-Feb;20(1):9-14.

34. Thiel S, Langer-Gould A, Rockhoff M, Haghikia A, Queisser-Wahrendorf A, Gold R, Hellwig K. Interferon-beta exposure during first trimester is safe in women with multiple sclerosis-A prospective cohort study from the German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry. Mult Scler. 2016 May;22(6):801-9.

35. Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, Popescu C, Adamo A, Klinger J, et al. Pregnancy and infant Outcomes with Interferon Beta Pregnancy Registry and Population Based Registries in Finland and Sweden. 2018;2658.

36. Friend S, Richman S, Bloomgren G, Cristiano LM, Wenten M. Evaluation of pregnancy outcomes from the Tysabri® (natalizumab) pregnancy exposure registry: a global, observational, follow-up study. BMC Neurol. 2016 Aug 24;16(1):150.

37. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, Menck S, Zimmermann J, Herbstritt S, Marziniak M, Kümpfel T, Meinl I, Plavina T, Gold R, Hellwig K. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. JAMA Neurol. 2014 Jul 1;71(7):891-5.

38. Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, Zaffaroni M, Moiola L, Martinelli V, Lanzillo R, Brescia Morra V, Rinaldi F, Gallo P, Tortorella C, Paolicelli D, Pozzilli C, De Giglio L, Cavalla P, Cocco E, Marrosu MG, Patti F, Solaro C, Bellantonio P, Uccelli A, Laroni A, Pastò L, Giannini M, Trojano M, Comi G, Amato MP; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. Neurology. 2018 Mar 6;90(10):e823-e831.

39. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, Clanet M, Comi G, Derfuss T, Fazekas F, Hartung HP, Havrdova E, Hemmer B, Kappos L, Liblau R, Lubetzki C, Marcus E, Miller DH, Olsson T, Pilling S, Selmaj K, Siva A, Sorensen PS, Sormani MP, Thalheim C, Wiendl H, Zipp F. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018 Feb;24(2):96-120.

40. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. Pract Neurol. 2019 Apr;19(2):106-114.

41. McCombe P, Achiron A, Margolin DH, et al. Pregnancy outcomes in the alemtuzumab MS clinical development program. Mult Scler 2014;20(S1):436-7.

42. Langer-Gould AM. Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2019 Jun;25(3):773-792.

43. Karlsson G, Francis G, Koren G, et al. Pregnancy outcomes in the clinical development program of fingolimod in multiple sclerosis. Neurology 2014;82:674-80.

44. Geissbühler Y, Vile J, Koren G, Guennec M, Butzkueven H, Tilson H, MacDonald TM, Hellwig K. Evaluation of pregnancy outcomes in patients with multiple sclerosis after fingolimod exposure. Ther Adv Neurol Disord. 2018 Nov 3;11:1756286418804760

45. Lu E, Zhao Y, Dahlgren L, Preston R, van der Kop M, Synnes A, Sadovnick AD, Traboulsee A, Tremlett H. Obstetrical epidural and spinal anesthesia in multiple sclerosis. J Neurol. 2013 Oct;260(10):2620-8.

46. Pastò L, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Giannini M, Razzolini L, Piscolla E, De Giglio L, Pozzilli C, Paolicelli D, Trojano M, Marrosu MG, Patti F, La Mantia L, Mancardi GL, Solaro C, Totaro R, Tola MR, Di Tommaso V, Lugaresi A, Moiola L, Martinelli V, Comi G, Amato MP; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Epidural analgesia and cesarean delivery in multiple sclerosis post-partum relapses: the Italian cohort study. BMC Neurol. 2012 Dec 31;12:165.

47. Alroughani R, Alowayesh MS, Ahmed SF, Behbehani R, Al-Hashel J. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. Neurology. 2018 Mar 6;90(10):e840-e846

48. Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, Sen S, Sarac Y, Emrah Mavis M. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018 Aug;24(9):1205-1211.

49. Hellwig K, Rockhoff M, Herbstritt S, Borisow N, Haghikia A, Elias-Hamp B, Menck S, Gold R, Langer-Gould A. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. JAMA Neurol. 2015 Oct;72(10):1132-8.

50. Jesus-Ribeiro J, Correia I, Martins AI, Fonseca M, Marques I, Batista S, Nunes C, Macário C, Almeida MC, Sousa L. Pregnancy in Multiple Sclerosis: A Portuguese cohort study. Mult Scler Relat Disord. 2017 Oct;17:63-68.

19. Teràpies immunosupressores i trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH)

Dra. M. Alba Mañé Martínez (1) i Dra. Yolanda Blanco (2)
(1) Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona
(2) Hospital Clínic. Barcelona

1. Introducció

Si entenem la teràpia immunosupressora com aquella que provoca una reducció de l'activació o eficàcia del sistema immunològic, tots el tractaments ja exposats als capítols previs ho són. Aquí farem referència als fàrmacs més clàssics de mecanisme citotòxic no específic.

2. Rituximab

Anticòs monoclonal quimèric murí/humà que s'uneix específicament al antigen CD20, una fosfoproteïna transmembrana no glucosilada, expressada en els limfòcits pre-B i B madurs. La unió de rituximab a l'antigen CD20 desencadena la lisi de cèl·lules B. Presenta escassa capacitat per travessar la barrera hemato-encefàlica.

EVIDÈNCIA CLÍNICA

Diversos assajos clínics de Rituximab en Esclerosi Múltiple van observar una reducció de la taxa anual de brots i del nombre de noves lesions en RM cerebral en comparació amb placebo (1,2). L'any 2013, un estudi de la Cochrane concloïa que les limitacions metodològiques dels estudis disponibles, juntament amb el potencial risc de leucoencefalopatia multifocal progressiva associada a Rituximab, feien necessari avaluar millor el perfil d'eficàcia i seguretat de Rituximab (3). Si bé els assajos clínics amb Rituximab en Esclerosi Múltiple es van abandonar, per donar pas a assajos amb els nous anticossos monoclonals antiCD20: l'humanitzat ocrelizumab i l'humà ofatumumab, en els darrers anys s'han dut a terme estudis observacionals. Així doncs, estudis observacionals retrospectius en pacients amb esclerosi múltiple remitent recurrent, amb manca de resposta a teràpies de primera o segona línia, en formes progressives, i en pacients amb altres malalties autoimmunes concomitants, han observat resultats d'eficàcia clínica i radiològica similars als reportats en els assajos clínics controlats previs (4,5). Així mateix, estudis observacionals han mostrat un adequat perfil de seguretat del tractament a llarg termini amb dosis de record de rituximab (4,6). A la pràctica clínica, Rituximab s'ha emprat els darrers anys, abans de l'autorització d'ocrelizumab, com a ús compassiu en pacients amb formes remitents-recurrents amb manca de resposta a 1a o 2a línia i contraindicació per a les alternatives terapèutiques, o en formes progressives (4,7).

RECOMANACIÓ D'ÚS

En el moment actual, el Servei Català de la Salut considera rituximab com a fàrmac d'ús en Esclerosi Múltiple en situacions especials, és a dir, que no té indicació específica per la malaltia, però en pot millorar l'evolució per les característiques específiques de la persona i per l'activitat de l'Esclerosi Múltiple (8). Per exemple en casos d'intolerància o absència de resposta a altres fàrmacs, o en cas de concomitància d'altres malalties autoimmunes, com p.e artritis reumatoide, artritis psoriàsica, espondilitis anquilosant, púrpura trombocitopènica idiopàtica, anèmia hemolítica, glomerulonefritis, etc.

ADMINISTRACIÓ

La posologia més emprada en Esclerosi Múltiple és una dosi inicial de 2000mg (dues infusions de 1000mg ev separades per un interval de 15 dies) i dosis de record de 500mg ó 1000mg (segons pes, tolerància, activitat de la malaltia...) separades per intervals de 6 – 9 mesos, en funció del recompte de limfòcits CD19 (4).

EFECTES ADVERSOS

Durant la perfusió del fàrmac poden presentar-se reaccions

relacionades amb la perfusió (urticària, cefalea, febre, nàusees o hipotensió) o reaccions de hipersensibilitat aguda tipus 1 mediada per IgE (9).

A llarg termini, s'ha observat un increment de les infeccions de vies respiratòries superiors, gastroenteritis, infeccions urinàries, infeccions per virus herpes i grip; disminució d'IgG i IgM, limfopènia i neutropènia. Com a efectes adversos poc freqüents però potencialment greus destaquen la leucoencefalopatia multifocal progressiva, la reactivació del virus de l'hepatitis B i les infeccions oportunistes en context d'immunosupressió, i la necròlisi epidèrmica tòxica i la síndrome de Stevens-Johnson induïdes pel fàrmac (9).

MONITORITZACIÓ DE LA SEGURETAT

Abans de la prescripció de rituximab cal assegurar una correcta immunització per varicel·la, xarampió i VHB, ja que durant el tractament estan contraindicades les vacunes de virus vius atenuats. Així mateix, cal descartar infeccions actives: tuberculosi (quantiferó), leucoencefalopatia multifocal progressiva (RMN cerebral), hepatitis (serologies VHB i VHC) i VIH; i descartar dèficit d'immunoglobulines.

Una vegada iniciat el tractament, cal realitzar controls de funció renal i hepàtica, hemograma, coagulació i dosificació d'immunoglobulines al primer, tercer i sisè mes de tractament i posteriorment semestralment. Estudi subpoblacions limfocitàries CD19/CD20 cada 6-9 mesos per valorar dosis de record.

RECOMANACIONS

En dones en edat fèrtil, és obligat prendre mesures anticonceptives efectives sota tractament amb Rituximab i durant 12 mesos després de finalitzar la última perfusió. Cal planificar l'aturada del tractament abans de la gestació. Rituximab està contraindicat durant la lactància (9).

3. Azatioprina

Immunosupressor derivat de la 6-mercaptopurina. Exerceix la seva acció incorporant-se a la molècula d'ADN i inhibint la síntesi d'ARN. Presenta activitat inhibitòria tant en la immunitat cel·lular com humoral.

EVIDÈNCIA CLÍNICA

Azatioprina està aprovada al estat espanyol com a tractament de primera línia en Esclerosi Múltiple remitent recurrent (7). Fou àmpliament emprada en Esclerosi Múltiple fins que la seva prescripció va decaure amb l'arribada dels immunomoduladors (interferons i acetat de glatiràmer) què aportaven un major nivell d'evidència i un millor perfil de seguretat. Diversos estudis han revalorat l'ús d'azatioprina en l'Esclerosi Múltiple remitent recurrent. Un metanàlisi de set assajos clínics, controlats i aleatoritzats, amb azatioprina vs placebo va concloure que l'azatioprina seria efectiva en la reducció de la taxa anual de brots, mentre que els resultats en relació al seu efecte sobre la discapacitat a llarg termini serien contradictoris.10 Un metanàlisi de la Cochrane i un assaig clínic de no inferioritat amb azatioprina vs interferó beta van concloure que l'eficàcia de l'azatioprina no seria inferior a la dels interferons B per als pacients amb Esclerosi Múltiple remitent recurrent i que podria ser un tractament de manteniment apropiat en pacients amb brots freqüents que precisen corticoides (11,12). No obstant, aquests estudis són anteriors a l'arribada dels nous tractaments orals i els monoclonals.

RECOMANACIÓ D'ÚS

L'administració oral i el baix cost, van fer considerar l'azatioprina com una alternativa terapèutica en aquells pacients que abandonaven els immunomoduladors per intolerància al tractament injectable. L'arribada dels nous fàrmacs orals, amb indicació específica per Esclerosi Múltiple, ha relegat l'ús de l'azatioprina. No obstant, l'azatioprina podria ser considerada una opció terapèutica en pacients que presenten de forma concomitant Esclerosi Múltiple i altres malalties autoimmunes com hepatitis autoimmune, malaltia de Crohn, espondilitis anquilosant o artritis psoriàsica.

EFECTES ADVERSOS

Els principals efectes secundaris d'azatioprina són leucopènia i hepatotoxicitat reversibles, pel què cal monitoritzar i ajustar

la dosi. L'azatioprina presenta activitat oncogènica, a valorar especialment després de 10 anys de tractament i amb dosis acumulades superiors a 600g (13).

MONITORITZACIÓ I AJUST DE LA DOSI

La farmacocinètica de l'azatioprina depèn d'una important variabilitat interindividual en relació a un polimorfisme genètic de l'enzim tiopurina-metiltransferasa (TPMT) què metabolitza la azatioprina. La monitorització de la TPMT permet individualitzar la dosi d'azatioprina per tal de reduir el risc de mielotoxicitat i assegurar eficàcia. Es pot mesurar l'activitat de l'enzim TPMT en l'eritròcit (fenotip) o quantificar l'activitat de la TPMT en funció del genotip: homozigot per l'al·lel d'alta activitat enzimàtica, heterozigot o homozigot per l'al·lel de baixa activitat enzimàtica. Així doncs, si es detecta alta activitat de TPMT, la dosi establerta per a Esclerosi Múltiple seria 2.5mg/Kg/dia; si es detecta activitat intermèdia, caldria reduir la dosi un 50%; si es detecta baixa activitat, es contraindica l'azatioprina. Per altra banda, es pot valorar l'increment del volum corpuscular mig del eritròcit (VCM) com mesura de monitorització del tractament amb azatioprina, ja que l'azatioprina provoca un augment del VCM entre 3-8fL a partir dels 3 mesos de tractament. No obstant, la valoració del VCM pot estar artefactada per una deficiència de ferro, folats o cobalamines o per la interacció amb alguns fàrmacs.

RECOMANACIONS

En dones i homes en edat fèrtil es recomanen mesures anticonceptives durant el tractament amb azatioprina i fins 3 mesos després d'haver finalitzat el tractament. Azatioprina es considera contraindicada durant l'embaràs i la lactància per risc d'anomalies congènites i leucopènia. No obstant, l'FDA el considera categoria D i es podria emprar si els beneficis són superiors als potencials riscs; en tal cas, es recomana seguiment del fetus i control d'hemograma i funció hepàtica en el nadó lactant.

4. Mitoxantrona

Fàrmac quimioteràpic sintètic derivat de les antraciclines. La mitoxantrona té diversos mecanismes d'acció com la intercalació de la molècula de mitoxantrona entre les cadenes d'ADN o la inhibició de l'enzim topoisomerasa II, provocant el trencament de les cadenes d'ADN i translocacions cromosòmiques. Presenta múltiples accions sobre el sistema immune: suprimeix la proliferació de limfòcits, inhibeix la producció d'anticossos, impedeix la presentació d'antígens, i disminueix la secreció de citoquines.

EVIDÈNCIA CLÍNICA

Mitoxantrona fou aprovada per l'FDA i la EMEA per al tractament de l'Esclerosi Múltiple remitent-recurrent amb alta activitat clínica i radiològica, Esclerosi Múltiple secundària progressiva i Esclerosi Múltiple progressiva amb brots.

Diferents assajos clínics van demostrar una moderada reducció de la taxa anual de brots i de la discapacitat comparat amb placebo (14), així com una reducció en el nombre de lesions hiperintenses en T2 però no en el nombre acumulat de lesions amb realç de gadolini, comparat amb placebo (15). Posteriorment es van realitzar estudis comparatius amb acetat de glatiràmer vs tractament inductor amb mitoxantrona seguit d'acetat de glatiràmer, observant-ne una reducció significativa de les lesions amb realç gadolini en el braç inductor, sense poder demostrar diferències en la taxa de brots o la progressió de la discapacitat mesurada amb EDSS (16).

Durant anys, mitoxantrona s'ha emprat en el tractament de l'Esclerosi Múltiple. La dosificació més comuna fou 2mg/m2 en infusió endovenosa en 15 minuts. Una dosi cada 3 mesos durant 2 anys, fins a una dosi màxima acumulada de 140mg/m2. Diferents estudis van valorar l'ús d'acetat de glatiràmer, INF-beta-1b o INF-beta-1a com a tractament de manteniment després de la finalització de mitoxantrona, amb resultats poc concloents (17).

RECOMANACIÓ D'ÚS

Actualment, la valoració del benefici / risc de mitoxantrona en Esclerosi Múltiple, amb una eficàcia moderada i un potencial risc tòxic, juntament amb l'aparició de nous fàrmacs amb major eficàcia i menor toxicitat, porta a desaconsellar l'ús de mitoxantrona com a tractament de l'Esclerosi Múltiple remitent-recurrent (18). En quant a les formes secundàries

progressives amb brotades, mitoxantrona en té l'aprovació però ha quedat en desús per la seva toxicitat, i ha estat rellevada pels fàrmacs monoclonals antiCD20.

EFECTES ADVERSOS

Com a efectes adversos més freqüents s'han descrit un augment del risc d'infeccions del tracte urinari i del tracte respiratori superior; una elevació dels nivells en sang de l'apartat aminotransferasa i el nitrogen ureic; efectes adversos gastrointestinals com nàusees, diarrea, estrenyiment, estomatitis i dolor abdominal. S'han observat també casos d'alopècia, anorèxia, astènia i cefalea.

Cal destacar els efectes adversos més greus: la cardiotoxicitat i la leucèmia aguda relacionada amb el fàrmac. Ambdós efectes adversos es troben en relació a la dosi acumulada de mitoxantrona, no obstant, poden presentar-se en qualsevol moment després de l'inici de mitoxantrona, tant en fases precoces com en fases tardanes després de la finalització del tractament.

El principal efecte cardiotòxic és la reducció de la fracció d'ejecció del ventricle esquerre, asimptomàtica en un 12% dels pacients i simptomàtica en un 0.4%. S'ha descrit insuficiència cardíaca congestiva en un 0.4% dels pacients. S'han observat casos de vessament pericàrdic i infart agut de miocardi; així com un augment del risc d'arítmies, bradicàrdia sinusal i alteracions en l'ECG (19,20). Un estudi comparatiu entre tractament amb mitoxantrona vs tractament amb mitoxantrona associat a dexrazoxane (un agent cardioprotector emprat en toxicitat per quimioteràpics) va observar que amb l'administració concomitant de dexrazoxane es reduïa el grau de cardiotoxicitat però no s'evitava (21).

En relació a les alteracions hematològiques, s'ha observat mielosupressió a l'inici del tractament, especialment neutropènia. La incidència de leucèmia mieloide aguda associada a mitoxantrona en pacients amb Esclerosi Múltiple és aproximadament del 0.8%. Tot i que la majoria de casos de leucèmia aguda han presentat remissió després del tractament específic, la mortalitat es troba al voltant del 30% (29).

Finalment, cal tenir en compte l'efecte de la mitoxantrona en relació a la fertilitat. Sota tractament amb mitoxantrona s'ha observat amenorrea i infertilitat femenina, així com anomalies en l'espermatogènesi. Per altra banda, mitoxantrona ha demostrat ser teratògena en animals, sense estudis en humans. En els casos reportats de gestants post-tractament amb mitoxantrona, no s'ha observat major taxa d'avortaments, prematuritat, anomalies congènites ni problemes durant el part.

CONTRAINDICACIONS

L'administració de mitoxantrona està contraindicada si el recompte de neutròfils <1.500 cèl·lules/mm^3. Durant el tractament amb Mitoxantrona està contraindicada la immunització amb vacunes de virus vius atenuats.

MONITORITZACIÓ DE LA SEGURETAT

En pacients que reben o han rebut tractament amb mitoxantrona, es recomana observació a llarg termini per tal de detectar possibles efectes adversos.

Monitorització hematològica, bioquímica, hepàtica i renal amb analítica trimestral durant el tractament (abans de cada dosi) i fins a 6 mesos després d'haver finalitzat el tractament amb mitoxantrona. Monitorització hematològica periòdica post-tractament.

Monitorització cardíaca amb exploració física, ECG i ecocardiografia transtoràcica per a valoració de la funció ventricular esquerra. Es recomana monitorització cardíaca trimestral durant el tractament (abans de cada dosi), i anual durant 5 anys després d'haver finalitzat el tractament amb mitoxantrona.

RECOMANACIONS

En dones i homes en edat fèrtil es recomanen mesures anticonceptives durant el tractament amb mitoxantrona i fins 6 mesos després d'haver finalitzat el tractament. El tractament amb mitoxantrona està contraindicat durant l'embaràs i lactància.

5. Ciclofosfamida

Fàrmac quimioteràpic alquilant emprat en Esclerosi Múltiple abans de la introducció dels immunomoduladors. La ciclofosfamida s'uneix a l'ADN i interromp la replicació cel·lular. Provoca immunosupressió tant en immunitat cel·lular com humoral i té capacitat de travessar la barrera hemato-encefàlica.

Actualment, donada l'evidència limitada en el seu efecte sobre la progressió de la malaltia i sobre les mesures en RM cerebral, juntament amb els efectes adversos d'immunosupressió transitòria, toxicitat gonadal, cistitis hemorràgica i el potencial risc de neoplàsia més enllà de la finalització del tractament, no es considera indicada en el tractament de l'Esclerosi Múltiple remitent recurrent (22). No obstant, es podria plantejar l'ús de ciclofosfamida a altes dosis com a fàrmac inductor en Esclerosi Múltiple fulminant, amb una relativa seguretat i eficàcia, i com alternativa al trasplantament de medul·la òssia (7,23,24).

