

Update sui Farmaci

Newsletter indipendente
sull'uso e la sicurezza dei farmaci

N°1/2025

Il punto sulle evidenze

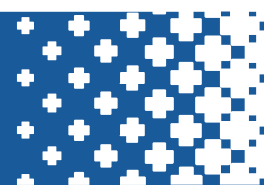
Agonisti del Recettore del Glucagone-like Peptide 1 e Rischio Suicidario: Cosa Dicono i Dati Attuali?.....4

Spotlight sulla letteratura

Eventi Cardiovascolari Maggiori Associati agli Inibitori di JAK: Un'Analisi del Database di Farmacovigilanza dell'OMS.....7

Focus su trattamento delle patologie rare

Trattamento dell'Atrofia Muscolare Spinale: Update nella Pratica Clinica.....9



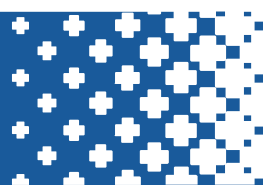


Prefazione

Update sui Farmaci è la nuova newsletter di informazione indipendente sull'uso e la sicurezza dei farmaci, curata dall'U.O.S.D. di Farmacologia Clinica dell'A.O.U. "G. Martino" di Messina. Con questa iniziativa desideriamo offrire uno strumento costantemente aggiornato, rivolto principalmente a professionisti sanitari e operatori del settore, utile ad approfondire le più recenti evidenze scientifiche correlate all'utilizzo dei medicinali nella pratica clinica e al profilo di tollerabilità e sicurezza. Il nostro obiettivo è promuovere una informazione chiara, a supporto di un impiego più consapevole, efficace e sicuro dei farmaci, nell'interesse dei pazienti e della collettività.

Il Direttore

Edoardo Spina



Direttore

Edoardo Spina

Responsabile Scientifico del Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Sicilia

Direttore U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, A.O.U. “G. Martino” di Messina

Caporedattori

Vincenzo Arcoraci

Dirigente Medico

U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, A.O.U. “G. Martino” di Messina

Paola Maria Cutroneo

Dirigente Farmacista

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Sicilia

U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, A.O.U. “G. Martino” di Messina

Redazione

Maria Antonietta Barbieri

Ricercatore “to Hire”

U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, A.O.U. “G. Martino” di Messina

Giuseppe Cicala

Ricercatore “to Hire”

U.O.S.D. di Farmacologia Clinica, A.O.U. “G. Martino” di Messina

Giulia Russo

Borsista

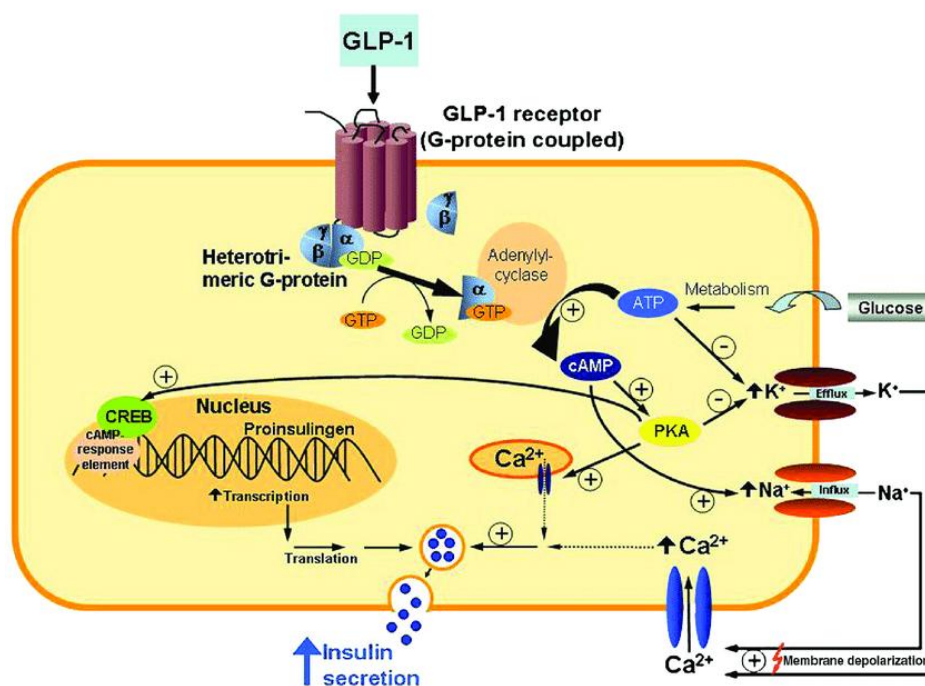
Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Sicilia

