

Recenti progressi nella gestione della lesione midollare di tipo traumatico

Come prima informativa ci siamo proposti di presentare informazioni sulla gestione e il trattamento della lesione midollare conseguente a trauma, dando anche qualche “cenno” sulle terapie farmacologiche ancora in fase di sperimentazione. Per questo ci siamo avvalsi di informazioni provenienti dalla letteratura scientifica presentando un lavoro molto recente del Prof. Fehlings della Divisione di Neurochirurgia dell’Università di Toronto in Canada (<http://neurosurgery.utoronto.ca/>).

Lo studio riporta una descrizione precisa ma semplice delle procedure mediche da attuare in caso di lesione traumatica del midollo spinale con particolare attenzione alle terapia farmacologiche attualmente disponibili e a quelle in fase di sperimentazione. Nello studio sono anche presentati due paragrafi dedicati alle terapie cellulari e alla riabilitazione. Due approcci ritenuti, anche da questi autori, tra i più promettenti ed innovativi, che meritano una trattazione approfondita e che, nel prossimo futuro, saranno argomento di specifiche newsletter e di incontri formativi.

Recenti progressi nella gestione della lesione midollare di tipo traumatico

La gestione del trauma ancora oggi prevede immediatamente dopo il trauma una fase chiamata di compensazione della colonna, durante la quale il paziente con una lesione sospetta viene gestito come se avesse una lesione spinale fino a che il danno invece viene escluso. L'obiettivo è quello di prevenire ulteriori danni al midollo

spinale. Le persone vengono immobilizzate sulla scena dell'incidente finché vi è l'evidenza che non vi è alcun danno alle più alte porzioni della colonna vertebrale. La terapia medica, assicurando un'adeguata pressione arteriosa e preservando le condizioni respiratorie, ha come obiettivo la prevenzione dell'ipossia e dell'ischemia midollare causate dal danno primario e da quello secondario, poiché garantisce la corretta irrorazione e ossigenazione dei tessuti nervosi.

Le opportunità terapeutiche di riferimento

Il metilprednisolone. Estremamente dibattuto ancora oggi è l'uso dei farmaci cortisonici come il metilprednisolone. Questo è un farmaco antinfiammatorio di origine sintetica che esercita la sua azione contrastando gli aspetti molecolari e cellulari coinvolti nei fenomeni infiammatori, fattori principalmente responsabili della progressione del danno. Una serie di studi sperimentali condotti, fra la fine degli anni ottanta e i primi anni novanta (NASCIS I, II, III), con alte dosi di questo farmaco, somministrato in persone colpite da lesione traumatica del midollo spinale nelle prime ore dopo il trauma, avevano portato ad osservare effetti collaterali gravi da indurre a sconsigliarne la somministrazione.

Tuttavia, già in quegli studi erano emerse evidenze a sostegno della somministrazione di dosaggi bassi nelle primissime ore dopo il trauma. Il dibattito, circa l'uso di questo farmaco, si è mitigato nel 2012 con una revisione di 6 studi clinici randomizzati controllati e di diversi studi osservazionali. L'analisi ha permesso di dimostrare un miglioramento della disabilità di 4 punti nella scala di valutazione della disabilità ASIA nei pazienti in cui il farmaco

veniva somministrato entro le prime 8 ore dal trauma. Le linee guida più recenti redatte da un team multidisciplinare ed internazionale di esperti (AO Spine 2016 <https://aospine.aofoundation.org/Structure/Pages/default.aspx>) approva e suggerisce la somministrazione endovena di questo farmaco.



La neuroprotezione come bersaglio delle terapie in sviluppo (titolino)

L'ipotermia terapeutica. Si tratta di un trattamento sperimentale, che prevede

l'abbassamento della temperatura corporea a 32-34°C, applicato con lo scopo di rallentare il metabolismo tissutale e ridurre i processi infiammatori. I dati positivi emergono da diversi studi preclinici e da uno studio pilota. Però lo studio clinico di fase II/III ARCTIC, volto a valutarne la reale efficacia, è ancora in corso (<https://nett.umich.edu/clinical-trials/arctic>) e si attendono i risultati. Anche il mantenimento della pressione sanguigna arteriosa media ad almeno 85-90 mmHg con liquidi per via endovenosa, trasfusioni e sostanze vasopressorie per garantire un adeguato apporto di sangue ai nervi e prevenire il danno è un altro trattamento con poche prove di efficacia.