No es disposa d'una posologia establerta per a la ciclofosfamida. Cal individualitzar la dosi i el règim d'administració a criteri del facultatiu. A títol orientatiu, la dosi total per tractament oscil·la entre 4 – 12g de ciclofosfamida ev.

Bibliografia

1. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et al. HERMES Trial Group. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting múltiple sclerosis. N Engl J Med. 2008 Feb 14;358:676-88

2. Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open- label, phase I trial. Ann Neurol. 2008 Mar;63:395-400

3. He D, Guo R, Zhang F et al. Rituximab for relapsing-remitting múltiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Dec;12: CD009130

4. Salzer J, Svenningsson R, Alping P et al. Rituximab in múltiple sclerosis. A retrospective observational study on safety and efficacy. Neurology. 2016;87:2074-81

5. Barra M, Soni D, Huy Vo K et al. Experience with long-term rituximab use in a multiple sclerosis clínic. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2016; doi: 10.1177/2055217316672100

6. Berenguer-Ruiz L, Sempere A, Gimenez-Martinez J et al. Rescue therapy using rituximab for multiple sclerosis. Clin Neuropharm 2016;39:178-81

7. García Merino A, Fernández O, Montalban X et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neurología sobre el uso de medicamentos en esclerosis múltiple: escalado terapéutico. Neurologia 2010;25:378-90

8. http://decisionscompartides.gencat.cat/ca/decidir-sobre/esclerosi_multiple/opcions_tractament/mesures_farmacologiques#bloc4

9. MabThera® Ficha técnica o resumen de las características del producto. Roche Pharma AG

10. Yudkin Pl, Ellison GW, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in múltiple sclerosis. Lancet 1991 Oct 26;338:1051-55

11. Filippini G, Del Giovane C, Vacchi L et al. Immunomodulators and immunosuppressants for multiple sclerosis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jun 6;6:CD008933

12. Massacesi L, Tramacere I, Amoroso S et al. Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial. PLoS One. 2014 Nov 17;9:e113371

13. Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for múltiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2009 Feb;80:131-2

14. Hartung HP, Gonsette R, Konig N et al. Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002 Dec;360:2018-25

15. Krapf H, Morrissey SP, Zenker O et al. MIMS Study Group. Effect of mitoxantrone on MRI in progressive MS: results of the MIMS trial. Neurology. 2005 Sep;65:690-5

16. Vollmer T, Panitch H, Bar-Or A et al. Glatiramer acetate after induction therapy with mitoxantrone in relapsing multiple sclerosis. Mult Scler. 2008 Jun;14:663-70

17. Rieckmann P, Heidenreich F, Sailer M et al. Treatment de-escalation after mitoxantrone therapy: results of a phase IV, multicentre, open-label, randomized study of subcutaneous interferon beta 1a in patients with relapsing múltiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2012 Jan;5:3-12

18. Martinelli Boneschi F, Vacchi L, Rovaris M et al. Mitoxantrone for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD002127.

19. Fleischer V, Salmen A, Kollar S et al. Cardiotoxicity of Mitoxantrone treatment in a German cohort of 639 Multiple Sclerosis patients. J Clin Neurol. 2014 Oct;10: 289–95

20. Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G et al. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Evidence report: the efficacy and safety of mitoxantrone in treatment múltiple sclerosis. Neurology. 2010 May;74:1463-70

21. Bernitsas E, Wei W, Mikol DD. Suppression of mitoxantrone cardiotoxicity in multiple sclerosis patients by dexrazoxane. Ann Neurol 2006;59:206–9

22. La Mantia L, Milanese C, Mascoli N et al. Cyclophosphamide for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Jan 24:CD002819.

23. Reggio E, Nicoletti A, Fiorilla T et al. The combination of cyclophosphamide plus interferon beta as rescue therapy could be used to treat relapsing-remitting multiple sclerosis patients- twenty-four months follow-up. J Neurol. 2005 Oct;252:1255-61.

24. Harrison DM, Gladstone DE, Hammond E et al. Treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high-dose cyclophosphamide induction followed by glatiramer acetate maintenance. Mult Scler. 2012 Feb;18:202-9

6. Trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics (TAPH)

L'aplicació del TAPH en malalties autoimmunitàries va sorgir de l'evidència inesperada al model animal d'artritis que el trasplantament de medul·la òssia d'un donant HLA idèntic, com a tractament del grup control, era capaç, sorprenentment, d'aconseguir la remissió de la malaltia de la mateixa forma que ho feia el trasplantament al·logènic.

Aquesta evidència experimental, juntament amb la seva menor toxicitat i la menor mortalitat en comparació a un trasplantament al·logènic, han fet que el trasplantament autòleg s'hagi plantejat com un possible tractament per l'EM greu. Les dues premisses fonamentals en què es basa el TAPH són l'eradicació de les cèl·lules autoreactivas del pacient, i la posterior reconstitució d'un nou sistema immunitari tolerant als antígens que desencadenen i perpetuïn la resposta immunitària. L'eradicació dels limfòcits T del pacient s'aconsegueix mitjançant el tractament immunodepressor del condicionament i la depleció de cèl·lules T de l'empelt mitjançant la selecció de les cèl·lules CD34 + (cèl·lules mare).

La recomanació actual del TAPH és incloure a pacients amb EM recurrent altament activa reflectida per brots i activitat en RM cerebral, amb una durada curta de la malaltia (≤ 5 anys), i amb resposta subòptima als tractaments disponibles (1).

Règims de condicionament d'alta intensitat, com ara la irradiació corporal total i busulfan, es van utilitzar inicialment però van ser abandonats o modificats a causa de la toxicitat. Els règims de condicionament més utilitzats, i que es recomanen actualment, són els basats en BEAM (carmustina, etopòsid, citarabina i melfalan), considerats d'intensitat intermèdia, combinat amb globulina anti-timòcits. La mortalitat associada al TAPH ha disminuït en les últimes dues dècades (1), transformant-se en un procediment més segur amb taxes de mortalitat al voltant de l'1-2%. L'efecte advers a llarg termini més freqüent és el trastorn autoimmune secundari (9%) dins dels 5 anys següents al procediment.

Respecte la seva eficàcia només hi ha un assaig en el que el TAPH s'hagi comparat amb una altra teràpia, l'estudi ASTIMS, que va comptar amb problemes metodològics ja que per manca de reclutament es va haver de canviar la variable primària de clínica a radiològica. Es va tractar d' un assaig fase II amb 21 pacients amb EMRR agressiva o EMSP on va comparar amb mitoxantrona a alta dosi (12mg/m2 mensual durant 6 mesos consecutius). El TAPH es va mostrar superior en paràmetres de RM (el número de noves lesions en seqüències T2 al llarg de 4 anys va ser un 79% menor al TAPH en comparació amb mitoxantrona), i en la reducció de la TAB, si bé no es van trobar diferències en el retard de la progressió de la discapacitat, però hem de tenir en compte que fins al 67% dels pacients tenien una forma progressiva de la malaltia (2).

Una anàlisi retrospectiva de 281 pacients de 25 centres a 13 països va mostrar que la supervivència lliure de progressió de la discapacitat als 5 anys va ser del 46% (IC 95%, 42% -54%), percentatge que arriba fins al 73% al subgrup d'EMRR, i la supervivència global del 93%. L'edat més jove, la forma d'EMRR, el menor nombre d'immunoteràpies prèvies rebudes pel pacient, i la menor puntuació de l'EDSS basal van ser factors associats amb millors resultats.

Un metanàlisi recent evidencia que el TAPH aconsegueix l'objectiu NEDA (basat en brots, activitat en RM i progressió de la discapacitat) a 2 anys en el 78% - 83% dels pacients en comparació al 13% - 46% publicat pels fàrmacs modificadors del curs de la malaltia disponibles (1). A més d'un potent benefici en mesures clíniques i lesions d'RM, el TAPH mostra una gran eficàcia en les mesures d'atròfia cerebral ja que si bé s'associa a una pseudoatròfia inicial pel potent efecte antiinflamatori, això segueix d'una marcada desacceleració, i s'observa passats els dos primers anys xifres d'atròfia similars a la població general.

En el moment actual hi ha un assaig clínic en marxa que compara l'eficàcia del TAPH amb alemtuzumab.

En conclusió, el TAPH aplicat a l'EM disminueix l'activitat inflamatòria i, si bé no és capaç de curar la malaltia, sembla canviar el seu curs agressiu i retardar la progressió de la discapacitat.

Bibliografia

1. Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: A meta-analysis. Neurology 2017;88(22):2115-2122.

2. Mancardi GL, Sormani MP, Gualandi F. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a phase II trial. Neurology. 2015;84(10):981-8.

20. Tractament de la Neuromielitis Òptica

Dra. Maria Sepúlveda i Dr. Albert Saiz
Hospital Clínic. Barcelona

1. Introducció

La neuromielitis òptica (NMO) és una malaltia inflamatòria desmielinitzant del sistema nerviós central (SNC) que es caracteritza per l´afectació predominant dels nervis òptics i de la medul·la espinal (1). És una malaltia de distribució mundial però minoritària, especialment en raça blanca. Un estudi epidemiològic realitzat a Catalunya mostrà unes xifres de prevalença i d´incidència de 0,89 x 105 habitants i 0,63 x 106/ hab. i any, respectivament(2). Hi ha un clar predomini femení i la mitjana d'edat a l'inici se situa en els 39 anys, tot i que també pot debutar en nens i en gent gran. Més del 90% dels pacients segueixen un curs evolutiu en forma de brots, sovint amb recuperació incompleta dels brots i amb acumulació de discapacitat degut als mateixos (1). Inicialment va ser considerada una variant de l'esclerosi múltiple (EM), però la implicació de la immunitat humoral a la seva patogènesi (dipòsits de complement i d'immunoglobulines (Ig) al voltant dels vasos (patró vasculocèntric), extensa infiltració macrofàgica associada a neutròfils i eosinòfils en els estudis immunopatològics) i posteriorment la identificació d'un anticòs (Ac) altament sensitiu i específic, que s'unia a l´acuaporina 4 (AQP4), un canal d'aigua expressat als podòcits dels astròcits a la barrera hemato-encefàlica (BHE), va permetre diferenciar clarament les dues entitats. La identificació dels anticossos contra AQP4 (IgG-AQP4) va permetre expandir l'espectre clínic de la malaltia a formes limitades, com mielitis transverses extenses recurrents, neuritis òptiques recidivants o síndrome emètic o singlot incoercibles (aquestes formes s´inclogueren en l´anomenat NMO espectre, NMOSD, per les seves sigles en anglès) i també va permetre definir uns nous criteris diagnòstics (els criteris de 2006)(3). Finalment a l´any 2015, un comitè d´experts va formular uns nous criteris diagnòstics (criteris del 2015) en els quals es va establir el terme de NMOSD, com l´únic terme per a referir-se als pacients amb IgG-AQP4 i clínica nuclear característica de la malaltia (neuritis òptica, mielitis extensa, lesió àrea postrema, lesió diencefàlica, de tronc, o cerebral). Els criteris diagnòstics de NMOSD eren més exigents per aquells pacients que no fossin seropositius per IgG-AQP4 i inclouen criteris de ressonància magnètica (4).

El paper patogènic de l'IgG-AQP4 s'ha suggerit tant en estudis in vitro com en models animals i sembla que les lesions s'iniciarien per la unió de l'anticòs a la AQP4, que produiria activació del complement que acabaria destruint els astròcits(5). Recentment també s´ha demostrat un paper rellevant de l´IL-6 a la patogènia de la malaltia, tant alterant la permeabilitat de la barrera hematoencefàlica como promovent la diferenciació de limfòcits B en plasmablastes productors de IgG-AQP4 (6).

Finalment, a la darrera dècada s´han descobert uns altres anticossos, dirigits contra la glicoproteïna de membrana oligodendrocitària (IgG-MOG) en pacients que clínicament complirien criteris diagnòstics de NMOSD(7), però amb característiques pronòstiques diferencials dels pacients que presenten IgG-AQP4 o inclús que no presenten cap anticòs. Respecte als pacients NMOSD positius per IgG-AQP4, els pacients positius per IgG-MOG presenten un menor predomini femení i un millor pronòstic funcional, si bé resta per definir el seu paper patogènic.

No es disposa d'un tractament curatiu de l'NMOSD. El tractament existent va encaminat, per una banda, a minimitzar al màxim els danys associats amb l'atac agut, i d'altra banda, a evitar l'aparició de nous brots durant el major interval de temps possible. El fet que l'NMOSD sigui una malaltia molt infreqüent amb brots agressius, ha limitat durant anys la realització d'estudis prospectius, aleatoritzats i controlats, que avaluessin l'eficàcia de diferents teràpies. Les teràpies immunosupressores com azatioprina, micofenolat, esteroides i rituximab (anticòs monoclonal antiCD20) s´han utilitzat de forma empírica en aquests pacients, i en general, l´evidència -basada fonamentalment en estudis retrospectius, observacionals i meta-anàlisis- ha fet que aquests fàrmacs s´incorporessin a les guies terapèutiques. Algunes de les

teràpies estàndards de l´EM (interferon-beta, natalizumab, fingolimod, alemtuzumab) usades en pacients afectes d'NMOSD, s'han mostrat ineficaces o han agreujat la malaltia i per tant no s'aconsellen.

Ara bé, al llarg de 2019 s´han publicat els resultats dels primers estudis randomitzats i controlats realitzats amb diferents agents farmacològics en pacients amb NMOSD. Una de les teràpies (eculizumab) ja ha estat aprovada per l'FDA i per l'EMA per al tractament de l'NMOSD, mentre que les altres encara resten pendents de valoració. En general hi ha consens en tractar aquells pacients NMOSD positius per IgG-AQP4, i igualment els pacients NMOSD seronegatius que compleixin criteris 2015. L´inici del tractament és més controvertit en els pacients que no compleixin criteris diagnòstics per NMOSD (incloent els que són IgG-MOG positius).

2. Tractament dels brots aguts

- **Corticosteroides**
  Són el tractament més utilitzat, tant per les seves accions antiinflamatòries com immunosupressores. Habitualment s´administra metilprednisolona intravenosa (MPiv) a dosis elevades (1 g dia durant 3-5 dies), amb bona tolerància. Més del 80% dels pacients acostumen a respondre positivament. No hi ha un protocol establert de corticoides orals després del tractament intravenós, però alguns autors recomanen una pauta descendent de prednisona durant 2-6 mesos, especialment per a aquells pacients que no s'hagin recuperat totalment (8).

- **Recanvi plasmàtic (RP)**
  Tot i aquest procediment s´acostuma a reservar per a pacients amb símptomes aguts greus que no hagin respost al tractament intravenós corticoide, cada cop hi ha més evidència (estudis no controlats però) a favor del seu ús com a primera línia en els brots(9), o almenys, dins els primers cinc dies des de l´inici del brot (10). El RP té un efecte directe removent IgG-AQP4, redueix els nivells de citoquines proinflamatòries, limfòcits T i B i modifica el fenotip dels limfòcits T. Típicament, s'administren 5 cicles de recanvi plasmàtic (recanvi de 1,0-1,5 volums de plasma circulant). Sexe masculí, reflexes osteotendinosos preservats i l´inici precoç del RP s'han associat a millor pronòstic, mentre que la resposta a RP sembla independent dels nivells de IgG-AQP4(11).

- **Immunoglobulines intravenoses (IgIV)**
  Han estat utilitzades en brots refractaris a corticoides amb bona resposta, si bé es disposa de poca experiència d´ús (12).

- **Ciclofosfamida intravenosa**
  Es reservaria per a casos amb inflamació persistent i absència de resposta a corticoides i RP.

3. Tractament preventiu

Degut a l'elevada morbiditat associada a les exacerbacions de la malaltia, després del primer atac ja estaria indicat iniciar una teràpia preventiva a llarg termini. Donat el paper rellevant de la immunitat humoral a la patogènia de la NMOSD, les teràpies preventives més freqüentment utilitzades han estat les que deplecionen les poblacions limfocitàries, disminueixen els anticossos circulants o interfereixen la proliferació o activació de cèl·lules immunològiques. No hi ha un protocol establert, però azatioprina, micofenolat mofetil i rituximab són, fins ara, els fàrmacs més utilitzats en primera línia, i tots tres han demostrat una reducció dels brots en estudis no controlats, sense efectes sobre els títol d'anticossos. En una segona o tercera línia estarien: RP, ciclofosfamida, mitoxantrona, metotrexate i Ig IV. Ara bé, aquest règim terapèutic possiblement canviarà amb l'aprovació dels nous fàrmacs que recentment han demostrat eficàcia en la prevenció de brots en estudis controlats. Un cop estiguin disponibles per al seu ús, quedarà per determinar si aquestes teràpies noves ocuparan una primera línia en l´arsenal terapèutic o quedaran com a segona opció en cas de fallida dels fàrmacs més tradicionals que s'han anat utilitzant fins ara (rituximab, micofenolat) i dels quals es té més experiència d´ús.

La durada del tractament preventiu no està establerta, en part perquè la història natural de l'NMOSD és relativament impredictible. Tampoc es disposa d'un marcador de resposta

terapèutica vàlid. La recomanació actual és instaurar el tractament immunosupressor a llarg termini i la decisió d'aturar la medicació haurà de consensuar-se entre el pacient i el neuròleg tenint en compte brots (severitat, freqüència, recuperació), toxicitat del tractament, factors externs, etc. A la Taula 1 s'enumeren els estudis més recents que avalen l'ús dels diferents tractaments a l'NMOSD.

Taula 1. Teràpies immunosupressores utilitzades a la NMOSD

Fàrmac	Assaig	Mida mostral	Dosi (mitja (rang))	Seguiment (mesos) (mitja (rang))	Resultat
Eculizumab	Pittock (2019) (14)	143 IgG-AQP4+	I: 900 mg iv/s x 4s M: 1200 mg iv c/2 s	25	Disminueix nº brots front placebo Milloria EDSS (-0.18 punts)
Satralizumab	Yamamura (2019) (16)	83	I: 120 mg sc 0,2,4 s M: 120 mg sc c/4 s	26	Només en IgG-AQP4+: Disminueix nº brots front placebo
Inebilizumab	Cree (2019) (17)	230	I: 300 mg iv dies 1 i 15 M: 300 mg iv c/26 s	19	Només en IgG-AQP4+: Disminueix nº brots front placebo
Tocilizumab	Araki (2014) (15)	7	8 mg/kg c/m afegit a la teràpia IS de base	12 (12-24)	Disminueix TAB (2.9 a 0.4) Milloria EDSS (5.1 a 4.1)
Azatioprina (+ prednisona)	Bichuetti (2010) (21)	25	125 mg/dia (50-150)	47.2 (11-92)	Disminueix nombre de brots Estabilitat EDSS
	Costanzi (2011) (20)	99	1-3 mg/dia	22 (12-180)	Disminueix TAB (2.20 a 0.89) Estabilitat/milloria EDSS
	Elsone (2014) (19)	103	125 mg/dia (25-275)	18 (0.1-256)	Disminueix TAB (1.5 a 0) Estabilitat/milloria EDSS
Micofenolat	Mealy (2014) (18)	28	1-2g/dia	26 (6-86)	Disminueix TAB (2.61 a 0.33)
	Huh (2014) (22)	58	2 g/dia (1-2)	20 (4-67)	Disminueix TAB (1.5 a 0) Milloria de l´EDSS (3.0 a 2.5)
Rituximab	Pellkofer (2011) (23)	10	375 mg /m^2 c/s x 4 s ó 1 g x 2 separats per 14 dies després c/6-9 m o si augmenta CD20	29 (10-45)	Disminueix TAB (1.72 a 0.93)
	Kim (2011) (24)	30		24	Disminueix TAB (2.4 a 0.3) Milloria EDSS (4.4 a 3.0)
	Mealy (2014) (18)	30		20 (5-83)	Disminueix TAB (2.89 a 0.33)
Corticoides orals	Watanabe (2007) (25)	9	Prednisolona oral 2.5 mg/dia – 20 mg/dia	19.3 (9.2-77)	Disminueix TAB (1.48 a 0.49)
Recanvi Plasmàtic (associat a azatioprina/ ciclofosfamida + corticoides)	Miyamoto K (2009) (26)	4	RP repetits a intervals variables	-	Disminueix nombre de brots en 2 pacients
Immunoglobulines IV	Magraner M (2013) (27)	8	0.7 g/kg/dia x 3 dies c/ 2 m	19.3 (6-39)	Disminueix TAB (1.8 a 0.006) Milloria EDSS (3.3 a 2.6)
Ciclofosfamida	Yaguchi (2013) (28)	4	500 mg/m^2	46 (26-58)	Milloria EDSS (8.0 a 5.75)
Metotrexate	Kitley (2013) (29)	14	I: 7.5 mg /s M: 17.5 mg / s	21.5 (6-84)	Disminueix TAB (1.39 a 0.18) Milloria EDSS (5.25 a 5.0)
	Ramanathan (2014) (30)	9		62 (13-146)	Disminueix TAB (3.11 a 1.11) Estabilitat EDSS
Mitoxantrona	Kim (2011) (31)	20	I: 12 mg/m^2/m x 3-6m M: 6-12 mg/m^2 c/ 3m (Dmàx: 100-120 mg/m^2)	17 (8-22)	Disminueix TAB (2.8 a 0.7) Milloria EDSS (5.6 a 4.4)