Il punto sulle evidenze

Agonisti del Recettore del Glucagone-like Peptide 1 e Rischio Suicidario: Cosa Dicono i Dati Attuali?

L'introduzione in terapia dei farmaci attivi sul recettore del *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1), comunemente noti come agonisti recettoriali del GLP-1 (dall'inglese *GLP-1 receptor agonist*, GLP-1 RA), ha consentito di ampliare notevolmente l'armamentario terapeutico per il trattamento del diabete mellito di tipo 2 (DM-2) (1). Attivando il recettore GLP-1, i GLP-1 RA aumentano la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente, inibiscono il rilascio di glucagone e rallentano lo svuotamento gastrico (Fig. 1) (2).

Fig.1: Meccanismo d'azione del GLP-1



Credit: Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacol Ther* 2009, 124(1):113-138.

Oltre agli effetti a livello gastrointestinale, vi sono evidenze che i GLP-1 RA esercitino un'importante azione sul sistema nervoso centrale. Questi farmaci attraversano la barriera emato-encefalica e interagiscono con sottopopolazioni di recettori GLP-1 espresse in diverse aree cerebrali coinvolte nella regolazione dell'appetito e del metabolismo energetico, come l'ipotalamo e il tronco encefalico (3). L'attivazione del recettore GLP-1 a livello centrale modula i circuiti neuronali della sazietà, portando a una riduzione dell'assunzione di cibo e contribuendo così alla perdita di peso osservata nei pazienti trattati con questi farmaci (4). Inoltre, evidenze provenienti da studi sia preclinici che clinici suggeriscono che i GLP-1 RA possano esercitare effetti neuroprotettivi, potenzialmente benefici per il trattamento di patologie neurodegenerative come il morbo di Parkinson (5).

Sebbene questi farmaci appaiano molto promettenti per i possibili campi di applicazione, alcune aree del loro profilo di sicurezza risultano ancora oggetto di discussione. In particolare, a seguito di diverse segnalazioni di casi di ideazione suicidaria e fenomeni di autolesionismo possibilmente correlati alla

somministrazione di questi farmaci, dal luglio 2023 è stata avviata un'indagine da parte del *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA). Nel corso di questa indagine sono stati valutati dati provenienti da studi preclinici, sperimentazioni cliniche, sorveglianza post-marketing e studi basati su database di cartelle cliniche elettroniche. In particolare, il PRAC ha inizialmente analizzato i risultati di un recente studio condotto su banche dati internazionali, che ha esaminato l'incidenza di pensieri suicidari in pazienti con sovrappeso e DM-2 trattati con semaglutide, confrontandoli con altri farmaci per il diabete o il controllo del peso. Lo studio non ha evidenziato alcuna relazione causale tra l'uso di semaglutide e l'insorgenza di ideazione suicidaria (6). Successivamente, l'EMA ha condotto direttamente un ulteriore studio, che ha esaminato il rischio di eventi correlati al suicidio e all'autolesionismo nei pazienti con DM-2, giungendo a conclusioni simili (7). Una seconda indagine, tuttora in corso, è stata avviata dalla *Food and Drug Administration* (FDA). Questa si è basata inizialmente su una revisione dei dati di segnalazione spontanea presenti nella piattaforma FAERS e prevede, come step successivi, la realizzazione di una revisione sistematica con metanalisi dei dati dei trial clinici pre-marketing, oltre a uno studio condotto mediante il sistema *Sentinel* (che contiene dati relativi alle assicurazioni sanitarie e alle cartelle cliniche dei pazienti).