Il riluzolo. Questo è un farmaco che blocca l'azione del neurotrasmettitore glutammato, che ha già l'indicazione per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica al fine di ritardare l'uso della ventilazione meccanica assistita. Nello studio sperimentale multicentrico controllato di fase I/II (NCT00876889) condotto negli Usa questo farmaco è stato

somministrato in 36 pazienti con lesione cervicale e, oltre ad essersi dimostrato sicuro, ha promosso il recupero di 15.5 punti sulla scala ISNCSCI

(<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/neu.2013.2969>). Attualmente è in corso uno studio multicentrico canadese e americano di fase avanzata (NCT01597518) per valutare l'efficacia di questo farmaco in pazienti con lesione cervicale (C4-C8). I primi risultati sono attesi alla fine del 2018.

La minociclina. Questo farmaco è un antibiotico che appartiene alla classe delle tetracicline che è caratterizzato dall'aver anche la capacità di contrastare l'azione di alcune molecole e fenomeni infiammatori e neuroinfiammatori. Studi sperimentali di tipo preclinico hanno dato evidenze positive e questo ha portato allo sviluppo di uno studio clinico di fase II (NCT00559494) in cui sono stati trattati 25 pazienti con lesione cervicale. Questo ha portato al recupero di 14 punti sulla scala ASIA rispetto al gruppo che non aveva assunto il farmaco. Al momento, anche in questo caso, è in corso uno studio (MASC; NCT01828203) molto più ampio (i pazienti arruolati saranno 248) volto a valutare gli effetti della somministrazione endovena del farmaco nei primi 7 giorni.

La conclusione è prevista per la fine del 2018.

Fattore di crescita dei fibroblasti (FGF). Si tratta di un farmaco di origine biologica che appartiene alla famiglia delle proteine che legano l'eparina. Studi di ricerca di base hanno dimostrato la sua capacità del FGF di proteggere il tessuto nervoso da danni causati da agenti tossici come lo stress ossidativo. Al momento è disponibile un analogo dell'FGF la cui sigla identificativa è SUN13837 sulla cui sicurezza ed efficacia si è di recente concluso uno studio,

multicentrico e controllato (NCT01502631) e, a breve, si attende la pubblicazione dei risultati.

La neurorigenerazione come bersaglio delle terapie in sviluppo (Titolino)

La riparazione e la rigenerazione del tessuto nervoso



rappresentano uno degli obiettivi più ambiziosi della medicina, che vede dedicato l'impegno di migliaia di ricercatori sia clinici sia pre-clinici a livello mondiale. Si tratta anche di una possibile speranza di cura per un gran numero di pazienti colpiti cronicamente da lesione del midollo spinale.

Al momento, sono in fase di studio diverse opportunità volte prevalentemente ad affrontare il problema della riorganizzazione del network nervoso o a superare barriere "anatomiche" come la formazione di cisti e della cicatrice e la produzione nel midollo di molecole che inibiscono la rigenerazione. A questo proposito diversi sono gli approcci tra cui lo sviluppo di biomateriali e le terapie cellulari, ma dal punto di vista puramente farmacologico, le strategie farmacologiche in sviluppo si avvalgono di anticorpi che inibiscono la molecola **Nogo-A (ATI355)** e la **proteina Rho**. L'anticorpo anti-Nogo A ha dato evidenze molto interessanti e positivi nella ricerca preclinica. Queste evidenze sono state di fondamento per attivare un trial clinico di fase I (NCT00406016), volto a dimostrare la sicurezza della

somministrazione intratecale di questo farmaco in cui sono stati arruolati 51 pazienti. Il trial si è recentemente concluso e si attende a breve la pubblicazione dei risultati.

Un'altra opportunità è rappresentata dall'inibizione della proteina Rho con il farmaco **VX-210**. Per questa ragione è stata sviluppata una pasta per la somministrazione epidurale intraoperatoria di VX-210 (Cethrin®). La sicurezza e l'efficacia di questo farmaco sono stati studiati in uno studio di fase I/II (NCT00406016) che ha arruolato 48 pazienti affetti da lesioni cervicali o toraciche. Le evidenze hanno mostrato un miglioramento di 18.5 punti nella valutazione con la scala ASIA, in particolare nel sotto gruppo di pazienti colpiti da lesione cervicale. Uno studio più ampio e controllato è in fase di pianificazione e sarà nostro compito darne notizia.

Nella prossima newsletter, come anticipato sopra, ci occuperemo delle terapie cellulari.

NEWSLETTER N°1 "Conoscere per capire"

Per maggiori informazioni contattare la segreteria AUS Niguarda
Tel. 02 6472490 – segreteria@ausniguarda.it



AUS

Associazione Unità Spinale
Niguarda Onlus