RP: recanvi plasmàtic; I : dosi d´inici; M : dosi de manteniment; m : mesos; s : setmanes; IS: immunosupressor; TAB : taxa anualitzada de brots; EDSS : escala de discapacitat ampliada de Kurtzke

Fàrmacs que han demostrat eficàcia en assajos clínics controlats:

- **Eculizumab**

  És un anticòs monoclonal humanitzat que inhibeix la proteïna terminal del complement C5 i inhibeix la generació del factor C5a i la formació del complexa d´atac de membrana. La seguretat d´aquest fàrmac es va testar en un primer estudi obert i no controlat amb 14 pacients amb una NMOSD clínicament activa, tots positius per IgG-AQP4, on es va veure que eculizumab reduïa la freqüència de brots. En aquest estudi, un pacient va experimentar una septicèmia per meningococ, tot i que es va recuperar sense seqüeles(13). Posteriorment es va portar a terme l´estudi fase 3, randomitzat i a doble-cec, controlat amb placebo (14). L´objectiu principal d´eficàcia va ser el temps fins patir un brot, definit com a tal per un comitè extern d´experts. Es van incloure 143 pacients adults amb NMOSD segons criteris diagnòstics de 2006 i/o 2007, tots positius per IgG-AQP4, i clínicament actius (almenys 2 brots en els darrers 12 mesos o 3 brots en els darrers 24 mesos, si un dels brots havia succeït dins dels 12 mesos previs). Es va permetre la utilització de teràpies immunosupressores concomitants, sempre que la dosi fos estable, però quedaren exclosos de l´estudi aquells pacients que haguessin rebut rituximab o mitoxantrona en els darrers 3 mesos. Tots els pacients van ser vacunats contra Neisseria meningitidis. Els pacients es van randomitzar (proporció 2:1) al rebre eculizumab (900 mg iv/setmana, les primeres 4 setmanes, seguit d´una dosi de manteniment de 1200 mg cada 2 setmanes) o placebo. Van rebre eculizumab 96 pacients i placebo, 47. El 32% havien rebut rituximab prèviament, però no dins dels darrers 3 mesos, i un 24% no estava sota cap teràpia immunosupressora concomitant. Un 3% (3/96) dels pacients amb eculizumab van patir un brot versus un 43% (20/47) del grup assignat a placebo (reducció del 945). La mitjana de temps a primer brot en els pacients amb eculizumab no es va poder establir, donat el baix nombre d´esdeveniments, mentre que pel grup placebo va ser de 103 setmanes ($p<0.001$). Eculizumab es va revelar com un tractament segur: un 92% dels pacients van reportar algun efecte advers, de forma similar en ambdós grups, tot i que la majoria de caràcter lleu. Les infeccions de vies respiratòries i la cefalea van ser més freqüents en el grup amb eculizumab. No es va produir cap cas de meningitis o infecció meningocòccica, però es va produir una mort en el grup d´eculizumab: un home amb antecedents de malaltia pulmonar crònica i fumador, que estava rebent també azatioprina, i que va morir a conseqüència d´un empiema per Streptococcus intermedius i Peptostreptococcus micros, després de 108 setmanes a l´estudi. Eculizumab és un tractament que ja ha estat aprovat per l'FDA i per l'EMA per al tractament de l'NMOSD amb brots en pacients seropositius per IgG-AQP4. Com a possible limitació per al seu ús, s'ha de tenir en compte el seu elevat preu (Estats Units: 400.000 dòlars per pacient/any).

  Un altre anticòs monoclonal humanitzat, inhibidor de la proteïna C5 del complement, però d´acció més prolongada (infusions cada 8 setmanes), el ravulizumab, ha estat aprovat a Europa per a la hemoglobinúria paroxística nocturna i es provarà en pacients amb NMOSD.

- **Satralizumab**

  És un anticòs monoclonal humanitzat d´administració subcutània que s´uneix al receptor de l´interleucina 6 (IL-6), evitant que s´uneixi la pròpia IL-6 i inhibint la cascada inflamatòria. IL-6 juga un rol important a la patogènia de l'NMOSD, en tant que promou la diferenciació de cèl·lules T naïve en TH17 proinflamatòries, i la diferenciació de cèl·lules B en plasmablastes productors de IgG-AQP4 (6). A diferència d´altres anticossos anti-receptor de IL-6 (ex. tocilizumab), satralizumab ha estat dissenyat per augmentar la vida mitja d'eliminació del fàrmac en plasma.

  Un estudi previ obert amb 7 pacients NMOSD on es va administrar tocilizumab, va mostrar una reducció de la tassa anualitzada de brots, administrat de forma combinada amb el tractament immunosupressor de base de cada malalt(15). El dolor neuropàtic crònic i la fatiga general es van mitigar gradualment després de l´inici de l´administració de tocilizumab.

  Amb satralizumab s´ha realitzat un estudi fase 3, randomitzat, doble-cec, controlat amb placebo (16). Els

pacients van ser assignats de forma aleatòria (proporció 1:1) al rebre satralizumab (dosi de 120 mg -o placebo- administrats subcutàniament a les setmanes 0, 2, 4 i llavors cada 4 setmanes) durant la fase de doble cec. Aquells pacients que patien un brot que requeria teràpia de rescat (i definit com a brot per un comitè extern d´experts) o bé aquells pacients que romanien en l´estudi un cop es van produir 26 brots definits per protocol, van entrar en la fase de extensió oberta, on tots els pacients van rebre satralizumab. Es van seleccionar pacients des dels 12 fins al 74 anys d´edat, ja fossin IgG-AQP4 positius o negatius, però que complissin criteris diagnòstics de 2006 o 2007, per bé que d'NMOSD seronegatius només es va permetre l´entrada a un 30% del total de la població d´adults de l´estudi. Els pacients podien mantenir les seves teràpies, sempre a una dosi estable (azatioprina, micofenolat o prednisona -màxim 15 g/dia- en adults; adolescents podien mantenir azatioprina o micofenolat conjuntament amb esteroides). L´ús de fàrmacs antiCD20 no es va permetre com a mínim 6 mesos abans de la entrada del pacient a l´estudi. Els pacients havien d´haver demostrat activitat: al menys 2 brots en els darrers 2 anys, amb 1 dels brots en el darrer any. L´objectiu principal d´eficàcia va ser el temps a primer brot durant el període de doble cec. Es van incloure 83 pacients (41 al grup de satralizumab i 42 al grup de placebo), i 66% d'ells eren positius per IgG-AQP4. Les característiques demogràfiques i la proporció de tractaments concomitants van ser similars en els dos grups. Els pacients assignats a placebo van tenir un temps més curt al brot i una major incidència de discontinuacions de l´estudi que els assignats a satralizumab. Un 20% (8/41) dels pacients en satralizumab versus un 43% (18/42) dels que reberen placebo van experimentar un brot (p=0.020). Quan es van analitzar els resultats per serostatus, en el grup positiu per IgG-AQP4 , un 11% (3/27) dels pacients amb satralizumab versus un 43% (12/28) amb placebo van experimentar brot (reducció del 79%), mentre que en els seronegatius, van ser un 36% (5/14) dels tractats amb satralizumab versus 43% (6/14) dels placebo, és a dir, no es van observar diferències significatives. En quant a seguretat, el 90% dels pacients en el grup de satralizumab i el 95% en el grup de placebo van presentar al menys un esdeveniment advers. La incidència d'efectes adversos i infeccions severes van ser similars (17 vs 21; 5 vs 7). No va haver-hi cap mort ni cap reacció anafilàctica, però sí més reaccions a la injecció en el grup de satralizumab. L'FDA i l´EMA han acceptat la sol·licitud per a comercialització de satralizumab en NMOSD i es preveu l´aprovació del seu ús en breu.

- **Inebilizumab**

Inebilizumab és un anticòs humanitzat de tipus IgG1 que s´uneix a l´antigen de superfície CD19 dels limfòcits B. Comparat amb les teràpies dirigides contra el receptor CD20 (també present als limfòcits B), els antiCD19 reconeixen un rang més ampli de limfòcits de línia B. En NMOSD, s´ha portat a terme un estudi de fase 2/3, multicèntric, doble-cec, randomitzat i controlat amb placebo (17). Els criteris d´inclusió van ser adults amb el diagnòstic d'NMOSD per criteris de 2006 (tant seropositius com seronegatius per IgG-AQP4, tot i que es va assumir que els seronegatius serien com a màxim un 20% del total de pacients) que haguessin patit un brot (que requerís teràpia de rescat) en l´any previ o dos brots en els 2 anys previs. Els pacients es van assignar a rebre 300 mg iv de inebilizumab versus placebo (proporció 3:1), en els dies 1 i 15 (fase doble-cec). Aquest període controlat durava fins que el pacient experimentava un brot definit o després de 197 dies, moment en el qual entrava en una fase d´extensió oberta, on tots els participants rebien inebilizumab cada 26 setmanes. En aquest estudi no es van permetre altres tractaments immunosupressors concomitants. L´objectiu primari també va ser temps al brot. Van participar 231 pacients, 175 (76%) van ser randomitzats a rebre inebilizumab i 56 (24%), placebo. El percentatge de seropositius per IgG-AQP4 va ser similar en els dos grups (92 i 93% respectivament). Set dels 17 pacients negatius per IgG-AQP4, van ser positius per IgG-MOG. Fins un 12% dels pacients amb inebilizumab presentaren un brot vs 39% del grup placebo (p<0.0001). En l´anàlisi en funció del serogrup, en pacients seropositius per IgG-AQP4, una proporció significativament menor dels pacients en inebilizumab van presentar un brot, comparat amb placebo (11% vs 42%, reducció del 77%); en canvi, en els pacients seronegatius per IgG-AQP4, no es van poder treure conclusions de la seva eficàcia, donat l´escàs

nombre de pacients (13 pacients en el grup d´inebilizumab i només 4 en el de placebo). Aproximadament un 72% dels pacients (tant al grup de tractament actiu com de placebo) van experimentar algun efecte advers, si bé, la major part d´intensitat lleu. Amb inebilizumab els més freqüents van ser les infeccions del tracte urinari, les artràlgies, lumbàlgia, cefalea i caigudes. Durant la fase oberta de l´estudi es van produir dues morts: la primera en un pacient que a la fase controlada havia rebut placebo, i que va patir un brot de la malaltia i una pneumònia concomitant i va morir de insuficiència respiratòria; la segona, va ser en un pacient que havia rebut inebilizumab a la fase doble-cec, que va presentar un quadre agut d´afàsia, alteració de consciència i debilitat; una RM cranial va mostrar la presència de lesions noves tant a substància gris com blanca; una anàlisi de PCR de virus JC a líquid cefaloraquidi va ser positiva, però dues determinacions més (en laboratoris de referència) van ser negatives. Finalment el pacient va morir, sense que es pogués fer biòpsia cerebral ni autòpsia. El diagnòstic diferencial per aquest cas va incloure encefalomielitis aguda disseminada, brot atípic de NMOSD i leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), sense poder excloure la possibilitat que la mort estigués relacionada amb l´administració d'inebilizumab.

Fàrmacs que han demostrat eficàcia en estudis observacionals no controlats:

- **Azatioprina (AZA) +/- corticoides**

  És un inhibidor de la síntesi de purines i inhibeix de forma preferent la proliferació de limfòcits B i T. L'administració d'AZA a dosis moderades-altes (2-3 mg/kg i dia) ha demostrat una reducció de la taxa anualitzada de brots (TAB) fins un 72.1% (18), si bé una de les principals limitacions d'aquest fàrmac és la seva regular tolerància. Un estudi amb 103 pacients NMOSD tractats amb AZA va estimar que només el 73%, 58%, 47% i 33% dels pacients romandrien amb aquest fàrmac durant més d'un, tres, cinc i deu anys respectivament des del seu inici (19). Els efectes adversos més freqüents inclouen nàusees, elevació de transaminases, leucopènia i diarrea (20). Altres efectes adversos potencials són la fatiga, la caiguda de cabell i la mielosupressió. Els pacients que presenten mutacions afectant l'activitat tiopurina metiltransferasa (TPMT) poden ser molt sensibles a efectes adversos gastrointestinals i a excessiva immunosupressió. Per tant seria recomanable una determinació de l'activitat de la TPMT o el genotipificat en pacients que comencin AZA. En pacients heterozigots amb una activitat normal-baixa s'hauria de contemplar una opció terapèutica alternativa i si s'utilitza en aquests pacients, requeriran determinacions hematològiques més freqüents i una menor dosi. En homozigots amb baixa activitat, l´AZA s'ha d'evitar. L'associació de corticoides orals (21) va encaminada a assolir una immunosupressió ràpida fins que l'AZA comenci a exercir els seus efectes plens (3-6 mesos).

- **Micofenolat mofetil (MMF)**

  Suprimeix la proliferació limfocitària (T i B) a l'inhibir la síntesi del nucleòsid guanosina. En un estudi retrospectiu amb 58 pacients NMOSD, l'ús de MMF (mitjana de dosis de 2 g) es va associar a una reducció de la freqüència de brots i una estabilització de la discapacitat, amb bona tolerància (22). L'eficàcia terapèutica s'assoleix més ràpid que amb l´AZA i suposa una bona opció quan es requereixi un inici ràpid dels efectes terapèutics. Entre els efectes adversos més freqüents s'inclouen cefalea, restrenyiment, bruxisme, ansietat, alopècia, diarrea i leucopènia. En pacients amb lupus eritematós sistèmic i en trasplantats renals s'han reportat casos de LMP, així com també trastorns limfoproliferatius i neutropènia severa.

- **Rituximab (RTX)**

  És un anticòs monoclonal quimèric anti-CD20 que produeix depleció dels limfòcits B que expressen aquest receptor a la seva membrana (les cèl·lules pro-B i les cèl·lules plasmàtiques totalment diferenciades són CD20 negatives). Tot i que a la majoria de casos publicats RTX s'ha utilitzat com a fàrmac de segona línia en pacients no responedors a altres immunosupressors (23,24), cada cop hi ha més evidència com a primera línia en pacients naïve (18). En un primer estudi obert amb 8 pacients NMOSD tractats amb RTX, sis es mantingueren lliure de recaigudes durant una mitja de 12 mesos de seguiment. Des d'aquest primer estudi, més de 130 pacients

amb NMOSD han rebut RTX, la majoria dins de sèries retrospectives i uns pocs en dos estudis prospectius no controlats. Són dos els règims de RTX descrits: 375 mg/m2 setmanals per 4 dosis o 1.000 mg administrats 2 setmanes apart. El nombre d´infusions ha estat variable, des d'una única administració fins un màxim de cinc. Globalment, els resultats publicats són bons respecte l'eficàcia, amb una reducció de la freqüència d'atacs i un augment de la proporció de pacients lliures de recaigudes (18,23,24). Per tal de prevenir les reaccions adverses associades a la infusió del fàrmac s'acostuma a administrar prèviament 1 gr de paracetamol, 5 mg de dexclorfeniramina i 100 mg de metilprednisolona, per via intravenosa. La depleció incompleta de cèl·lules B o bé la seva recuperació s'ha associat a un major risc de brot, per la qual cosa l'elevació de cèl·lules CD19/20 positives en sèrum s'utilitza habitualment com a marcador indirecte per monitoritzar quan s'ha d'administrar la següent dosi. La majoria de pacients acostumen a mantenir nivells baixos de cèl·lules B durant 6 mesos des de la dosi inicial, per la qual cosa s'ha considerat una pauta adequada el retractament cada 6 mesos. Els efectes adversos més freqüents, a part dels relacionats amb la infusió, són: febre, rubor, pruïja, símptomes gripals i infeccions (nasofaringitis, bronquitis i infeccions urinàries), la majoria d'intensitat lleu a moderada i acostumen a disminuir a partir de les primeres infusions. En patologies no neurològiques on s'ha utilitzat RTX s'han publicat casos de LMP i s'ha estimat un risc global de LMP de 1:25.000 (8).

- **Corticosteroides orals**

  Es poden utilitzar a dosis baixes en monoteràpia, com a pont mentre algun altre immunosupressor comença a actuar o en combinació si algun altre agent immunosupressor per si sol no és efectiu. Dosis baixes de corticoides (prednisolona: 2.5-20 mg/dia) van demostrar una reducció de la TAB de 1.48 a 0.49 en una cohort de 25 pacients durant una mitjana de 19.3 mesos de seguiment (25). El tractament crònic amb corticoides s'associa a hiperglucèmia, hipertensió, insomni, alteracions de l'ànim, augment de pes, osteoporosi i glaucoma.

- **RP**

  A dos pacients amb NMOSD on el tractament immunosupressor estava resultant ineficaç, l'associació d'RP de forma regular va mostrar benefici (26).

- **Ig IV**

  Actuen neutralitzant autoanticossos, inhibeixen cèl·lules dendrítiques, la migració limfocitària i poden inhibir el complement. Tot i que per les seves accions poden resultar un fàrmac atractiu per l'NMOSD, de moment és molt limitada l'evidència que en aquesta malaltia dóna suport al benefici clínic de les Ig IV. Un estudi obert amb cinc pacients amb NMOSD i tres amb mielitis extensa recurrent tractats amb Ig IV bimensualment va demostrar un efecte positiu significatiu a la TAB (1,6 l´any previ a 0,0006 al seguiment) i a la EDSS (de 3.3 a 2.6) (27).

- **Ciclofosfamida**

  És un agent alquilant citotòxic. Alguns casos publicats mostraren efectivitat parcial d'aquesta medicació en el control de brots de pacients amb NMOSD que a més patien alguna malaltia del teixit connectiu (lupus eritematós sistèmic i síndrome de Sjögren) (28). Tot i això, estudis recents no han mostrat eficàcia i l'ús de la ciclofosfamida queda relegat a quan fallen la resta de teràpies o si no estan disponibles. S'administra per via intravenosa i les dosis de tractament publicades varien entre 7 i 25 mg/kg cada mes durant un període variable de mesos (habitualment 6 mesos). És necessari realitzar prevenció de cistitis hemorràgica i s'ha de tenir en compte la possibilitat d'amenorrea i sèpsia.

- **Metotrexate**

  Interfereix la síntesi de purines i timidilat. El tractament combinat de metotrexate i corticoides ha mostrat una reducció de la TAB i una estabilització clínica en dues petites sèries de pacients amb NMOSD (29,30).

- **Mitoxantrona**

  Inhibeix la topoisomerasa II, suprimeix el desenvolupament de limfòcits i macròfags i inhibeix l'activació de cèl·lules B. Un estudi observacional ha demostrat eficàcia d'aquest fàrmac amb reducció de

brots en pacients amb NMO després d'un seguiment de 17 mesos. La dosi intravenosa administrada va ser de 12 mg/m2 de superfície corporal, un cop al mes durant 3-6 mesos, i després es va seguir amb infusions de 6-12 mg/m2 cada 3 mesos (31). No obstant, els potencials efectes adversos de la mitoxantrona: cardiotoxicitat (un pacient presentà reducció de la fracció ventricular després d'una dosi acumulada de 86 mg/m2), amenorrea, leucopènia, leucèmia aguda i el fet què es tracta d'una teràpia de duració limitada, fan que aquest fàrmac quedi relegat a pacients que no responguin a cap de les teràpies immunosupressores anteriors.

4. Possibles teràpies futures en fases inicials d'experimentació

TERÀPIES ANTIGRANULÒCITS I ANTIEOSINÒFILS

Cetirizina: és un antihistamínic de segona generació que presenta capacitat de reduir la citotoxicitat mediada per eosinòfils i per IgG-AQP4. Un petit estudi pilot va mostrar seguretat i eficàcia potencial (32).

BLOQUEJANTS DE LA UNIÓ IGG-NMO-AQP4

El bloqueig d'aquesta unió suposaria la disminució de l'activació del complement depenent d'anticòs i per tant es reduiria la capacitat lesiva. *Aquaporumab* és un Ac monoclonal amb mutacions a la regió Fc per tal d'eliminar les funcions efectores d'activació del complement. Aquaporumab desplaça de forma competitiva IgG-AQP4 i estudis in vitro han mostrat una reducció de la citotoxicitat en models animals de NMOSD (33).

TERÀPIES DIRIGIDES A LA INACTIVACIÓ DE L'ANTICÒS

Endoglycosidase S (EndoS) és una proteïna derivada de *Streptococcus pyogenes* que selectivament digereix glicans lligats a asparagina de les cadenes pesades de l´IgG. IgG-AQP4 deglicosilat per aquest enzim no realitza funcions efectores citotòxiques. Sèrum de pacients amb NMOSD tractats amb EndoS van ser incapaços in vitro d'activar el complement i en models animals van mostrar una reducció de les lesions (34). Una altra aproximació serien les teràpies dirigides contra el receptor Fc neonatal de la IgG, receptor que protegeix la IgG de la degradació lisosomal. L´administració de rozanolixizumab, un anticòs inhibidor d'aquesta fracció Fc neonatal, ha mostrat seguretat en humans amb reducció de la concentració de IgG i podria ser d´interès en el tractament de la NMOSD (35).