Al momento, entrambe queste indagini non sembrano supportare l'esistenza di un nesso causale tra l'uso di GLP-1 RA e l'insorgenza di ideazione suicidaria. Tuttavia, entrambe le agenzie sottolineano come un continuo monitoraggio di questi eventi rimanga fondamentale. In questo contesto, risultano di particolare interesse i dati di due studi pubblicati negli ultimi sei mesi.

Il primo è uno studio caso-controllo condotto utilizzando il database di farmacovigilanza dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. I risultati hanno mostrato un'associazione significativa tra semaglutide e ideazione suicidaria (*reporting odds ratio*, ROR: 1,45; intervallo di confidenza, IC95% [1,18–1,77]), mentre non è stato rilevato alcun segnale di disproporzione per liraglutide. La disproporzionalità osservata è rimasta significativa anche considerando esclusivamente i report con co-somministrazione di semaglutide e antidepressivi (ROR: 4,45; IC95% [2,52–7,86]) o benzodiazepine (ROR: 4,07; IC95% [1,69–9,82]). Tuttavia, una volta esclusi i report con antidepressivi, la disproporzionalità non risultava più significativa; al contrario, permaneva quando si escludevano i report con benzodiazepine. Pertanto, gli autori ipotizzano che la disproporzionalità osservata possa essere stata influenzata da una concomitante presenza di patologie psichiatriche a carattere depressivo. Gli autori sottolineano come, sebbene il trattamento con semaglutide in questa sottopopolazione di pazienti non sembri essere una eventualità particolarmente diffusa, un approccio terapeutico prudente rimanga raccomandabile, data l'elevata complessità degli stessi (8). Un successivo studio caso-controllo, condotto anche alla luce delle evidenze del lavoro precedente, ha utilizzato come fonte il sistema nazionale di dati sanitari francese (*Système National des Données de Santé*). L'obiettivo era valutare l'eventuale aumento del rischio di pensieri o tentativi di suicidio nei pazienti trattati con GLP-1 RA. Lo studio ha analizzato 1.102 casi e 5.494 controlli, tenendo conto di variabili quali la storia psichiatrica e la presenza di obesità. I risultati hanno mostrato che l'uso di GLP-1 RA non era associato a un aumento del rischio di suicidio o tentativi di suicidio (Odds Ratio, OR: 0,62; IC95% [0,51–0,75]), un dato coerente con quanto osservato per gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4), utilizzati come controllo negativo. L'assenza di un'associazione significativa è stata confermata anche nei sottogruppi di pazienti con e senza storia psichiatrica o obesità, suggerendo che questi farmaci non rappresentino un rischio specifico per i pazienti con vulnerabilità psichiatrica (9). Gli autori sottolineano come questi dati offrano rassicurazioni sulla sicurezza psichiatrica a breve termine dei GLP-1 RA, pur raccomandando ulteriori studi per valutare potenziali effetti a lungo termine, in particolare nelle popolazioni con disturbi mentali preesistenti.

Queste evidenze si aggiungono a un corpus sempre più ampio di dati che non sembrano supportare un nesso causale tra l'uso di GLP-1 RA e il rischio suicidario. Tuttavia, il monitoraggio costante e la valutazione di dati provenienti da fonti diverse restano essenziali per garantire una comprensione completa del profilo di sicurezza di questi farmaci, soprattutto in considerazione del loro crescente utilizzo nella gestione del peso al di fuori delle indicazioni per il DM-2.