TERÀPIES QUE REDUEIXEN LA PERMEABILITAT DE LA BHE

Sèrum de pacients amb NMOSD va ser capaç d'induir la secreció de factor de creixement endotelial vascular (VEGF) per les cèl·lules de la microvasculatura cerebral, observant-se una alteració de la permeabilitat de la BHE in vitro. Aquesta inducció va poder ser previnguda a l'afegir un anti-VEGF. Aquesta evidència va portar a realitzar un estudi fase 1b en pacients amb NMOSD (36), on bevacizumab, un anticòs monoclonal antiVEGF va mostrar seguretat i eficàcia potencial.

TERÀPIES CEL·LULARS BASADES EN TOLERÀNCIA ANTIGEN-ESPECÍFICA

Les cèl·lules dendrítiques estan implicades en la presentació antigènica i en la regulació de les respostes de les cèl·lules immunològiques mitjançant l'alliberament de citoquines. La modulació de les funcions antiinflamatòries o tolerogèniques de les cèl·lules dendrítiques podria ser beneficiós en NMOSD. Així un estudi fase 1b va demostrar que l'administració intravenosa de cèl·lules dendrítiques autòlogues (fetes tolerogèniques amb corticosteroids) va resultar segura en pacients amb EM i NMOSD i van produir tolerància en cèl·lules mononuclears contra diversos pèptids incloent l´AQP4 (37).

Bibliografia

1. Wingerchuk DM. Diagnosis and Treatment of Neuromyelitis Optica. The Neurologist 2007; 13:2-11.

2. Sepulveda M, Aldea M, Escudero D, et al . Epidemiology of NMOSD in Catalonia: Influence of the new 2015 criteria in incidence and prevalence estimate. Mult Scler 2017 Oct 1. doi: 10.1177/1352458517735191 [Epub ahead of print]

3. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2006 ; 66: 1485-1489.

4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015; 85(2): 177-189.

5. Verkman AS, Phuan PW, Asavapanumas N et al. Biology of AQP4 and Anti-AQP4 Antibody: Therapeutic Implications for NMO. Brain Pathology 2013 ; 23: 684-695.

6. Araki M. Blockade of IL-6 signaling in neuromyelitis optica. Neurochem Int 2018; 17: 104315.

7. Höftberger R, Sepulveda M, Armangue T et al. Antibodies to MOG and AQP4 in adults with neuromyelitis optica and suspected limited forms of the disease. Mult Scler 2015; 21(7): 866-874.

8. Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A et al. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations. Mult Scler Relat Disord 2012 ; 1 (4): 180-187.

9. Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5: e504.

10. Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018; 89: 346-351.

11. Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS. Treatment of neuromyelitis optica: state-of-the-art and emerging therapies. Nat Rev Neurol 2014; 10: 493-506.

12. Elsone L, Panicker J, Mutch K et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. Mult Scler 2014; 20(4): 501-504.

13. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. Lancet Neurol 2013 ; 12: 554-62.

14. Pittock SJ, Berthele A, Fujihara HJ, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med 2019; 381: 614-625.

15. Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica. A pilot study. Neurology 2014 ; 82: 1302-1306

16. Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Eng J Med 2019; 381: 2114-2124.

17. Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-Momentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. Lancet 2019; 394: 1352-1363.

18. Mealy MA, Wingerchuk DM, Palace J et al. Comparison of Relapse and Treatment Failure Rates Among Patients With Neuromyelitis Optica: Multicenter Study of Treatment Efficacy. JAMA Neurol 2014 ; 71 (3): 324-330.

19. Elsone L, Kitley J, Luppe S et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective observational study from the UK. Mult Scler 2014 ; 20(11): 1533-1540.

20. Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF et al. Azathioprine: tolerability, efficacy and predictors of benefit in neuromyelitis optica. Neurology 2011 ; 77: 659-666.

21. Bichuetti DB, Lobato EM, Oliveira DM et al. Neuromyelitis Optica Treatment: Analysis of 36 patients. Arch Neurol 2010 ; 67 (9): 1131-1136.

22. Huh SY, Kim SH, Hyun JW et al. Mycophenolate Mofetil in the Treatment of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. JAMA Neurol 2014 ; 71 (11): 1372-1378.

23. Pellkofer HL, Krumbholz M, Berthele A et al. Long-term follow-up of patients with neuromyelitis optica after repeated therapy with rituximab. Neurology 2011 ; 76: 1310-1315.

24. Kim SH, Kim W, Li XF et al. Repeated Treatment With Rituximab Based on the Assesment of Peripheral Circulating Memory B Cells in Patients with Relapsing Neuromyelitis Optica Over 2 Years. Arch Neurol 2011 ; 68 (11): 1412-1420.

25. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. Mult Scler 2007 ; 13: 968-974.

26. Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent Plasmapheresis Prevents Recurrence in Neuromyelitis Optica. Therapeutic Apheresis and Dyalisis 2009 ; 13(6): 505-508.

27. Magraner MJ, Coret F, Casanova B. Estudio del efecto del tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa en la neuromielitis óptica. Neurología 2013 ; 28 (2): 65-72.

28. Yaguchi H, Sakushima K, Takahashi I et al. Efficacy of Intravenous Cyclophosphamide Therapy for Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Intern Med 2013 ; 52: 969-972.

29. Kitley J, Elsone L, George J et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013 ; 84: 918-921.

30. Ramanathan RS, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with

methotrexate. BMC Neurology 2014; 14: 51.

31. Kim SH, Kim W, Park MS et al. Efficcacy and Safety of Mitoxantrone in Patients With Highly Relapsing Neuromyelitis Optica. Arch Neurol 2011 ; 68 (4): 473-479.

32. Katz Sand I, Fabian MT, Telford R, et al. Open-label, add-on trial of cetirizine for neuromyelitis optica. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5(2): e441.

33. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. Ann Neurol 2012; 71(3): 314–322.

34. Tradtrantip L, Ratelade J, Zhang H, et al. Enzymatic deglycosylation converts pathogenic neuromyelitis optica anti-aquaporin-4 immunoglobulin G into therapeutic antibody. Ann Neurol 2013; 73(1): 77–85.

35. Kiessling P, Lledo-Garcia R, Watanabe S, et al. The FcRn inhibitor rozanolixizumab reduces human serum IgG concentration: A randomized phase 1 study. Sci Transl Med 2017; 9: 414.

36. Mealy MA, Shin K, John G, et al. Bevacizumab is safe in acute relapses of neuromyelitis optica. Clin Exp Neuroimmunol 2015; 6(4): 413–418.

37. Zubizarreta I, Flórez-Grau G, Vila G et al. Immune tolerance in multiple sclerosis and neuromyelitis optica with peptide-loaded tolerogenic dendritic cells in a phase 1b trial. Proc Natl Acad Sci USA 2019; 116(17): 8463-8470.

21.
Criteris de resposta al tractament immunomodulador

Dr. Jordi Río
Hospital Universitari Vall d'Hebron. CEMCAT. Barcelona

1. Introducció

L'esclerosi múltiple és una Malaltia inflamatòria, crònica i desmielinitzant que no te avui en dia una curació definitiva. Existeixen no obstant això diferents fàrmacs aprovats per al tractament de la malaltia. Aquests fàrmacs han demostrat en assajos clínics correctament realitzats que són eficaços per disminuir la freqüència d'atacs, així com l'activitat de la malaltia mesurada mitjançant la ressonància magnètica cranial. Alhora, aquests fàrmacs han demostrat ser capaços de disminuir la progressió de la discapacitat. Tot i l'efecte positiu d'aquests fàrmacs una proporció important de pacients tractats continuaran presentant activitat clínica i / o radiològica i un increment de la seva discapacitat en un curt període de temps després de l'inici del tractament. Aquests pacients són definits com no responedors (1, 2). Aquesta proporció pot ser variable però s'estima que al voltant del 20% dels pacients amb EMRR que inicien tractaments modificadors de la malaltia (TME), presentessin una mala resposta. No és fàcil identificar a priori quins pacients tindran una resposta òptima i quins seran aquells pacients amb una mala resposta.

La identificació precoç d'aquests pacients no responedors és important per diferents motius. Avui en dia disposem de noves teràpies per al tractament de la malaltia que han demostrat una eficàcia important. És per això que com més aviat identifiquem a aquella persona amb una mala resposta al tractament, abans podrem plantejar altres alternatives terapèutiques, ja que si plantegem un canvi de tractament en pacients que ja han acumulat discapacitat per una resposta inadequada en benefici del nou tractament, serà probablement molt pobre. Altres aspectes importants relacionats amb la resposta són el disseny d'assajos clínics i la recerca de marcadors biològics de resposta. La identificació precoç de pacients no responedors permetrà ajustar els criteris d'inclusió en els assajos clínics, així com el poder trobar marcadors que permetin classificar els pacients en funció de la seva resposta al TME. Finalment, és fonamental poder identificar als pacients no responedors per optimitzar el cost del tractament.

2. Monitorització clínica de la resposta

Com s'ha comentat prèviament, és important identificar aquells pacients que seran no responedors amb l'objectiu d'optimitzar el tractament. La identificació de la resposta des del punt de vista clínic, passa per la informació provinent de la presència de brots i de l'increment de discapacitat.

3. Brots

La relació existent entre la presència de brots i la discapacitat a mig o llarg termini és controvertida. Podríem considerar que aquells pacients que presenten una alta taxa de brots són pacients proclius a presentar una mala resposta al tractament. No obstant això, altres autors no han establert una clara relació entre la freqüència de brots i la discapacitat posterior. D'altra banda, hem de tenir en compte una sèrie de factors que ens poden confondre a l'utilitzar la taxa de brots com a únic marcador de resposta al tractament. S'ha demostrat que la taxa de brots té un escàs valor de predicció positiva, i una pobra sensibilitat per detectar increment de discapacitat a curt i mig termini. D'altra banda, el fenomen de regressió a la mitjana pot confondre la interpretació de la resposta al tractament. No sabrem si la disminució de brots en un pacient individual és producte de l'eficàcia del tractament o bé és l'evolució natural observada en pacients amb EM remitent-recurrent. Finalment, la taxa de brots està molt influenciada per la freqüència en el seguiment dels pacients. Per tant, encara que els brots ens ofereixen una mesura d'activitat de la malaltia, la seva utilització com a mesura única de resposta al TME ha de ser valorada amb cautela. Estudis recents

demostren que la presència d'un brot aïllat sense increment de discapacitat en absència d'activitat radiològica no és un factor de mal pronòstic, definit com arribar a un EDSS de 6 després de més de 8 anys de seguiment (3).

4. Progressió de la discapacitat

Sabem que els canvis inflamatoris apareguts en pacients amb EMRR, detectats a través d'RM cranial ocorren de forma molt més freqüent que la seva expressió clínica. Aquests canvis clínicament silents poden sens dubte conduir a la detecció de canvis en la funció neurològica, i aquests canvis en la funció neurològica poden produir una progressió del dèficit neurològic. Per tant, una progressió del dèficit neurològic en exploracions seriades, podria ser un marcador d'activitat de la malaltia i per tant d'una mala resposta terapèutica.

No és senzill valorar el canvi de la discapacitat en pacients amb EMRR amb puntuacions de l'EDSS per sota de 3. No obstant això, es considera que l'increment d'un punt en l'escala de EDSS és un canvi significatiu en l'estat neurològic. Per assegurar la veracitat d'aquest increment en l'escala, és molt important que sigui confirmat al llarg del temps per evitar falses o transitoris increments de discapacitat a causa de la recuperació incompleta, després d'un brot de la malaltia o bé a altres processos mèdics com febre, etc . Com més gran sigui el temps per confirmar l'increment d'EDSS, menor serà l'error d'incloure pacients amb falsos increments d'EDSS. Un estudi va comparar diferents criteris de progressió basats en diferents increments i diferents temps de confirmació. Es va observar que l'increment d'1 punt en l'escala d'EDSS confirmat en 6 mesos, va tenir una sensibilitat del 77% i una especificitat del 89% per detectar un increment de discapacitat a llarg termini (4).

5. Monitorització radiològica de la resposta

L'RM permet la detecció d'activitat de la malaltia en pacients asimptomàtics tractats amb TME. En una metaanàlisi de 23 assajos clínics controlats amb placebo amb 6591 pacients, els models de regressió van mostrar que l'efecte del tractament en les lesions T2 va correlacionar amb efecte sobre les recaigudes (5).

Els assajos clínics han demostrat que els TME tenen un efecte positiu sobre les lesions en RM, que produeixen una disminució de la lesió de càrrega lesional en T2 en comparació amb el placebo. Sobre la base d'aquestes observacions, es pot inferir que l'augment de la càrrega de la lesió T2 en pacients que reben teràpia pot representar una resposta subòptima a TME. L'aparició de noves lesions en T2 ha demostrat que pot identificar els pacients que tenen una resposta clínica subòptima a l'interferó beta. No obstant això, els estudis són heterogenis en relació amb el nombre de lesions considerades com a marcador pronòstic de mala resposta. Aquest valor de tall és amb freqüència subjectiu, i sovint es basa més en el sentit comú que en l'evidència científica. No obstant això, diferents estudis demostren que la presència de més de 2 lesions actives es relaciona amb un risc significatiu d'increment de discapacitat i per tant com una mala resposta (6, 7). Així, un estudi amb resultats de seguiment a llarg termini dels pacients de l'assaig amb IFNß-1a, ha mostrat que els pacients amb> 2 lesions noves en T2 durant no van tenir un risc significatiu de major discapacitat després de 15 anys de seguiment (OR 2.89, IC 95%: 0,88-9,54, p = 0,080) (8).

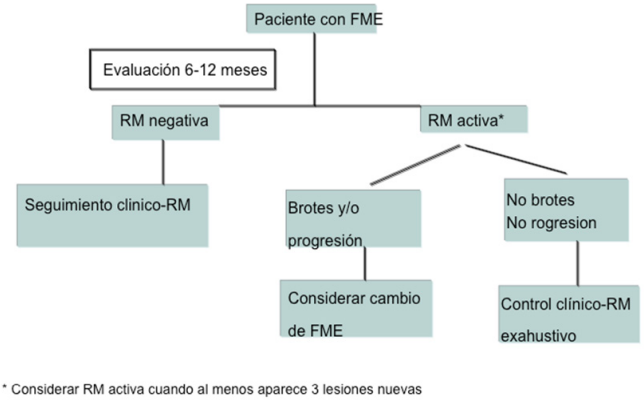
No obstant això, canvis mínims (menys de 3 noves lesions T2) no sembla estar clarament associats amb un mal pronòstic a curt i llarg termini (3, 7). La majoria dels estudis que avaluen l'aparició de noves lesions en T2 en la resposta al tractament s'han realitzat en pacients que reben IFNß. No obstant això, un estudi recent va mostrar que en pacients tractats amb acetat de glatiràmer, l'acumulació de noves lesions T2 no té el mateix significat pronòstic que en aquells que reben interferó (9). En conseqüència, en l'avaluació de la resposta clínica als TME el significat de l'aparició de noves lesions T2 pot ser dependent del mecanisme d'acció específic de la TME específic. Per tant, en els algoritmes terapèutics sobre la resposta al tractament hem de considerar el fàrmac que està rebent el pacient. D'altra banda, és important realitzar l'RM basal de referència quan el tractament ja està actuant per evitar l'acumulació de lesions noves en un període en què el tractament encara no és actiu. Aquest període és variable, però s'estima que aquesta RM s'ha de fer entre 3 i 6 mesos després de l'inici del tractament.

6. Definició de resposta

No hi ha una definició de resposta clínica estandarditzada i validada. Existeixen en la literatura diverses definicions de resposta basades en la presència d'activitat clínica (presència de brots o canvi de l'EDSS) i / o activitat radiològica (lesions noves o que realcen amb gadolini). És fonamental però validar qualsevol definició al llarg de el temps per conèixer exactament el seu valor pronòstic a llarg termini. En aquest sentit, definicions que només utilitzen mesures relacionades amb la presència de brots són definicions amb escassa sensibilitat i un baix valor predictiu positiu.

Hi ha diferents estudis que han intentat establir el paper de l'RM en la resposta al tractament. Així s'ha observat que l'aparició de nova activitat en RM correlaciona amb la resposta al tractament amb IFN beta. S'ha demostrat que el risc d'una mala resposta definida per l'increment de discapacitat després de dos anys de tractament, és més gran en aquells pacients que presenten més de dues lesions actives després de 12 mesos de tractament (OR 8.3, p <0.0001) amb una sensibilitat i especificitat de 71 i 77 respectivament (10). Aquestes diferents observacions ens fan pensar que efectivament l'RM pot jugar un paper important en l'asseveració de la resposta clínica individual i en la decisió terapèutica dels pacients amb EMRR tractats amb TME. Les dades que provenen de l'anàlisi de les variables clíniques i radiològiques de resposta ens indueixen a pensar que en la definició de resposta a l'TME hem de tenir en compte de forma combinada les dues variables. S'ha demostrat que aquells pacients amb activitat clínica en forma de brots i / o progressió a més d'activitat radiològica en forma de lesions actives en l'RM, són pacients amb un elevat risc d'una mala resposta (2, 11). Els pacients han de ser avaluats en els primers mesos de tractament i han de classificar-se en funció de la seva activitat davant de brots, progressió de la discapacitat o lesions actives en la RM realitzada als 12 mesos de tractament. Aquells pacients en risc de romandre actius (brots i / o progressió juntament amb activitat radiològica) són pacients tributaris de plantejar una altra alternativa terapèutica (figura 1).

Figura 1



* Considerar RM activa cuando al menos aparece 3 lesiones nuevas

7. Conclusió

El tractament de malalties cròniques sense una cura definitiva i amb tractaments que ofereixen únicament una eficàcia parcial com l'esclerosi múltiple, requereix d'una optimització màxima del tractament utilitzat. És per tant fonamental poder disposar d'una definició de resposta clínica el més exacta possible. En qualsevol cas, i tenint en compte que el problema fonamental en aquesta malaltia és la discapacitat a llarg termini, hem de tractar d'utilitzar mesures de resposta que siguin capaços de predir en la mesura del possible la discapacitat futura.

La ressonància magnètica ens ofereix la possibilitat d'identificar l'activitat de la malaltia de manera més sensible que els paràmetres clínics aïllats. Encara que no existeixen dades prospectives validades sobre la utilitat de l'RM en el monitoratge de la resposta clínica, l'acumulació d'almenys 3 lesions actives en els primers mesos de tractament amb TME podria ser un marcador d'una resposta clínica insuficient.

L'activitat mínima de la malaltia (MEDA) definida per la presència aïllada de menys de 3 lesions actives en l'RM o la presència d'un brot sense canvis en EDSS i sense lesions noves a la RM, no comporta un risc de discapacitat a llarg termini (3, 12). Es recomana un seguiment estret d'aquests pacients abans de plantejar un canvi terapèutic.

Així mateix, els criteris que uneixen paràmetres clínics i radiològics posseeixen un major poder predictiu que aquests mateixos paràmetres utilitzats de forma aïllada. Per tant en pacients amb activitat clínica i radiològica s'ha de plantejar un canvi terapèutic precoç.

Bibliografia

1. Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Ann Neurol 2006; 59: 344-352.

2. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: a clinical and MRI challenge. Neurology 2019;92:180–92.

3. Río J, Rovira A, Tintoré M, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon-B-treated multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2018; 24:322-330

4. Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Assessment of different treatment failure criteria in a cohort of relapsing-remitting MS patients treated with interferon beta. Implications for clinical trials. Ann Neurol 2002; 52: 400-406.

5. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Cutter GR, Mancardi GL, Bruzzi P. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. Ann Neurol. 2009; 65:268–275

6. Rudick, R., Lee, J., Simon, J., Ransohoff, R. M. & Fisher, E. Defining interferon B response status in multiple sclerosis patients. Ann Neurol 2004; 56, 548–555.

7. Dobson R, Rudick RA, Turner B, Schmierer K, Giovannoni G. Assessing treatment response to interferon-B: is there a role for MRI? Neurology 2014; 82:248-254.

8. Bermel, R. You X, Foulds P, Hyde R, Simon JH, Fisher E, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon B. Ann Neurol 2013; 73: 95–103.

9. Río J, Rovira A, Tintoré M, Sastre-Garriga J, Castilló J, Auger C, et al. Evaluating the response to glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients. Mult Scler 2014; 20:1602-1608

10. Río J, Rovira A, Tintoré M, Huerga E, Nos C, Tellez N, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. Mult Scler. 2008; 14:479–484

11. Rio J, Castillo J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. Mult Scler 2009; 15: 848-853

12. Prosperini L, Mancinelli C, Haggiag S, et al. Minimal evidence of disease activity (MEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91: 271-277

22.
Criteris de retirada del tractament immunomodulador

Dr. Jordi Batlle i Dra. Cristina Ramo-Tello
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

1. Introducció

La història del tractament de l'esclerosi múltiple (EM) és relativament recent. A mitjans del 1800 van aparèixer els primers intents per part de Charcot de tractar l'EM amb diferents substàncies com el nitrat de plata o l'estricnina, o mètodes com l'estimulació elèctrica. Però no fou fins al 1993 que l'FDA aprova el autoinjectable interferon beta 1B-subcutani (Betaseron®/ Betaferón®) , el primer medicament que té efectes sobre el curs natural de l'esclerosi múltiple remitent-recurrent (EMRR). Posteriorment s'han anat incorporant altres fàrmacs per tractar aquest fenotip de la malaltia y també el de les formes progressives. Actualment disposem de 16 fàrmacs per a tractar-la. Com que actualment encara no existeix un tractament curatiu per l'EM, aquests fàrmacs s'anomenen teràpies modificadores del curs de la malaltia (TMM).

Gràcies a l'aparició de fàrmacs més potents, en l'última dècada s'ha introduït el concepte NEDA-3 (No-Evidence-of-Disease-Activity) (1,2), que ja existia en altres especialitats com hematologia i oncologia. Aquest concepte implica que: 1) no hi hagi brots, 2) no progressi la discapacitat i 3) no es detecti activitat a la RM (no noves lesions en T2, ni lesions Gd (+). I també el concepte de NEDA-4 que, a més, té en compte el grau d'atròfia cerebral. Conseqüentment a la presa de consciència i mesurament d'aquest estat, s'ha plantejat la necessitat de mantenir de manera indefinida aquests tractaments.

Cap TMM ha abordat directament la qüestió de si quan o perquè es poden interrompre. La decisió de retirar el tractament és difícil, requereix d'una anàlisi acurada, un extens procés d'informació (3) i s'ha de fer de forma individualitzada(4,5).

Analitzarem els diferents factors principals i els punts en els quals la majoria d'autors estan d'acord o no (6,7), en valorar una interrupció supervisada de la medicació.

2. Adherència al tractament

La manca d'una correcta adherència a tractaments crònics és un problema sanitari de molta rellevància clínica i econòmica. Malauradament és una constant en les diferents patologies cròniques en què s'ha mesurat (8,9,10).

En pacients amb EM, l'adherència mitjana als TMM és d'entre el 60% i el 90% aproximadament (11,12). Es van observar riscos de recaiguda més grans en els pacients que tenien adherències menors al 85% respecte als pacients amb adherències superiors. Per tot això, és molt important mesurar el grau d'adherència del pacient al tractament, per poder canviar a un altre fàrmac (13,14,15), en el cas que es prevegi que l'adherència podria millorar. Si no hi hagués adherència per falta de compromís del pacient també caldria retirar-lo.

3. Síndrome clínicament aïllat (SCA)

Globalment el risc de desenvolupar una EM clínicament definida després d'un SCA oscil·la entre el 40% i el 80% (50% aproximadament). En la majoria dels pacients amb SCA que són d'alt risc per desenvolupar una EM, l'inici precoç del tractament amb TMM ha demostrat benefici (16,17). No obstant això, queda una minoria significativa de pacients amb SCA que pot estar rebent TMM innecessàriament durant molt de temps. Una vegada que s'inicia el tractament, actualment no hi ha cap manera de determinar, a curt termini, si el pacient està rebent cap benefici.

Diversos estudis han examinat la relació temporal entre el SCA i l'EM (18) La conclusió ha estat que en pacients amb CIS amb TMM immediata després del seu primer episodi clínic, l'edat més elevada (> 45 anys) en el moment de la suspensió de la

TMM, és el principal factor predictiu de l'estat NEDA sostingut.

El que es proposa és que passat un temps prudencial encara a determinar, els metges haurien de revisar els riscos associats de la continuïtat de les TMM en comparació amb el d'aturar-les, en persones amb CIS que utilitzen TMM que no s'han diagnosticat d'EM (19).

4. EM Benigna i EMRR

Alguns pacients només desenvolupen una petita discapacitat al llarg del temps. S'entén que una persona té una EM benigna quan manté un EDSS ≤ 2 als 10 anys o ≤ 3 als 15 anys. A causa que cada vegada l'inici del tractament és més precoç, pot ser difícil determinar si el curs clínic lleu és un resultat de la immunomodulació o be es tracta d'una forma benigna real de la malaltia que sense medicació també hagués evolucionat bé.

D'altra banda les persones amb EMRR que es mantenen estables amb una TMM es poden qüestionar la necessitat de continuar amb ella, i el seus metges també.

L'estudi d'Olival i cols (20,21) evidencia que una petita proporció de pacients (10%) que deixen el tractament immunomodulador tornen a tenir nous brots i una altre (5%) retorna a l'activitat detectada en RM.

El grup de la Dra. C. Ramo Tello, a l'AAN 2016 (22), va presentar un treball amb 39 pacients que havien deixat la medicació. De mitjana tenien 42 anys, portaven 4,6 anys de tractament i tenien un EDSS de 3,5 al deixar la medicació. Es va fer un seguiment durant 6,6+/-5 anys. Es va observar que un 44% presentaven un recaiguda durant el primer any i que el 39% mostraven progressió de la discapacitat. No obstant això, quan es valoraven els resultats tenint en compte el motiu de l'aturada, el percentatge de recaigudes era radicalment diferent: 27% en els que la decisió havia estat compartida per criteris d'inactivitat i 54% quan l'abandonament era per altres motius. La taxa anualitzada de brots era un clar predictor. Aquests resultats orientarien en el sentit que, quan la interrupció és programada pot ser una opció segura.

En l'estudi del Dr. Kaminski (23) es van incloure 498 pacients de més de 50 anys del registre de MS Lorraine que no havien tingut cap recaiguda durant més de 3 anys.
Conclou que l'aturada de tractaments modificadors de la malaltia, en pacients majors de 50 anys amb inactivitat, no està associada a un augment del risc de recaiguda o progressió EDSS, però hi pot haver un risc més elevat d'arribar a EDSS 6.

Yano (24) i cols en un estudi amb 69 EMRR malalts van trobar que els pacients que van interrompre el tractament després d'un període d'inactivitat de la malaltia > a 2 anys van tenir un temps similar al següent esdeveniment en comparació amb els subjectes que van romandre amb TMM de primera generació. En aquesta cohort, la interrupció després dels 45 anys estava associada a un curs de malaltia estable, mentre que els pacients menors de 45 anys que van interrompre el tractament eren més propensos a experimentar una nova recaiguda clínica o activitat a la ressonància magnètica.

Del descrit podem deduir que les persones amb EM benigna o EMRR que prenen TMM sense evidència d'activitat de la malaltia, podrien beneficiar-se de la retirada dels TMM. Generalment l'estabilitat es determina quan després de 5 anys, el malalt es manté sense recaigudes, sense progressió de la discapacitat i amb imatge estable. Si el pacient i el metge decideixin que es procedeixi a la prova de la retirada de la teràpia, s'haurà de fer un seguiment continu i una reavaluació periòdica que inclogui neuroimatge. Actualment no hi ha marcadors biològics de l'eficàcia dels medicaments que puguin guiar la presa de decisions en aquesta àrea.

5. EM Formes Transformades Evolucionades

En els pacients amb EMRR que s'han convertit a EM Secundària Progressiva (EMSP) sense recaigudes ni noves lesions detectades per ressonància magnètica (25), els TMM poden no tenir eficàcia i es podrien retirar.

Les recaigudes tendeixen a ocórrer en persones a edats més joves (menors de 55 anys) i abans en el curs de la malaltia. Entre els individus amb SPMS estables durant almenys dos anys en el moment en què es va treure el tractament, un EDSS de 6 o més es va associar amb un 50 per cent menys de

risc de recaigudes o activitat detectada per RM després de la interrupció del tractament.

Les directrius per al tractament de l'EM de l'Associació de Neuròlegs Britànics, afirmen que els TMM s'han d'interrompre en pacients amb EM secundària progressiva amb una incapacitat per caminar sense ajuda (EDSS ≥ 6,0) que persisteixi durant 6 mesos. El Comitè assessor de l'esclerosi de la Direcció General de Farmàcia i productes sanitaris del Ministeri de Sanitat i Consum, recomana que no es mantinguin les TMM amb EDSS mantinguts > 6,5.

Malgrat l'evidència, els TMM es prescriuen amb freqüència, fins i tot quan ja clínicament són inefectius. En un estudi realitzat el 2009 per Lonergan i col(26) es va demanar l'opinió a 26 experts internacionals en EM, sobre la suspensió del tractament en formes Primàries Progressives (EMPP) o EMSP sense recaigudes. Sols 15 dels 26 havien fet quelcom per aturar el tractament, la majoria no havien insistit en aturar el tractament si el pacient era reticent, per tal de no malmetre la relació.

Hi ha molta incertesa (27), però argumentar a favor de la continuació del tractament amb TMM en un SCA, en una forma d'EM benigna, o EMRR o EM progressiva, fins i tot quan després d'un temps prudencial no hi ha cap evidència d'activitat de la malaltia, pot suposar també un risc d'esdeveniments adversos i una pèrdua d'oportunitat d'invertir els recursos limitats en situacions amb més evidència de benefici per al pacient, i el sistema sanitari.

6. Assajos clínics

Existeixen pocs treballs que estudiïn la possibilitat d'interrompre la medicació i avaluïn les conseqüències de la continuïtat versus discontinuïtat de les TMM en poblacions comparables.

- **DISCOMS (NCT03073603)**
  L'equip d'investigació del Dr. J. Corboy de la U. de Colorado està reclutant 300 pacients amb EM de més de 55 anys, procedents de 15 centres d'EEUU. Els pacients no han d'haver tingut cap recaiguda o noves lesions a l'RMN almenys durant els cinc anys previs d'entrar a l'estudi.

  Els pacients es distribueixen aleatòriament 150 en cada grup, per seguir prenent el tractament o deixar de prendre'l. Els pacients i els metges que els tracten saben si estan prenent o no un TMM, però no així els metges que fan i llegeixen les RM. En qualsevol moment, el pacient i el metge poden decidir aturar l'estudi i reiniciar o canviar el TMM.

  Cada sis mesos es comprova si els pacients presenten nova activitat, clínica o a l'RM i els canvis en la discapacitat i qualitat de vida. Actualment l'estudi està en fase de reclutament, es preveu el tancament pel febrer del 2022.

- **STOP-I-SEP (NCT03653273) Disease Modifying Therapies Withdrawal in Inactive Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients Older Than 50 Years**.
  Estudi en fase inicial liderat per l'Hospital de Rennes (França). Després d'una experiència anterior retrospectiva, pretenen fer un nou estudi prospectiu multicèntric, basat en la hipòtesi que l'aturada de la TMM no provocarà un augment del risc de recaiguda o progressió de la discapacitat en pacients amb EMSP seleccionats (pacients majors 50 anys sense activitat), i que millorarà la qualitat de vida i pot reduir els costos relacionats amb el tractament.

- **(DOT-MS) (NCT04260711). Discontinuing Disease-modifying Therapies in Stable Relapsing - Onset Multiple Sclerosis.**
  Estudi en fase inicial liderat per el VU University Medical Center d'Amsterdam. Per malalts amb absència completa d'activitat inflamatòria (sense recaigudes objectivament definides i confirmades, cap nombre significatiu (2 o més) de lesions de nova T2 i cap lesió que capti el contrast) durant 5 anys consecutius sota tractament de primera línia.

7. Factors a tenir en compte

És evident que els recursos són limitats i que el malbaratament

dels mateixos en pacients en els quals un tractament ja no és beneficiós, comporta una pèrdua d'oportunitat per als recursos sanitaris.

La finalitat que es persegueix a l'hora de retirar un tractament ha de ser bona. En general s'ha d'evitar que el pes dels factors negatius (risc d'efectes adversos, la molèstia per al pacient) superi als beneficis obtinguts.

La retirada del tractament no ha de ser interpretada com la suspensió definitiva. Aquests pacients han de ser avaluats periòdicament de forma estricta, i el TMM ha de poder ser re-introduït amb facilitat si es produeix algun canvi en l'activitat de la malaltia.

8. Conclusions

Actualment no hi ha evidència suficient per fer front als beneficis a llarg termini de les TMM en pacients que mostren nul·la activitat (NEDA) durant un temps perllongat. Calen més estudis prospectius controlats i aleatoritzats que analitzin l'impacte potencial de la suspensió del tractament sobre la progressió de la discapacitat, l'activitat focal de la malaltia i la qualitat de vida.

Cal especificar l'edat òptima i durada dels TMM en pacients amb EMSP inactius abans de la retirada del tractament, així com els procediments de control(28). L'objectiu final és proporcionar unes recomanacions basades en evidències per a la pràctica clínica(29). Però la manca de dades no és un argument suficient en contra, per considerar la interrupció i com dur-la a terme amb un risc mínim.

La reticència general a parar els TMM en aquests moments, pot estar basada més en les actituds del metge i dels pacients, que en l'evidència científica. Aquesta actitud minva recursos sanitaris que es podrien emprar en altres situacions amb més eficiència.

La valoració de continuar o suspendre el tractament s'ha de realitzar de forma consensuada amb el pacient assegurant-se de la comprensió per part d'aquest de la relació benefici/risc de la decisió (39).

Es necessiten més estudis prospectius que directament comparin els beneficis de la continuïtat versus la discontinuïtat de les TMM en poblacions de pacients amb inactivitat perllongada.

La retirada de la medicació pot ser una opció èticament vàlida per a un grup ben seleccionat de pacients, com els que estan estables o han desenvolupat fases molt cròniques i evolucionades de la malaltia.

Bibliografia

1. Goodin DS, Reder AT, Traboulsee AL, Li DK, Langdon D, Cutter G, et al. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2019;25(6):837-47.

2. Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E. «No evident disease activity»: The use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 1 abril 2017;1352458517703193.

3. Fagius J, Feresiadou A, Larsson E-M, Burman J. Discontinuation of disease modifying treatments in middle aged multiple sclerosis patients. First line drugs vs natalizumab. Mult Scler Relat Disord. febrer 2017;12:82-7.

4. Kister I, Spelman T, Alroughani R, Lechner-Scott J, Duquette P, Grand'Maison F, et al. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016;87(10):1133-7.

5. Kister I. Disease-modifying therapies can be safely discontinued in an individual with stable relapsing-remitting MS – YES. Mult Scler J. agost 2017;23(9):1188-90.

6. Tobin WO, Weinshenker BG. Stopping immunomodulatory medications in MS: Frequency, reasons and consequences. Mult Scler Relat Disord. 1 setembre 2015;4(5):437-43.

7. Tobin WO, Weinshenker BG. Disease-modifying therapies can be safely discontinued in an individual with stable relapsing-remitting MS – NO. Mult Scler J. agost 2017;23(9):1190-2. Morillo Verdugo R, Ramírez-Herráiz E, Fernández-Del Olmo R, Roig

8. Bonet M, Valdivia Garcia M. Adherence to disease-modifying treatments in patients with multiple sclerosis in Spain. Patient Prefer Adherence. febrer 2019;Volume 13:261-72.

9. Bartolomé-García E, Usarralde-Pérez Á, Sanmartín-Fenollera P, Pérez-Encinas M. Persistence and adherence to interferon and glatiramer acetate in patients with multiple sclerosis. Eur J Hosp Pharm. 1 gener 2019;26(1):23-8.

10. McKay KA, Tremlett H, Patten SB, Fisk JD, Evans C, Fiest K, et al. Determinants of non-adherence to disease-modifying therapies in multiple sclerosis: A cross-Canada prospective study. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 29 juny 2016;

11. Pust GEA, Untiedt B, Randerath J, Barabasch A, Köpke S, Rahn AC, et al. Exploring Adherence to First-Line and Second-Line Immunotherapies in Multiple Sclerosis: An Interview Study. Int J MS Care. :0000-0000.

12. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, Chan A, Tankersley MA. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. Clin Drug Investig. 2010;30(2):89-100.

13. Kołtuniuk A, Rosińczuk J. Adherence to disease-modifying therapies in patients with multiple sclerosis. Patient Prefer Adherence. agost 2018;Volume 12:1557-66.

14. Gerber B, Cowling T, Chen G, Yeung M, Duquette P, Haddad P. The impact of treatment adherence on clinical and economic outcomes in multiple sclerosis: Real world evidence from Alberta, Canada. Mult Scler Relat Disord. 1 novembre 2017;18:218-24.

15. Evans C, Marrie RA, Zhu F, Leung S, Lu X, Melesse DY, et al. Adherence and persistence to drug therapies for multiple sclerosis: A population-based study. Mult Scler Relat Disord. juliol 2016;8:78-85.

16. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Hartung H-P, Hemmer B, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. Neurology. 6 setembre 2016;87(10):978-87.

17. Freedman MS, Comi G, De Stefano N, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: Findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. Mult Scler Relat Disord. març 2014;3(2):147-55.

18. Tobias Monschein , Sabine Salhofer-Polanyi , Patrick Altmann , Tobias Zrzavy , Assunta Dal-Bianco , Gabriel Bsteh , Paulus Rommer , Thomas Berger , Fritz Leutmezer . Should I stop or should I go on? Disease modifying therapy after the first

clinical episode of multiple sclerosis J Neurol. 2020 Sep 14. DOI: 10.1007/s00415-020-10074-4

19. Practice guideline recommendations: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis," Neurology ® April 2018.

20. Olival GS do, Cavenaghi VB, Serafim V, Thomaz RB, Tilbery CP. Medication withdrawal may be an option for a select group of patients in relapsing-remitting multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr. agost 2013;71(8):516-20.

21. Modolo GP, do Olival GS. Medication withdrawal in relapsing-remitting multiple sclerosis: why not? Eur J Neurol. abril 2016;23(4):679-80.

22. Silvia Presas, José Vicente Hervás-Garcia, Cristina Ramo-Tello. Stopping Disease Modifying Therapy in Multiple Sclerosis Patients. Neurology April 5, 2016; 86 (16 Supplement. P3.113))

23. Kaminsky A-L, Omorou AY, Soudant M, Pittion-Vouyovitch S, Michaud M, Anxionnat R, et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease Inactivity. J Neurol. 2 juliol 2020.

24. Hajime Yano 1, Cindy Gonzalez 1, Brian C Healy 1, Bonnie I Glanz 1, Howard L Weiner 1, Tanuja Chitnis 2. . Discontinuation of disease-modifying therapy for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Effect on clinical and MRI outcomes. Mult Scler Relat Disord. 2019. DOI: 10.1016/j.msard.2019.07.021

25. Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14:314–324. Tremlett H, Yousefi M, Devonshire V, Rieckmann P, Zhao Y. Impact of multiple sclerosis relapses on progression diminishes with time. Neurology. 17 novembre 2009;73(20):1616-23.

26. Lonergan R, Kinsella K, Duggan M, Jordan S, Hutchinson M, Tubridy N. Discontinuing disease-modifying therapy in progressive multiple sclerosis: can we stop what we have started? Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. desembre 2009;15(12):1528-31.

27. Hawkins S. Truly benign multiple sclerosis is rare: let's stop fooling ourselves - No. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl [Internet]. 6 desembre 2011 [citat 11 desembre 2011]; Disponible a: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22146608

28. Bonenfant J, Bajeux E, Deburghgraeve V, Page EL, Edan G, Kerbrat A. Can we stop immunomodulatory treatments in secondary progressive multiple sclerosis? Eur J Neurol. 2017;24(2):237-44.

29. Bsteh G, Feige J, Ehling R, Auer M, Hegen H, Di Pauli F, et al. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - Clinical outcome and prognostic factors. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. agost 2017;23(9):1241-8.

30. Knox KB, Saini A, Levin MC. The Dilemma of When to Stop Disease-Modifying Therapy in Multiple SclerosisA Narrative Review and Canadian Regional Reimbursement Policies. Int J MS Care. 1 març 2020;22(2):75-84.

31. Birnbaum G. Stopping Disease-Modifying Therapy in Nonrelapsing Multiple Sclerosis: Experience from a Clinical Practice. Int J MS Care. febrer 2017;19(1):11-4.

23.
Vacunació en pacients amb Esclerosi Múltiple candidats a teràpies immunosupressores

Dra. Susana Otero Romero
Servei de Medicina Preventiva i Epidemiologia i Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya, Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

1. Introducció

En els darrers anys, hi ha hagut un canvi en el pronòstic dels pacients amb Esclerosi Múltiple (EM) degut, principalment, a l'aprovació de diverses teràpies altament actives amb un impacte sobre la progressió de la malaltia i la acumulació de discapacitat (1). Aquests fàrmacs inclouen anticossos monoclonals i agents orals amb diversos mecanismes d'acció com l'alteració, el trànsit, la depleció i/o la interrupció de la replicació dels limfòcits (2,3). A conseqüència del seu efecte immunosupressor, aquests fàrmacs poden comportar un risc potencial de patir infeccions de novo, reactivar patògens latents i agreujar infeccions cròniques(4). A més, en aquests pacients, aquestes infeccions estan associades a un augment del risc de patir brots i de presentar complicacions en termes d'hospitalització i mortalitat, com també a un empitjorament dels símptomes pre-existents (5-9).