A cura di: Giuseppe Cicala

Bibliografia

1. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab.* aprile 2021;46:101102.
2. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab.* aprile 2018;27(4):740–56.
3. Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today.* maggio 2016;21(5):802–18.
4. Van Bloemendaal L, IJzerman RG, Ten Kulve JS, Barkhof F, Konrad RJ, Drent ML, et al. GLP-1 Receptor Activation Modulates Appetite- and Reward-Related Brain Areas in Humans. *Diabetes.* 1 dicembre 2014;63(12):4186–96.
5. Kalinderi K, Papaliagkas V, Fidani L. GLP-1 Receptor Agonists: A New Treatment in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 29 marzo 2024;25(7):3812.
6. Wang W, Volkow ND, Berger NA, Davis PB, Kaelber DC, Xu R. Association of semaglutide with risk of suicidal ideation in a real-world cohort. *Nat Med.* gennaio 2024;30(1):168–76.
7. Barbulescu A. Association between exposure to GLP-1 receptor agonists and risk of suicide-related and self-harm-related events [Internet]. European Medicines Agency; 2024. Disponibile su: <https://catalogues.ema.europa.eu/node/3953/administrative-details>
8. Schoretsanitis G, Weiler S, Barbui C, Raschi E, Gastaldon C. Disproportionality Analysis From World Health Organization Data on Semaglutide, Liraglutide, and Suicidality. *JAMA Netw Open.* 20 agosto 2024;7(8):e2423385.
9. Bezin J, Bénard-Larivière A, Hucteau E, Tournier M, Montastruc F, Pariente A, et al. Suicide and suicide attempt in users of GLP-1 receptor agonists: a nationwide case-time-control study. *eClinicalMedicine.* febbraio 2025;80:103029.

Spotlight sulla letteratura

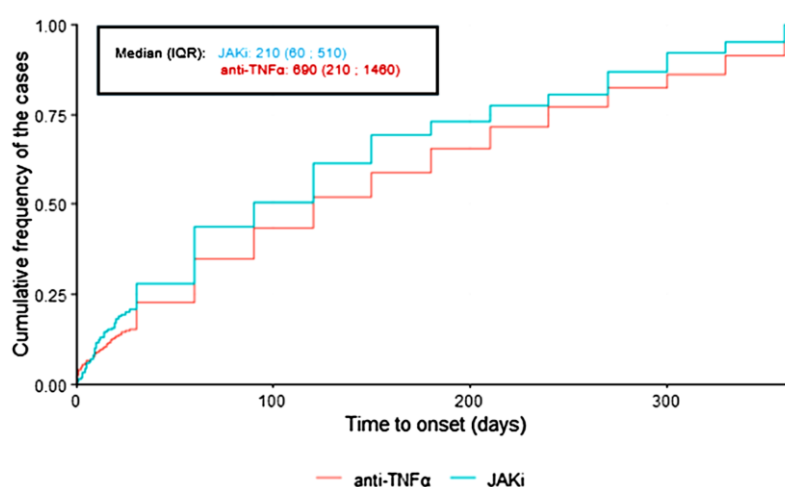
Eventi Cardiovascolari Maggiori Associati agli Inibitori di JAK: Un'Analisi del Database di Farmacovigilanza dell'OMS

Tratto da: *Major Adverse Cardiovascular Events Related to JAK Inhibitors: A Disproportionality Analysis Using the WHO Global Individual Case Safety Database*

L'artrite reumatoide è una malattia autoimmune cronica che colpisce le articolazioni, causando dolore, gonfiore e rigidità. La gestione della patologia prevede l'uso di farmaci modificanti la malattia (dall'inglese *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*, DMARDs), tra cui gli *anti-tumor necrosis factor α* (anti-TNFα) e gli inibitori della Janus chinasi (JAKi). Tuttavia, il profilo di sicurezza cardiovascolare (CV) di questi ultimi trattamenti rimane oggetto di studio. In ragione di ciò riteniamo di particolare interesse, lo studio di recente pubblicazione da parte di Di Napoli et al. che analizza la frequenza di eventi avversi (EA) CV maggiori (dall'inglese *Major Adverse Cardiovascular Events*, MACE) associati ai JAKi rispetto agli anti-TNFα.