En aquest context, l'abordatge terapèutic dels pacients amb EM candidats a teràpies immunosupressores requereix establir una estratègia preventiva per minimitzar els riscos; una gran part dels quals es poden prevenir gràcies a l'administració de vacunes. Per tant, la vacunació ha de ser una part essencial i indispensable d'aquest abordatge.

No obstant, persisteix una certa resistència a vacunar i, de fet, aquest pacients i els seus convivents presenten baixes cobertures vacunals. Això és degut, entre altres motius, als dubtes sobre la seguretat de les vacunes i a l'absència de recomanacions precises sobre l'estratègia vacunal òptima en pacients amb EM. En les últimes dos dècades, s'han publicat diversos estudis que demostren que les vacunes inactivades (com les vacunes per fer front a la grip, tètanus, hepatitis B i virus del papil·loma humà) no augmenten el risc d'EM o de brots (10-13). En el cas de les vacunes atenuades, hi ha menys evidència de la seva seguretat (14-16). Per altra banda, ha incrementat el nombre de publicacions de guies y documents de revisió que recomanen la vacunació en pacients amb EM candidats a tractaments immunosupressors (17-20).

2. Conceptes generals sobre la vacunació

Les vacunes són productes biològics segurs que, a diferència d'altres fàrmacs, no tenen un efecte directe i immediat sobre l'organisme, sinó que realitzen la seva acció indirectament mitjançant l'estimulació del sistema immunitari. Són capaces d'induir una resposta immunitària amb una síntesi suficient d'anticossos per protegir davant de determinades infeccions. Poden classificar-se, segons el tipus d'antigen (víriques i bacterianes) i segons el mecanisme de fabricació, en atenuades (vives) i inactivades. Les vacunes atenuades estan constituïdes per microorganismes vius que han perdut la virulència i són capaces d'estimular la resposta immunitària (tant cel·lular com humoral) de forma similar a la originada per la infecció natural. Aquestes vacunes són, doncs, molt immunògenes (perquè el microorganisme vacunal reté la capacitat per replicar-se) i proporcionen una protecció de llarga durada. Per altra banda, les vacunes inactivades es fabriquen a partir de microorganismes sencers o d'alguna de les seves parts (vacunes fraccionades) i, a diferència de les vacunes atenuades, el microorganisme vacunal no té capacitat replicativa. A la taula 1 es mostra els tipus de vacunes segons aquesta classificació.

Taula 1. Classificació de les vacunes segons antigen i mecanisme de fabricació

Atenuades	Inactivades
Víriques	**Víriques**
Xarampió, Rubèola, Parotiditis (Triple Vírica) Varicel·la Rotavirus Grip (administració intranasal) Herpes Zòster Febre groga* Polio (Sabin, administració oral)	Hepatitis A Hepatitis B Polio (Salk, administració parenteral) Grip (administració parenteral) Papilomavirus (2v, 4v i 9v) Encefalitis japonesa* Encefalitis centreeuropea* Ràbia*
Bacterianes	**Bacterianes**
BCG Febre tifoide (Ty21, administració oral)*	Tos ferina (sencera, acel·lular) Tètanus, diftèria (anatoxines) Haemophilus influenzae tipus b Meningocòccica (C, B, Tetravalent- ACWY135-) Pneumocòccica (10v, 13v, 23v) Febre tifoide /administració parenteral* Còlera*

* Vacunes recomanades exclusivament en viatgers internacionals

Es considera que una persona adulta sana està correctament immunitzada si ha rebut (21, 22):

- 5 dosis de vacuna DTPa/dT (vacuna en front la diftèria, la tos ferina i el tètanus). La primovacunació consisteix en administrar 3 dosis (amb almenys 1 mes entre la primera i segona dosi, i un mínim de 6 mesos entre la segona i la tercera) i 2 dosis de reforç (amb un interval d'entre 1 i 10 anys entre l'última dosi de primovacunació i entre aquestes dosis de reforç).
- 3 dosis de vacuna antipoliomielítica.
- 2 dosis de vacuna en front el xarampió (triple vírica) o immunitat natural documentada per serologia.
- 2 dosis de vacuna en front la varicel·la, antecedent d'haver patit la malaltia o immunitat natural documentada per serologia.
- 1 dosi de vacuna antigripal anual a partir dels 65 anys.
- 1 dosi de vacuna antipneumocòccica 23-valent a partir dels 65 anys.

3. Vacunació en pacients amb EM

Les vacunes són segures en pacients amb EM i estan especialment indicades en aquells que seran candidats a rebre tractament immunosupressor en algun moment de l'evolució de la seva malaltia, per presentar major risc d'infecció (23-25). Així doncs, la vacunació es pot plantejar en qualsevol etapa de la malaltia però és preferible realitzar-la en el moment del diagnòstic o en fases inicials. Això es degut al fet que les vacunes atenuades estan contraindicades si el pacient ha iniciat el tractament amb fàrmacs immunosupressors, per un risc teòric d'infecció pel virus o bacteri vacunal. A més, els pacients immunodeprimits poden tenir una capacitat disminuïda per generar una resposta immunitària enfront a les vacunes inactivades (26,27).

És necessari establir des d'un inici un abordatge vacunal individualitzat. Per fer-ho, és precís documentar els antecedents de vacunació del pacient (amb especial èmfasi en la vacunació en front la grip estacional, el pneumococ, els virus d'hepatitis A i B, el tètanus i la diftèria, la varicel·la i el xarampió); i sol·licitar serologies pre-vacunals amb els següents marcadors: anticossos tipus IgG en front hepatitis A, antigen de superfície del virus de l'hepatitis B, anticossos anti-antigen de superfície en front el virus de l'hepatitis B, anticossos anti-core en front el virus de l'hepatitis B i anticossos IgG en front xarampió, rubèola (només en dones d'edat fèrtil) i varicel·la.
Amb aquesta informació es plantejarà la vacunació en aquells pacients susceptibles tenint en compte si el pacient encara no ha iniciat el tractament immunosupressor (preferentment) o si ja rep aquest tipus de teràpia. Tanmateix, és important

derivar al Servei de Medicina Preventiva competent i/o revisar les fitxes tècniques de les vacunes i els fàrmacs abans d'administrar qualsevol vacuna.

VACUNACIÓ EN PACIENTS AMB EM CANDIDATS A TRACTAMENT IMMUNOSUPRESSOR QUE ENCARA NO L'HAN INICIAT

A continuació es resumeixen les indicacions i pautes d'administració de les vacunes recomanades en pacients amb EM candidats a teràpies immunosupressores en el futur i que actualment no reben cap tractament o estan reben tractament immunomodulador (interferons o acetat de glatiràmer) (Taula 1).

1. Antitetànica: 1 dosi de dT o dTpa si no ha rebut una dosi de reforç en els últims 10 anys i ha rebut tres dosis de primovacunació.

2. Anti-varicel·la: 2 dosis separades per, almenys, 4 setmanes (si la serologia pre-vacunal és negativa).

3. Triple vírica: 2 dosis separades per, almenys, 4 setmanes (si el pacient no té anticossos en front el xarampió, y/o rubèola).

4. Anti-hepatitis B: es recomana la primovacunació en pacients que tenen els marcadors serològics negatius (anticossos anti-antigen de superfície <10UI /ml, antigen de superfície i anticossos anti-core) i presentin risc d'exposició: siguin un contacte estret i/o sexual d'una persona infectada amb el virus de l'hepatitis B, pacients que requereixin diàlisi, consumidors de drogues parenterals, quan presentin múltiples parelles sexuals, que siguin treballadors sexuals, treballadors sanitaris i/o pacients amb comorbiditats específiques (infecció per VIH o per Hepatitis C, malaltia hepàtica crònica, trasplantament d'òrgans sòlids, receptors de trasplantament de cèl·lules mare hemopoètiques i persones que rebin transfusions de productes sanguinis). Es poden plantejar diferents pautes però, en tots els casos, es recomana confirmar la resposta vacunal almenys un mes després de l'última dosi (21,28).

5. Antipneumocòccica: es recomana realitzar una vacunació seqüencial i administrar una dosi de la vacuna antipneumocòccica conjugada 13-valent i, dos mesos després, una dosi de la vacuna antipneumocòccica 23-valent. 5 anys després, caldria administrar una dosi de reforç de la vacuna antipneumocòccica 23-valent (28).

6. Antigripal: es recomana l'administració d'una dosi anualment, preferiblement a l'inici de la temporada (octubre-desembre) (29).

7. Anti-hepatitis A: es recomana en pacients susceptibles (amb un títol d'anticossos inferior a 20 UI/ml) i presentin un alt risc d'exposició: conductes sexuals de risc, abús de substàncies, presencia de comorbilitats específiques (malaltia hepàtica crònica o transplantament de de fetge) i/o viatge a zones endèmiques (30).

8. Anti-virus del papil·loma humà: es recomana a les dones menors de 26 anys d'edat o majors amb indicació de conització per neoplàsia intraepitelial cervical moderada-greu o per adenocarcinoma endocervical in situ (31). Les dones amb EM que van a rebre tractament amb alemtuzumab o fingolimod podrien beneficiar-se de la vacunació enfront de virus del papil·loma humà independentment de la seva edat, ja que les dades de vigilància postcomercialització han demostrat un major risc de berrugues i displàsia cervical amb aquestes teràpies (32,33).

9. En front l'herpes-zòster: Es recomana l'administració de la vacuna inactivada en front de herpes-zòster en pacients de 50 anys o més amb antecedent d'infecció per varicel·la (34). Aquesta vacuna està autoritzada per l'Agència Europea de Medicaments (EMA) des de l'any 2018, però, a dia d'avui, encara no es comercialitza a Espanya.

10. Anti-*Haemophilus influenzae* i antimeningocòccica (B i ACWY): es recomana administrar aquestes dues vacunes només quan el pacient presenti asplènia o sospita d'hipoesplenisme funcional (35).

Taula 2. Vacunes recomanades per a pacients amb EM candidats a teràpia immunosupressora

Adaptat de: Otero-Romero S, et al. Recomanacions per a la vacunació en pacients amb esclerosi múltiple a teràpies immunosupressores: document de consens espanyol (36).

Vacuna	Indicació	Pauta d'administració	Dosi de reforç
Antigripal	Sí	1 dosi anual (octubre-desembre)	No requerida
Antipneumocòccica 13-valent	Sí	1 dosi	No requerida
Antipneumocòccica 23-valent	Sí	1 dosi Caldria rebre la dosi almenys 2 mesos després d'administrar la vacuna antipneumocòccica conjugada 13-valent	Una dosi 5 anys després
Anti-hepatitis (a) Vacuna dosi normal (10mcg/20 mcg) Vacunes d'immunitat reforçada: Alta carga (40mcg) o Adjuvada	En pacients susceptibles amb alt risc d'exposició.	Vacuna dosi normal 3 dosis als 0, 1 i 6 mesos	No requerida
		Vacuna alta carga: 4 dosis als 0,1,2 i 6/12 mesos Vacuna adjuvada: 4 dosis als 0,1,2 i 6/12 mesos	No requerida
Anti-hepatitis A	En pacients susceptibles amb risc d'exposició.	2 dosis als 0 i 6 mesos	No requerida
Anti- varicel·la	Si IgG negatiu	2 dosis als 0 i 1 mes	No requerida
Triple vírica (antixarampiosa, antirubeòlica i antiparotidítica)	Si IgG negatiu	2 dosis als 0 i 1 mes	No requerida
Anti-Tètanus-diftèria-tos ferina	Sí	Primovacunació (si no ha rebut cap dosi): 3 dosis als 0,1 i 6 mesos	Cada 10 anys
Antimeningocòccica B (e)	Només si el pacient presenta asplènia anatòmica o funcional	2 dosis als 0 i 1 mes	No requerida
Antimeningocòccica ACWY (e)		2 dosis als 0 i 1 mes	No requerida
Anti-Haemophilus influenzae tipus B (e)		1 dosi	No requerida
Anti-herpes zòster	Només en pacients de més de 50 anys amb antecedent infecció per varicel·la	3 dosis als 0, 2 i 6 mesos	No requerida
Anti-virus del papil·loma humà	Si (g)	3 dosis als 0, 2 i 6 mesos	No requerida

a. Es pot utilitzar la dosi estàndard per a adults (20mcg / 10mcg, depenent del producte) si no es preveu l'inici d'immunosupressors en els propers 6 mesos. En cas d'inici d'immunosupressors en els següents 6 mesos o en pacients ja immunodeprimits. Les vacunes d'immunitat reforçada inclouen alta càrrega (HBVaxpro® 40mcg) o adjuvant (Fendrix®).

b. Pacients amb Ac antiHBs < 10UI/mL i que presentin risc d'exposició al virus: contacte estret i/o sexual d'una persona infectada amb el virus de l'hepatitis B, pacients que requereixin diàlisi, consumidors de drogues parenterals, quan presentin múltiples parelles sexuals, que siguin treballadors sexuals, treballadors sanitaris i/o pacients amb comorbiditats específiques (infecció per VIH o per Hepatitis C, malaltia hepàtica crònica, trasplantament d'òrgans sòlids, receptors de trasplantament de cèl·lules mare hemopoètiques i persones que rebin transfusions de productes sanguinis).

c. IgG VHA < 20UI/mL i que presentin risc d'exposició al virus: conductes sexuals de risc, abús de substàncies, presencia de comorbilitats específiques (malaltia hepàtica crònica o transplantament de de fetge) i/o viatge a zones endèmiques.

d. Contraindicada si el pacient ja ha iniciat tractament immunosupressor.

e. En cas d'asplènia o sospita de hipoesplenismo funcional.

f. Vacuna no comercialitzada actualment a Catalunya.

g. A Catalunya la vacuna només està finançada fins als 13 anys d'edat (26 en el cas de dones VIH positives) i dones de qualsevol edat en cas de indicació de conització per neoplàsia intraepitelial cervical moderada-greu o per adenocarcinoma endocervical in situ.

A més, cal tenir en compte:

- Es recomana monitoritzar la resposta serològica del pacient entre 1 i 2 mesos després de l'última dosi sempre que sigui una vacuna de la qual es disposi d'un correlat de protecció (xarampió, varicel·la, hepatitis A i, especialment, hepatitis B).
- En el cas de les vacunes inactivades, no cal respectar cap interval de seguretat específic encara que és preferible administrar-les almenys 2 setmanes abans de l'inici de la immunosupressió per garantir una millor resposta immune. En el cas de les vacunes atenuades, s'ha de respectar un interval mínim de 4 setmanes des de l'administració de l'última dosi vacunal i l'inici del tractament immunosupressor (excepte quan el fàrmac immunosupressor és l'alemtuzumab i/o l'ocrelizumab, la fitxa tècnica dels quals especifica un interval de 6 setmanes).

VACUNACIÓ EN PACIENTS AMB EM QUE ACTUALMENT REBEN TRACTAMENT IMMUNOSUPRESSOR

Cal abordar de forma individualitzada la vacunació dels pacients que reben algun dels següents fàrmacs immunosupressors: rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab, mitoxantrona, azatioprina, cladribina, ciclofosfamida, natalizumab, fingolimod, teriflunomida i/o dimetil-fumarat. S'ha de tenir en compte que el risc potencial d'infeccions varia en funció de la diana terapèutica del fàrmac i del mecanisme d'acció (37).

També es considera immunosupressor el tractament amb corticoides durant almenys 15 dies amb una dosi igual o superior a 20mg/dia de Prednisona o una dosi equivalent d'un altre corticoide. El tractament amb bolus de corticoides a dosis altes (1gr/dia) durant entre 3 i 5 dies no sembla tenir un efecte immunosupressor (38), però no existeixen recomanacions clares al respecte per falta d'evidència.

En els pacients que ja estiguin reben teràpies potencialment immunosupressores s'haurien de valorar les vacunes mencionades en l'apartat anterior però caldrà tenir en compte que les vacunes atenuades estan sempre contraindicades i que les vacunes inactivades es poden administrar de forma segura però que la resposta immunògena pot ser menor (fonamentalment, quan el pacient rebi rituximab, ocrelizumab, cladribina i/o alemtuzumab (39). Per aquest motiu, es recomana administrar vacunes d'immunitat reforçada (en el cas l'hepatitis B) i monitoritzar la resposta serològica entre 1 i 2 mesos després de l'administració de l'última dosi per aquelles vacunes què disposin d'un correlat de protecció (hepatitis A i B).

Les vacunes atenuades estan sempre contraindicades en pacients que rebin tractament immunosupressor. Es podria considerar immunitzar al pacient en el futur si es suspengués en algun moment el tractament immunosupressor durant un període suficientment llarg com per garantir l'aclariment del fàrmac i del seu efecte immunosupressor. No hi ha indicadors específics que garanteixin la restauració immune, però alguns autors suggereixen la utilitat de paràmetres immunològics bàsics (com les subpoblacions limfocitàries CD4+, CD8+ i CD19+), així com el recompte total d'immunoglobulines; o esperar almenys el període que correspongui a 5 vegades la vida mitjana de l'agent biològic (40). Amb aquesta informació i les dades disponibles en les fitxes tècniques dels diferents fàrmacs, la taula 3 recull els intervals de seguretat recomanats entre la suspensió del tractament i l'administració de la vacuna atenuada.

Taula 3. Intervals entre la suspensió del tractament i l'administració de la vacuna atenuada

Adaptat de: Otero-Romero S, et al. Recomanacions per a la vacunació en pacients amb esclerosi múltiple a teràpies immunosupressores: document de consens espanyol (36).

Fàrmac	Interval recomanat entre la suspensió del tractament i l'administració de la vacuna atenuada.
Interferó B1a	No necessari
Interferó B1b	No necessari
Acetat de Glatiràmer	No necessari
Dimetilfumarat	24 h

Teriflunomida	3,5 mesos. Eliminació accelerada: esperar 1,5 mesos des de el primer resultat < 0,02 mg/l.
Fingolimod	2 mesos
Natalizumab	3 mesos
Alemtuzumab	Fins a comprovar la recuperació del recompte de limfòcits B perifèrics (4-12 mesos).
Rituximab	Fins a comprovar la recuperació del recompte de limfòcits B perifèrics (6-12 mesos).
Ocrelizumab	Fins a comprovar la recuperació del recompte de limfòcits B perifèrics (mitjana en assajos clínics: 18 mesos).
Cladribina	Fins a comprovar la recuperació del recompte de limfòcits B perifèrics (9 meses)
Corticoides (a)	1 mes

a. ≥20 mg / dia o ≥2 mg / Kg / dia o equivalent durant dues setmanes o més.

SITUACIONS ESPECIALS

Viatges internacionals

Les vacunes recomanades per a viatges internacionals varien en funció de la destinació i el tipus de viatge que es realitzi i de les característiques del pacient (41). Per tant, cal valorar la indicació vacunal de forma individualitzada per considerar el risc-benefici en cada cas. De forma general, les vacunes que habitualment es plantegen a la consulta del viatger són l'anti-hepatitis A, l'antitifoidal, l'antimeningocòccica tetravalent conjugada i les vacunes en front la ràbia, les encefalitis japonesa i centre-europea i la febre groga. Totes són vacunes inactivades (i, per tant, són segures fins i tot quan el pacient rebi una teràpia específica per tractar la EM) excepte les vacunes en front la febre groga i la febre tifoide oral que són vacunes atenuades.

Embaràs

Les pacients amb EM embarassades tenen les mateixes indicacions vacunals que la població gestant general, i només estan contraindicades les vacunes atenuades pel risc teòric d'infecció del fetus pel virus vacunal. En les dones embarassades es recomana especialment la vacunació antigripal al inici de la temporada de la grip (entre els mesos d'octubre i novembre), independentment del trimestre de gestació; i la vacunació en front la diftèria, tètanus i tos ferina (vacuna dTpa) entre les setmanes 27 i 36 d'embaràs (42).

Convivents de pacients amb EM

Els convivents i contactes estrets de pacients amb EM que rebin tractament immunosupressor haurien de rebre la vacuna antigripal anual. A més, en els convivents que no presentin immunitat en front del xarampió i/o varicel·la (per vacunació o antecedent d'infecció) s'hauria de recomanar també l'administració de les vacunes triple vírica i/o anti-varicel·la, sempre que el pacient amb EM no estigui correctament immunitzat davant d'aquestes infeccions.

4. Conclusions

El recent canvi de paradigma terapèutic en pacients amb EM fa indispensable plantejar un abordatge preventiu individualitzat que inclogui una pauta vacunal ajustada a les característiques i necessitats de cada pacient. Sempre que sigui possible, es plantejarà la vacunació abans d'iniciar el tractament immunosupressor per poder garantir una adequada resposta vacunal i poder immunitzar amb vacunes atenuades en cas necessari. Davant del risc de resposta insuficient de la vacunació en combinació amb els fàrmacs amb major caràcter immunosupressor, l'èxit de la vacunació s'ha de comprovar sempre que hi hagi disponible una prova serològica.

És previsible que al llarg dels propers anys es vagin ampliant i perfilant les recomanacions de vacunació en pacients amb EM, a mesura que es vagi disposant de més evidència sobre l'impacte a llarg termini en el risc d'infeccions dels diferents tractaments i la immunogenicitat generada per les diferents vacunes.

Bibliografia

1. Trojano M, Tintore M, Montalban X, Hillert J, Kalincik T, Iaffaldano P, et al. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. Nature reviews Neurology. 2017;13(2):105-18.

2. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Drug design, development and therapy. 2017;11:2193-207.

3. Blinkenberg M, Soelberg Sorensen P. Monoclonal Antibodies for Relapsing Multiple Sclerosis: A Review of Recently Marketed and Late-Stage Agents. CNS drugs. 2017;31(5):357-71.

4. Forster M, Kury P, Aktas O, Warnke C, Havla J, Hohlfeld R, et al. Managing Risks with Immune Therapies in Multiple Sclerosis. Drug safety. 2019.

5. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. Lancet (London, England). 1985;1(8441):1313-5.

6. Panitch HS. Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. Annals of neurology. 1994;36 Suppl:S25-8.

7. Edwards S, Zvartau M, Clarke H, Irving W, Blumhardt LD. Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 1998;64(6):736-41.

8. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. Journal of the neurological sciences. 1998;159(1):51-3.

9. Montgomery S, Hillert J, Bahmanyar S. Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients. European journal of neurology. 2013;20(8):1153-60.

10. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. The New England journal of medicine. 2001;344(5):319-26.

11. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. Journal of neurology. 2011;258(7):1197-206.

12. Frederiksen JL, Topsoe Mailand M. Vaccines and multiple sclerosis. Acta neurologica Scandinavica. 2017;136 Suppl 201:49-51.

13. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, Boxberger N, Loebermann M, Wimmer I, et al. Vaccination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? Front Immunol. 2019;10:1883.

14. Winkelmann A, Lobermann M, Zettl UK. [Indications for varicella zoster and herpes zoster vaccination in multiple sclerosis: current situation]. Der Nervenarzt. 2019.

15. Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. Arch Neurol. 2011;68(10):1267-71.

16. Berger JR. Varicella vaccination after fingolimod: A case report. Mult Scler Relat Disord. 2013;2(4):391-4.

17. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2019;93(13):584-94.

18. Lebrun C, Vukusic S. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. Mult Scler Relat Disord. 2019;31:173-88.

19. Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, Hengel H, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. Nature reviews Neurology. 2012;8(3):143-51.

20. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. Neurology. 2002;59(12):1837-43.

21. Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva SPeH. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para los adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones, conductas de riesgo o situaciones especiales. Consenso 2014. Medicina Preventiva 2014;10(2-4).

22. Salleras L, Bayas J, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, Domínguez V. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adolescente y adulto recomendado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (actualización del año 2014).

23. Levin SN, Kaplan TB. Infectious Complications of Novel Multiple Sclerosis Therapies. Current infectious disease reports. 2017;19(2):7.

24. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. Open forum infectious diseases. 2018;5(8):ofy174.

25. Grebenciucova E, Pruitt A. Infections in Patients Receiving Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. Current neurology and neuroscience reports. 2017;17(11):88.

26. Marciani DJ. Effects of immunomodulators on the response induced by vaccines against autoimmune diseases. Autoimmunity. 2017;50(7):393-402.

27. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, Izquierdo G, Selmaj K, Curovic-Perisic V, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. Neurology. 2015;84(9):872-9.

28. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. http://www.mscbs.gob.es2018

29. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports. 2018;67(3):1-20.

30. Vacunaciones PdPyRd. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud http://www.mscbs.gob.es2017 [

31. Martinez-Gomez X, Curran A, Campins M, Alemany L, Rodrigo-Pendas JA, Borruel N, et al. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in high-risk populations, Spain, 2016. Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2019;24(7).

32. Buonomo A, Zappulo E, Viceconte G, Scotto R, Borgia G, Gentile I. Risk of opportunistic infections in patients treated with alemtuzumab for multiple sclerosis. Expert Opin Drug Saf. 2018; 17(7): 709-717.

33. Triplett J, Kermode A, Corbett A, Reddel S. Warts and all: Fingolimod and unusual HPV-associated lesions. Mult Scler. 2019;25(11):1547-1550

34. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2018;18(3):756-62.

35. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(2):359-68.

36. Otero-Romero S, Rodríguez-García J, Vilella A, Ara J R, Brieva L, Calles C, et al. Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement. Neurologia. 2020 Jun 17.

37. Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. Therapeutic advances in neurological disorders. 2019;12:1756286419836571.

38. Fisher LE, Ludwig EA, Jusko WJ. Pharmacoimmunodynamics of methylprednisolone: trafficking of helper T lymphocytes. Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics. 1992;20(4):319-31.

39. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Pozzi M, Antoniazzi S, Radice S, et al. Efficacy of vaccination against influenza in patients with multiple sclerosis: The role of concomitant therapies. Vaccine. 2014;32(37):4730-5.

40. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. Joint Bone Spine. 2016;83(2):135-41.

41. Patel RR, Liang SY, Koolwal P, Kuhlmann FM. Travel advice for the immunocompromised traveler: prophylaxis, vaccination, and other preventive measures. Therapeutics and clinical risk management. 2015;11:217-28.

42. Hubka TA, Wisner KP. Vaccinations recommended during pregnancy and breastfeeding. The Journal of the American Osteopathic Association. 2011;111(10 Suppl 6):S23-30.

24.
SARS-CoV-2 i la resposta immunitària en el sistema nerviós central

Dr. Gary Álvarez, Dr. René Robles Cedeño i Dr. Lluís Ramió i Torrentà
Unitat de Neuroimmunologia i Esclerosi Múltiple Territorial de Girona (UNIMETG). Servei de Neurologia. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta de Girona i Hospital Santa Caterina

1. Introducció

La infecció pel virus SARS-CoV-2 responsable de la malaltia coneguda com a COVID-19 és la responsable de l'actual pandèmia mundial i que es va iniciar a la província xinesa de Wuhan. (1)

Els sistemes de salut i els diferents departaments hospitalaris han hagut de reorganitzar-se davant la pandèmia i la propagació del virus. En aquest escenari, els pacients afectats d'esclerosi múltiple (EM) no són l'excepció i en alguns casos i sobretot a la primera onada (març-maig 2020) es va plantejar en alguns casos realitzar modificacions en el maneig terapèutic convencional, amb la finalitat d'evitar o reduir al màxim els possibles efectes d'una infecció concomitant per SARS-CoV-2.

Malgrat s'han registrat altres epidèmies relacionades amb coronavirus, com el Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) i el Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-*CoV)(2), la pandèmia actual per SARS-CoV-2 ha suposat un repte a l'hora d'establir un maneig homogeni en els pacients amb EM ja que no es disposa d'informació prèvia per a fonamentar la pràctica clínica basada en l'evidència i la majoria de la informació es basa en l'experiència de cada centre i en la individualització dels pacients, segons les seves particularitats.

Els coronavirus SARS-CoV-1 i 2 infecten les cèl·lules humanes mitjançant la unió de la seva proteïna S amb el receptor de l'enzim conversor de l'angiotensina II (ECA II) (2,3). Les cèl·lules pulmonars que expressen el receptor de l'ECA II semblen ser la principal diana del nou virus, SARS-CoV-2, però la presència d'aquests receptors en altres òrgans, afavoreix la invasió viral extrapulmonar (3). A nivell de l'alvèol, el dany tissular és degut a un efecte citopàtic; no obstant això, la seva destrucció produeix un alliberament massiu de citocines, coneguda com "tempesta de citoquines", la qual es tradueix analíticament en un augment de marcadors com la proteïna C reactiva, ferritina, interleucina 6, entre altres. L'elevació sostinguda d'aquests paràmetres té un significat pronòstic desfavorable per al curs de la malaltia (4,5).

El virus SARS-CoV-2 indueix en alguns pacients, sobretot en els casos greus, una limfopènia que afecta predominantment les cèl·lules T-CD4+, més que a les T-CD8+ i cèl·lules B (5). Es postula també que el virus és capaç d'alterar la producció i resposta a l'interferó (IFN) per vies relacionades amb el NFKB, entre altres, disminuint així l'aclariment viral i induint l'inflamasoma NLRP3, la qual cosa produeix destrucció cel·lular per piroptosi i apoptosi (6).

Tot i que durant l'evolució de la pandèmia s'han descrit casos d'encefalitis hemorràgiques, multineuritis cranial, painful legs moving toes i síndrome de Guillain Barré associats a la infecció per SARS-CoV-2 (7,8), la via d'invasió del virus cap el sistema nerviós central (SNC) no està clarament establerta. S'especula que podria ser per transmissió efàptica mitjançant els filets nerviosos olfactoris o mitjançant la unió a l'ECA II que també s'expressa en el cervell. No obstant això, en cap dels casos reportats a la literatura mèdica s'ha aïllat el virus en el líquid cefalorraquidi i l'evidència es remunta a la troballa de material genètic viral en les escasses sèries d'autòpsies reportades (9).

El caràcter immunogènic del virus podria ser el responsable d'haver desencadenat els quadres parainfecciosos amb afectació neurològica que s'han anat reportant al llarg de la pandèmia. És probable també, que l'alta prevalença d'encefalopatia relacionada amb la COVID-19 estigui més en relació amb la hipoxèmia a la qual es veuen sotmesos aquests pacients que a aquest efecte directe del virus sobre el SNC.

Entre els factors de risc per tenir una forma greu d'infecció per SARS-CoV-2 tenim (6,10,11):

- Edat > 60 anys.
- Diagnòstic previ d'hipertensió arterial.
- Diagnòstic previ de diabetis mellitus.
- Diagnòstic previ de malaltia pulmonar.
- Diagnòstic previ de malaltia cardiovascular.
- Diagnòstic previ de càncer.
- Diagnòstic previ d'ictus.
- Obesitat.
- Tabaquisme.
- Anèmia drepanocítica.
- Transplantament d'òrgan sòlid.
- Embaràs.
- Immunosupressió.

Malgrat que la immunosupressió ha estat inclosa dins dels factors de risc per a desenvolupar una forma greu de COVID-19, en les sèries de casos reportades fins a l'actualitat no s'ha trobat una major incidència de curs greu de la infecció en aquells pacients que estaven en tractament immunosupressor i fins i tot s'especula que cert estat d'immunosupressió podria ser un factor protector contra formes agressives de la infecció (12,13,14).

També s'han descrit factors que pronostiquen una pitjor evolució en pacients infectats per SARS-CoV-2 (11,15):

- Edat > 65 anys.
- Puntuació > 4 en la Sequential Organ Failure Assessment.
- Linfopenia < 1.000 × 109/L.
- Albúmina < 4 g/L.
- Proteïna C reactiva > 38 mg/L.
- Dímer D > 1 µ/ml.
- Presència d'infiltrats bilaterals pulmonars > 50%.

2. Esclerosi Múltiple i SARS-CoV-2

En l'actualitat, no s'ha descrit influència del SARS-CoV-2 en l'evolució de l'esclerosi múltiple, ni que la malaltia, en si mateixa, impliqui un major risc de contreure la infecció o de tenir un curs més agressiu. No obstant això, existeixen altres condicions a considerar, com els tractaments modificadors de la malaltia, les comorbilitats i la discapacitat associada la malaltia. Per aquests motius, aquests pacients formen un grup especial d'individus sobre els quals s'ha plantejar realitzar modificacions en el maneig terapèutic durant l'evolució de la pandèmia (11).

És ben conegut que molts dels tractaments disponibles en l'actualitat per a l'EM condicionen una immunomodulació permanent, que fins al moment no ha demostrat ser perjudicial en el curs de la malaltia per SARS-CoV-2 i fins i tot podria ser un factor protector com han informat diverses sèries de casos (12,13,14).

3. Tractaments per a l'Esclerosi Múltiple i SARS-CoV-2

El major coneixement actual de la naturalesa del virus, ha portat una millor comprensió de la resposta immunològica a la infecció per SARS-CoV-2. D'acord a les descripcions publicades recentment, la resposta antiviral és bàsicament mediada per cèl·lules de la immunitat innata (16).

En els casos greus de la COVID-19 s'ha identificat infecció de macròfags que condueix cap a l'apoptosi de leucòcits i limfopènia. Els mecanismes no estan aclarits encara, però la supressió de la immunitat innata a causa de la modulació de la producció de IFN, la senyalització del receptor i els efectes apoptòtics de les proteïnes que codifiquen el virus deriven en una major propagació viral, activació monocítica-macrofàgica i tempesta de citocines (16).

L'eliminació del virus sembla estar a càrrec dels limfòcits T CD8+, mentre que la generació d'anticossos neutralitzadors es realitza mitjançant limfòcits B amb l'objectiu de prevenir reinfeccions i crear immunitat (17).

Pel fet que la majoria dels fàrmacs modificadors de la malaltia utilitzats en l'EM han estat dissenyats per actuar sobre la immunitat adaptativa, no sembla haver-hi una relació directa dels mateixos sobre el curs de la infecció per SARS-CoV-2, al no exercir el seu efecte directe sobre la immunitat innata.

4. Particularitats

- L'evidència científica sobre els tractaments immunomoduladors utilitzats en EM i la infecció per SARS-CoV-2 és limitada però va creixent progressivament, amb la qual cosa cal mantenir-se actualitzat de forma constants.

- No existeixen actualment unes clares recomanacions internacionalment acceptades i utilitzades arreu (degut a aquesta manca d'evidència científica actual).

- No obstant això, existeixen recomanacions realitzades per grups d'experts i societats científiques que es van modificant periòdicament.

- El simple fet de tenir EM no sembla augmentar el risc de presentar COVID-19 o que un cop ha contret la infecció hagi de tenir un curs més greu. No obstant això, és possible que les persones amb formes progressives de l'EM o nivells alts de discapacitat (EDSS> 6.0) puguin tenir un risc sobreafegit de presentar un curs greu de l COVID-19 en cas d'infectar-se.

- Malgrat existir una evidència limitada i requerir més dades sobre l'ús dels fàrmacs per a l'EM durant la pandèmia per SARS-CoV-2, sembla que les persones en tractament amb interferó, acetat de glatiràmer, teriflunomida, dimetilfumarat, natalizumab o fingolimod no tenen un risc elevat de presentar símptomes més greus. No obstant això, es recomana individualitzar en casos amb limfopènia absoluta < 800.

- L'inici de tractaments amb fàrmacs anti-CD20 (rituximab o ocrelizumab) sembla segur, en absència de comorbilitatsi infecció activa per SARS-COV-2 (17). No obstant això, les persones que reben aquests tractaments podrien presentar una major probabilitat de ser hospitalitzats per COVID-19 (25).

- A hores d'ara, no sembla existir un augment de la susceptibilitat o de la gravetat en les persones que reben cladribina o alemtuzumab, tot i que fins al moment no hi ha prou dades per concretar totalment el risc de COVID-19 en aquests pacients.

- Fingolimod i Alemtuzumab tenen efecte sobre la resposta immune innata; pel que en tots dos casos, d'haver-hi infecció concomitant per SARS-CoV-2, es recomana la suspensió del tractament, sent encara més estrictes en el cas d'alemtuzumab, en el qual es recomana retard de la següent dosi a causa del seu ampli perfil d'efectes adversos (19-20).

- Les comorbilitats com l'edat, l'obesitat, la diabetis mellitus, la hipertensió i les patologies cardio-pulmonars cròniques i la discapacitat física (observada principalment en les formes progressives) són factors de mal pronòstic en la infecció per SARS-COV-2; davant la qual cosa, es recomana individualitzar i establir risc/benefici a l'hora d'aplicar la següent dosi en pacients amb aquests tractaments.

- Els factors associats amb l'EM relacionats amb augment de risc per la COVID19 són les formes progressives de la malaltia i EDSS >6.0 (24, 25).

- Els fàrmacs modificadors de la malaltia no limiten substancialment les respostes d'anticossos al SARS-CoV-2; per tant, no representen un risc en el desenvolupament de respostes protectores per anticossos neutralitzants.

- En cas de requerir-se tractaments poc utilitzats en l'actualitat, com el trasplantament de cèl·lules hematopoètiques o mitoxantrona, es recomana la suspensió d'aquests, fins i tot en absència de COVID-19.

5. Teràpies pont

Les "teràpies pont" amb fàrmacs de primera línia com a interferons o acetat de glatiràmer en alguns pacients que, pel perfil de malaltia, necessiten ser tractats amb cladribina, ocrelizumab, rituximab o alemtuzumab, no són recomanades donat el perllongat interval de temps fins a l'inici de l'acció terapèutica, tot i que es pot considerar de forma individualitzada (21). En aquests casos, el tractament

amb natalizumab cada 4 o 6 setmanes durant 6 mesos, pot ser una estratègia adequada durant el temps de la pandèmia per SARS-CoV-2 degut al seu mecanisme d'acció i que no produeix limfopènia.

6. Maneig dels brots durant la pandèmia o durant la infecció per SARS-CoV-2

Tenint en compte que, en absència d'una vacuna efectiva, un nombre considerable de la població es contagiarà de SARS-CoV-2 i considerant que la presència d'infeccions ha demostrat augmentar les probabilitats de patir un brot, és possible que s'arribi a observar un augment en la taxa de brots en els pacients amb EM.

L'ús de corticoides en temps de pandèmia COVID-19, haurà d'estar subjecte a una avaluació prèvia del risc/benefici que aportarà la seva administració ja que la seva eficàcia es limita a escurçar el temps de recuperació, sense influir clarament sobre la recuperació funcional (22).

Les dades sobre l'ús de corticoides en pacients amb infecció per SARS-CoV-2 es troben encara en fase de recerca. No obstant això, sembla que la seva utilitat i seguretat depenen de l'etapa en la qual se'ls usi; podent ser deleteris en els primers dies (fase replicativa), però útils a partir del dia 7 quan inicia la fase d'hiperinflamació (13).

7. Monitorització dels tractaments modificadors de la malaltia

La capacitat per monitoritzar de forma estricta als pacients amb EM en tractament s'ha convertit en tot un repte durant la pandèmia, donat que a causa del col·lapse del sistema sanitari pot ser difícil mantenir una supervisió adequada. En tot cas, en la mesura del que sigui possible, es recomana mantenir les visites de seguiment (presencials o telemàtiques segons es requereixi), no endarrerir les analítiques de control dels diferents tractaments i mantenir almenys una RM de control a l'any per valorar activitat de la malaltia i l'eficàcia dels tractaments.

8. Recomanacions generals

- Mantenir estrictament les recomanacions dictades per les autoritats sanitàries.
- A ser possible, realitzar teletreball.
- Evitar el contacte amb familiars i/o amics diagnosticats de COVID-19.
- Limitar el nombre de visites a l'hospital i en cas de ser possible, no fer-ho amb acompanyant.
- Durant la visita mèdica utilitzar sempre mascareta i rentat de mans amb solució hidroalcohòlica abans i després de la visita.
- Rentat freqüent de mans amb sabó i solució hidroalcohòlica.
- En cas de simptomatologia suggestiva de COVID-19, acudir al seu respectiu centre d'assistència primària i avisar a la seva unitat de neuroimmunologia de referència.

TAULA DE RECOMANACIÓ D'ÚS DE TRACTAMENTS IMMUNOMODULADORS EN PACIENTS AMB EM EN ÈPOCA COVID

Existeixen diferents taules de recomanacions, realitzades per experts o societats científics, sobre l'ús de tractament immunomoduladors en pacients amb EM durant la pandèmia del SARS-CoV-2.

Aquestes recomanacions aniran canviant depenent de l'evidència científica que es vagi generant.

A continuació es presenten 3 taules de recomanacions.

Taula 1. ABN guidance on the use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis in response to the COVID19 pandemic (novembre 2020)

	Normal monitoring recommendation	**Recommendation when SARS CoV2 infection risk is high**
Interferon Beta	3 months, 6 months, then 6 monthly	3 months after starting then none required
Glatiramer Acetate	None required	None
Teriflunomide	2 weekly for 6 months, then 2 monthly if stable	Monthly for 1st 6 months then 4 monthly if stable
Dimethyl Fumarate	3 monthly	6 monthly if stable and lymphocytes above 0.5
Fingolimod	1,3,6,12 months, then every 6-12 months	6 monthly in first year then 12 monthly if stable
Natalizumab	Every 3 months	6 monthly JCV
Ocrelizumab	Every 6 months	Prior to dosing
Alemtuzumab	Monthly	3 monthly FBC, C&E, LFTs, TFTs
Cladribine	2 months and 6 months after each course, 2 monthly if lymph <0.5	No change to 2 month test Delay 6 month test if 2 month bloods are stable and lymphocytes >0.5

Taula 2. Taula de recomanacions dels tractaments immunomoduladors usats en Esclerosi Múltiple

BartMS Blog (G.Giovannoni)

Categoria de risc	Classe	Nom comercial	Eficàcia	Seguretat a l'inici	Consell de seguiment de tractament	Si infecció per COVID-19?	Immunosupressió
Molt baix	Interferó-beta	Betaferon, Avonex, Rebif, Plegridy	Moderada	Sí	Continuar	Continuar	No
Molt baix	Acetat de Glatiràmer	Copaxone	Moderada	Sí	Continuar	Continuar	No
Molt baix	Teriflunomida	Aubagio	Moderada (primera línia), moderada a alta (2a i 3a línia)	Sí	Continuar	Continuar	Possible (no ben definit)
Baix	Dimetil fumarat	Tecfidera	Moderada (2a i 3a línia) / Alta (primera línia)	Probablement	Continuar / Canviar si limfopènia	Continuar	Sí, continua
Baix	Natalizumab	Tysabri	Molt alta	Sí	Continuar	Continuar o suspendre infusió depenent del temps d'infecció	Sí, continua

Intermedi	Moduladors S1P	Fingolimod (Gilenya), Siponimod (Maizent), Ozanimod, Ponesimod	Alta	Probablement	Continuar	Continuar o suspendre infusió depenent del temps d'infecció	Sí, continua
Intermedi	Anti-CD20	Ocrelizumab (Ocrevus), ofatumumab, rituximab, ubilituximab	Molt alta	Probablement	Avaluar risc – continuar o suspendre dosi	Suspendre la dosi temporalment depenent del temps d'infecció	Sí, continua
Intermedi	Cladribina	Mavenclad	Alta / Molt alta	Probablement	Avaluar risc – continuar o suspendre dosis	Suspendre la dosis temporalment depenent del temps d'infecció	Sí, intermitent
Alt	Mitoxantrona	Novatrone	Molt alta	No	Suspendre dosis	Suspendre dosis	Sí, intermitent
Alt	Alemtuzumab	Lemtrada	Molt alta	No	Suspendre dosis	Suspendre dosis	Sí, intermitent
Alt	HSCT		Molt alta	No	Suspendre dosis	Suspendre dosis	Sí, intermitent

Taula 3. CEMCAT (novembre 2020)

1. EVALUAR LOS FACTORES DE RIESGO PARA COVID-19 GRAVE[1-7]		2. RECOMENACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA ACTUAL				3. CONSENSUAR CON PACIENTE
Edad y factores de riesgo para COVID-19 grave (Tabla 1)	**TME**	**Inicio de tratamiento**	**Continuar con tratamiento actual**	**Continuar con tratamiento actual si infección por COVID-19**	**Recomendaciones[8] (Tabla 2)**	
< 50 años SIN factores de riesgo	**No evidencia de riesgo: IFN, GA, TF, DMF, S1P, NTZ**	✓	✓	Posible pero considerar cada caso individualmente	Generales	**ACTITUD** DEL PACIENTE FRENTE A LA PANDEMIA Y DISCUSIÓN DE **RIESGOS/ BENEFICIOS**
	No evidencia de riesgo pero datos limitados:[6-7] ALZ, CLA	✓	✓	Retrasar hasta que el paciente esté recuperado	Generales o Estrictas si trabajo de alto riesgo*	
	↑ hospitalización:[3-4] ANTI-CD20	✓	✓	Retrasar hasta que el paciente esté recuperado	Generales o Estrictas si trabajo de alto riesgo*	
< 50 años CON ≥ 1 factor de riesgo con evidencia heterogénea o sólida O ≥ 50 años SIN factores de riesgo con evidencia sólida	**No evidencia de riesgo: IFN, GA, TF, DMF, S1P, NTZ**	✓	✓	Posible pero considerar cada caso individualmente	Generales	
	No evidencia de riesgo pero datos limitados:[6-7] ALZ, CLA	Posible pero considerar cada caso individualmente	Posible pero considerar cada caso individualmente	Retrasar hasta que el paciente esté recuperado	Generales o Estrictas si trabajo de alto riesgo*	
	↑ hospitalización:[3-4] ANTI-CD20	Posible pero considerar cada caso individualmente	Posible pero considerar cada caso individualmente	Retrasar hasta que el paciente esté recuperado	Generales o Estrictas si trabajo de alto riesgo*	
≥ 60 años O ≥ 50 años CON ≥ 1 factor de riesgo	**No evidencia de riesgo: IFN, GA, TF, DMF, S1P, NTZ**	✓	✓	Posible pero considerar cada caso individualmente	Generales o Estrictas si trabajo de alto riesgo*	
	No evidencia de riesgo pero datos limitados:[6-7] ALZ, CLA	Considerar otro tratamiento	Considerar retrasar o cambio a otro tratamiento	Retrasar hasta que el paciente esté recuperado	Estrictas	
	↑ hospitalización:[3-4] ANTI-CD20	Considerar otro tratamiento	Considerar retrasar o cambio a otro tratamiento	Retrasar hasta que el paciente esté recuperado	Estrictas	

Bibliografia

1. Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Phil D, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med 2020; 382: 727-33.

2. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-2 infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. J Pathol 2006; 210: 288-97.

3. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med 2020; Mar 12. (Epub ahead of print).

4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; Feb 28. (Epub ahead of print).

5. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect Dis 2020; Mar 12. (Epub ahead of print)

6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; Feb 28. (Epub ahead of print).

7. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features (published online ahead of print, 2020 Mar 31). Radiology. 2020;201187. doi:10.1148/radiol.2020201187

8. Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. Paola Alberti, Simone Beretta, Marco Piatti, Aristotelis Karantzoulis, Maria Luisa Piatti, Patrizia Santoro, Martina Viganò, Ginevra Giovannelli, Fiammetta Pirro, Danilo Antonio Montisano, Ildebrando Appollonio, Carlo Ferrarese Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm Jul 2020, 7 (4) e741; DOI: 10.1212/NXI.0000000000000741

9. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. Luca Carsana, Aurelio Sonzogni, Ahmed Nasr, Roberta Rossi, Alessandro Pellegrinelli, Pietro Zerbi, Roberto Rech, Riccardo Colombo, Spinello Antinori, Mario Corbellino, Massimo Galli, Emanuele Catena, Antonella Tosoni, Andrea Gianatti, Manuela Nebuloni. medRxiv 2020.04.19.20054262; doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20054262

10. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020; 395: 1054-62.

11. Costa-Frossard L, Moreno-Torres I, Meca-Lallana V, García-Domínguez JM, en representación del Grupo de Estudio de Enfermedades Desmielinizantes de la Comunidad Autónoma de Madrid . Documento EMCAM (Esclerosis Múltiple Comunidad Autónoma de Madrid) para el manejo de pacientes con esclerosis múltiple durante la pandemia de SARS-CoV-2. Rev Neurol 2020;70 (09):329-340. doi: 10.33588/rn.7009.2020155

12. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients. The facts during the third epidemic. Liver Transpl 2020; Mar 20 (Epub ahead of print).

13. Mehta P, Mcauley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. Correspondence COVID-19 : consider cytokine storm syndromes and. Lancet 2020; 6736: 19-20.

14. Enric Monreal, Susana Sainz de la Maza, Pedro Gullón et al. Immunosuppression is associated with a lower risk of moderate to severe acute respiratory distress syndrome in COVID-19., 05 May 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square (+https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-27095/v1+).

15. Ministerio de Sanidad. Documento técnico. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. URL:https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/20200319_Protocolo_manejo_clinico_tto_COVID-19.pdf. (19.03.2020).

16. Thao, T.T.N., Labroussaa, F., Ebert, N. et al. Rapid reconstruction of SARS-CoV-2 using a synthetic genomics platform. Nature (2020). https://doi.org/10.1038/s41586-020-2294-9

17. Amor, S., Baker, D., Khoury, S.J., Schmierer, K. and Giovanonni, G. (2020), SARS-CoV -2 and Multiple Sclerosis: Not All Immune Depleting DMTs are Equal or Bad. Ann Neurol, 87: 794-797. doi:10.1002/ana.25770

18. Soresina A, Moratto D, Chiarini M, et al. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. Pediatr Allergy Immunol 2020 Apr 22. https://doi.org/10.1111/pai.13263.

19. Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, Jeffery D, Rammohan KW, Reder AT, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol 2014; 13: 545-56.

20. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica Lemtrada ®. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_es.pdf. (18.03.2020).

21. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging –measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 49: 290-7.

22. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, Rovira A, Ramió i Torrenta L, Brieva L, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. Mult Scler 2014; 20: 717-25.

23. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/evidence-table.html

24. Louapre C et al. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis. JAMA Neurol. 2020 Sep 1;77(9):1079-1088.

25. Sormani MP et al. Disease Modifying Therapies and COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis. SSRN Electronic Journal. 2020. doi:10.2139/ssrn.3631244.

ANNEX.
Recomanacions sobre la vacunació en front la COVID-19 per a pacients amb EM

Dra. Olga Carmona (1), Dra. Susana Otero (2), Dra. Cristina Díez (3), Dra. Elvira Munteis (4), Dr. Lluis Ramió (5), Dr. Jordi Río (6)
(1) Servei de Neurologia. Fundació Salut Empordà. Figueres
(2) Servei de Medicina Preventiva. Hospital Vall d'Hebron. CEMCAT
(3) Servei de Farmàcia. Hospital Josep Trueta. Girona
(4) Servei de Neurologia. Hospital del Mar. Barcelona
(5) Servei de Neurologia. Hospital Josep Trueta. Girona
(6) Servei de Neurologia. Hospital Vall d'Hebron. CEMCAT. Barcelona

En nom del Grup d'Estudi de l'Esclerosi Múltiple de la Societat Catalana de Neurologia i de la Subcomissió de Malalties Neurològiques de la Comissió Farmacoterapèutica de l'ICS.

Aquestes són unes recomanacions dirigides a pacients amb Esclerosi Múltiple (EM) que pretenen informar sobre les vacunes disponibles en front la COVID-19 i la possible interacció amb els fàrmacs que habitualment es prescriuen pel tractament de la malaltia.

Intenten donar resposta a les preguntes més freqüents, recollint l'evidència disponible fins el moment actual sobre risc de COVID-19 en els pacients amb EM i els efectes esperables de les vacunes disponibles

Aquestes recomanacions **NO** substitueixen en cap cas les indicacions del neuròleg dins del procés de decisió compartida amb el/la pacient ni les recomanacions de les autoritats sanitàries territorials pertinents.

Els pacients amb Esclerosi Múltiple tenen més risc de contraure la COVID-19 o tenir formes més greus?

Les dades publicades a partir de diversos registres de pacients amb EM i infecció pel virus SARS-Cov-2 des de l'inici de la pandèmia ens indiquen que:

- Els pacients amb Esclerosi Múltiple **NO** tenen més risc que la població general de contraure la infecció pel virus SARS-Cov-2 i desenvolupar la malaltia COVID-19.
- S'han observat alguns factors de risc que poden afavorir una evolució més greu en el cas de patir la COVID-19: edat avançada, obesitat, sexe masculí, diabetis, malaltia cardiorespiratòria de base i **elevat grau de discapacitat**. Només aquest últim factor seria específic de la malaltia.

Quines vacunes enfront la COVID-19 estan autoritzades actualment?

A data de finalització d'aquest document les vacunes autoritzades per l'Agencia Europea del Medicament (EMA) i l'Agència Espanyola del Medicament (AEMPS) són: la vacuna Comirnaty® (de la companyia PfizerBioN-Tech), la vacuna COVID-19 de Moderna i la vacuna COVID-19 d'AstraZeneca.

Les dues primeres (***PfizerBioN-Tech i Moderna***) són vacunes basades en fragments de material genètic: contenen informació genètica emmagatzemada en forma d' ARN-m perquè les nostres cèl·lules siguin capaces de fabricar una proteïna, anomenada proteïna espicular o proteïna S que serà identificada pel nostre sistema immunitari generant defenses. Aquesta proteïna es troba a la superfície del virus SARS-CoV-2 i té un paper fonamental en l'entrada del virus al nostre organisme.

La vacuna d'***Astra-Zeneca*** conté un adenovirus de ximpanzé que actua com a vector per introduir la informació genètica dins el nostre organisme. Aquest adenovirus ha estat modificat perquè no sigui capaç d'infectar ni de replicar-se. Després de l'administració de la vacuna, el nostre organisme tindrà la

informació genètica per fabricar la proteïna S i generar una resposta immune amb anticossos.

Cap dels tres tipus de vacunes autoritzades conte el virus de la SARS-COV-2 atenuat. Les tres vacunes s'administren de forma intramuscular i precisen **dues dosis** per oferir una protecció adequada.

Actualment no es disposa d'informació sobre la durada d'aquesta protecció. Tampoc s'ha establert un límit d'anticossos necessari per garantir protecció.

No hi ha indicació actual de fer test serològic després de la vacunació; aquests aspectes està sent estudiats en assajos que estan en curs.

Als diferents assajos clínics, no s'ha trobat cap problema de seguretat en la vacunació de persones amb antecedents d'haver passat la COVID-19.

Donat que no es coneix amb precisió durant quant de temps persisteixen els anticossos després de la infecció natural, s'espera que la vacunació reforci una resposta immune preexistent. Per aquest motiu, les vacunes disponibles es poden administrar en pacients que hagin passat la COVID i no hi ha indicació actual de fer test serològic abans de la vacunació per determinar la presència d'immunitat natural.

Són segures pels pacients amb EM?

Cap de les vacunes autoritzades en front la COVID 19 contenen virus vius. En aquest sentit, extrapolant el coneixement que tenim d'altres vacunes existeix una confiança raonable en suposar que poden ser administrades de manera segura a tots els pacients amb esclerosi múltiple, tractats o no tractats.

Tot i així, és recomanable un seguiment estret de qualsevol símptoma/reacció que presentin els pacients després de l'administració de les vacunes, per part del neuròleg de referència.

Es recomana separar l'administració entre la vacuna enfront la de la COVID-19 i altres vacunes un mínim de 14 dies.

Alguna d'aquestes vacunes poden provocar un brot o alterar l'eficàcia dels fàrmacs?

Desconeixem el nombre de pacients amb Esclerosi Múltiple que s'han inclòs als estudis d'aquestes vacunes i no s'han publicat resultats específics per a aquesta malaltia.

Per aquest motiu, actualment només podem extrapolar la informació que disposem sobre l'efecte d'altres vacunes:

- La vacunació **NO** empitjora l'evolució de l'esclerosi múltiple ni s'ha demostrat que es produeixi un major risc de brots després de rebre una vacuna.
- La vacunació **NO** altera el mecanisme d'acció dels fàrmacs utilitzats per tractar l'Esclerosi Múltiple.

En quins pacients estarien contraindicades?

De forma general estarien contraindicades en aquelles persones que hagin presentat una reacció d'hipersensibilitat greu (de tipus anafilàctic) o una reacció al·lèrgica immediata de qualsevol gravetat a una dosi prèvia de vacuna contra la COVID-19 o a algun dels components de la vacuna.

Fins al moment actual no hi ha indicis de cap problema de seguretat en la vacunació d'embarassades, però **no hi ha evidència suficient per recomanar-ne el seu ús durant l'embaràs**.

En termes generals, s'ha de posposar la vacunació d'embarassades fins al final de la gestació. En situacions molt particulars d'embarassades que formin part d'un grup en el qual es recomana la vacunació per la seva alta exposició (per exemple, sanitàries) o que tinguin un alt risc de complicacions de COVID-19, es pot plantejar la vacunació d'acord amb la valoració benefici/risc realitzada juntament amb el personal que segueix el seu embaràs i amb el pertinent consentiment informat.

Hi ha alguna de les vacunes que estigui més indicada que les altres pels pacients amb EM?

A data d'avui no es disposen d'estudis ni d'evidència científica en pacients amb esclerosi múltiple que suggereixin que algunes de les vacunes autoritzades actualment estiguin més indicades que d'altres pels pacients amb esclerosi múltiple.

Cal recordar que la disponibilitat de les vacunes actuals està supeditada a la capacitat que es té per la seva fabricació i distribució en diferents països.

L'Agència de Salut Pública de Catalunya és l'organisme que estableix el Pla de Vacunació de la COVID-19, els grups de risc i el tipus de vacunes a utilitzar en cadascun d'ells.

He de tenir alguna precaució en funció del fàrmac que utilitzi?

Diversos estudis han demostrat que alguns fàrmacs utilitzats pel tractament de l'esclerosi múltiple, específicament aquells amb major poder immunosupressor, poden interferir amb la resposta a determinades vacunes (com ara la vacuna de la grip, la del pneumococ o la del tètanus).

Extrapolant aquest coneixement a la vacuna enfront de la COVID-19 es plantegen aquestes recomanacions que es podrien veure modificades a mesura que es disposin de més dades:

OCRELIZUMAB

Els pacients en tractament amb aquest fàrmac, poden veure reduïda l'eficàcia de la vacuna; aquesta dada seria aplicable probablement també al Rituximab.

- Per tal d'aconseguir la major resposta a la vacuna possible, es recomana completar la vacunació abans d'iniciar el fàrmac si és possible i sempre valorant el risc-benefici individual d'endarrerir aquest temps l'inici del fàrmac.
- En aquells pacients que ja estan en tractament, es recomana vacunar almenys 3 mesos després de la darrera infusió i finalitzar la pauta de vacunació almenys sis setmanes abans del següent cicle, sempre que sigui possible, per tal d'optimitzar la resposta vacunal.

No obstant això, sempre s'ha de valorar el balanç risc-benefici que suposa l'endarreriment de la vacunació de la COVID-19.

ALEMTUZUMAB

L'eficàcia de la vacuna pot veure's reduïda.

- Es recomana completar la vacunació enfront de la COVID-19 almenys un mes abans de la primera dosi, sempre valorant el risc-benefici individual d'endarrerir durant aquest temps l'inici del fàrmac.
- En aquells pacients que ja estan en tractament es recomana vacunar almenys 6 mesos després de la darrera infusió, un cop restablerta la immunitat, per tal de optimitzar la resposta vacunal.

No obstant això, sempre s'ha de valorar el balanç risc-benefici que suposa l'endarreriment de la vacunació de la COVID-19.

CLADRIBINA

L'eficàcia de la vacuna pot veure's reduïda.

- Es recomana completar la vacunació enfront de la COVID-19 almenys un mes abans de la primera dosi sempre valorant el risc-benefici individual d'endarrerir aquest temps l'inici del fàrmac.
- En aquells pacients que ja estan en tractament, es recomana vacunar almenys 3 mesos després del darrer cicle de tractament, un cop normalitzat el recompte limfocitari, per tal de optimitzar la resposta vacunal.

No obstant això, sempre s'ha de valorar el balanç risc-benefici que suposa l'endarreriment de la vacunació de la COVID-19.

TRASPLANTAMENT DE MOLL D'ÓS

L'eficàcia de la vacuna pot veure's reduïda.

De la mateixa manera que amb la resta de vacunes inactivades, es recomana esperar almenys 6 mesos per administrar la vacuna.

FINGOLIMOD

L'eficàcia de la vacuna pot veure's reduïda. No obstant això, degut al balanç risc-benefici **NO** es recomana aturar-lo per fer la vacunació.

INTERFERÓ, ACETAT DE GLATIRÀMER, TERIFLUNOMIDA, DIMETILFUMARAT I NATALIZUMAB

NO es recomana interrompre el tractament per poder rebre la vacuna ni tampoc endarrerir la vacunació enfront de la COVID-19.

L'Eficàcia de la vacuna pot veure's reduïda si el nivell de limfòcits no està normalitzat.

El tractament amb dosis de corticoides utilitzades en el control dels brots, entre 500-1000 mg de metilprednisolona durant 3-5 dies, no afecten l'eficàcia de la vacunació, per tant, no es recomana endarrerir la vacunació en pacients tractats amb aquestes pautes.

Quins pacients afectats d'EM poden ser considerats població de risc?

Atenent les dades procedents dels registres internacionals i nacionals publicats en el darrer any de pacients amb EM que han patit la COVID, s'hauria de considerar com a **"població de risc"** i conseqüentment prioritària per a la vacunació:

- Pacients majors de 65 anys.
- Pacients amb comorbiditats que suposin un risc d'infecció greu per SARS-CoV-2.
- Pacients amb un alt grau de discapacitat (EDSS igual o superior a 6).
- Tot i que l'evidència és dèbil es podrien considerar com a població amb cert augment de risc aquells pacients tractats amb Anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab) o Alentuzumab.
- Pacients que hagin de rebre o que hagin rebut un trasplantament de moll d'ós.

NO hi ha prou evidència disponible actualment per considerar com a població prioritària aquells pacients que reben tractament amb fingolimod o cladribina ni amb la resta de tractaments de la malaltia.

NOTA

Davant qualsevol dubte SEMPRE contactar amb neuròleg responsable i/o metge de primària del vostre EAP

Aquest document es basa en les recomanacions del Advisory Committee of Immunizations Practices (ACIP) del Centre de Control de Malalties (CDC), de la MS Society i del Grupo de Enfermedades Desmielinizantes de la SEN, així com en el Consens nacional per a la vacunació de pacients amb EM (Otero-Romero et al. Neurologia 2021).

ENLLAÇOS RECOMANATS

- https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/v/vacuna-covid-19/
- https://www.sen.es/Recomendaciones-de- Vacunación COVID-19
- COVID-19 Vaccine Guidance for People Living with MS | National MS Society

Amb la col·laboració de