Lo studio ha utilizzato il database mondiale degli *Individual Case Safety Reports* (ICSR), VigiBase®, gestito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per condurre un'analisi caso/non-caso in un periodo compreso fra il 10 luglio 2011 e il 23 gennaio 2023. Tale finestra temporale è stata scelta dagli autori al fine di evitare l'effetto della restrizione introdotta a partire dal 23 gennaio 2023 dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) sull'uso dei JAKi nelle popolazioni anziane nei paesi europei. Sono stati analizzati i tempi di insorgenza (dall'inglese *time to onset*, TTO) dei MACE e calcolato il *reporting odds ratio* (ROR) per confrontare le caratteristiche di tali EA negli ICSR relativi ai JAKi, rispetto a quelle relative a ICSR in cui il farmaco sospetto era un anti-TNFα. Sono stati identificati 18.099 casi di MACE, di cui 2.543 (14%) associati a JAKi, prevalentemente in donne (65,4%) e in pazienti di età ≥65 anni (49,9%). Il TTO dei MACE è risultato più breve per i JAKi (210 giorni, intervallo interquartile, IQR 60–510 giorni) rispetto agli anti-TNFα (690 giorni, IQR 210–1460 giorni). Inoltre, l'insorgenza più rapida di MACE nei pazienti trattati con JAKi suggerisce un rischio CV precoce rispetto agli anti-TNFα (Fig.1).

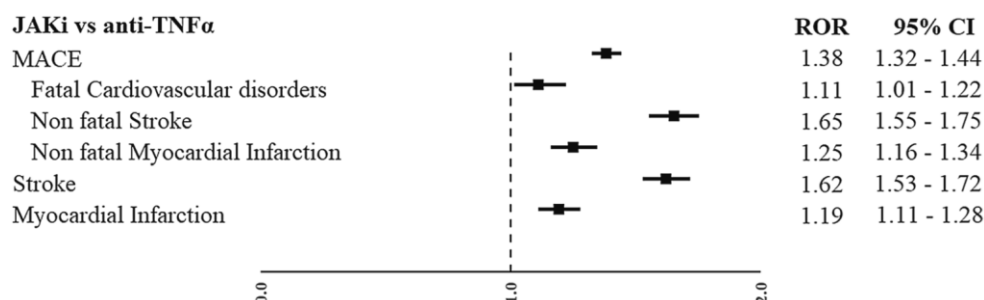
Fig.1 Frequenza cumulativa del tempo di insorgenza dei MACE per i JAKi e gli anti-TNFα.



Abbreviazioni: anti-TNFα (*anti-tumor necrosis factor α*), IQR (*intervallo interquartile*), JAKi (*inibitori della Janus chinasi*).

Gli ROR per MACE erano più elevati nel pool di ICSR relativi a JAKi rispetto agli anti-TNF α (ROR 1,38; IC95% 1,32–1,44), con un incremento significativo per l'ictus non fatale (ROR 1,65; IC95% 1,55–1,75) (Fig. 2). Inoltre, i report relativi a pazienti di età <65 anni trattati con JAKi presentavano un rischio lievemente aumentato di MACE (ROR 1,29; IC95% 1,21–1,39).

Fig.2 Forest plot per gli ROR relativi a MACE, ictus (fatale e non fatale) e infarto miocardico (fatale e non fatale), confrontando JAKi e anti-TNF α .



Abbreviazioni: anti-TNF α (anti-tumor necrosis factor α), CI (intervallo di confidenza), JAKi (inibitori della Janus chinasi), MACE (eventi cardiovascolari avversi maggiori), ROR (reporting odds ratio)

Questi dati suggeriscono un profilo CV differente tra JAKi e anti-TNF α . Gli autori sottolineano come l'aumento della segnalazione di ictus come EA principale possa indicare differenze nei meccanismi patogenetici alla base di queste due classi terapeutiche. Tra le ipotesi avanzate figurano l'aumento dei livelli lipidici, alterazioni della pressione arteriosa e un potenziale effetto sulla fibrillazione atriale. Un altro dato interessante riguarda il diverso impatto dell'età sulla frequenza dei MACE. Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, è stata osservata una maggiore probabilità di segnalare un MACE negli ICSR riferiti a pazienti adulti rispetto a quelli relativi a pazienti anziani. Gli autori ipotizzano che tale fenomeno possa essere attribuito a un bias di segnalazione, per cui un evento CV in un soggetto giovane viene percepito come più inatteso e, di conseguenza, riportato più frequentemente. In conclusione, alla luce delle recenti linee guida dell'EMA, che hanno imposto restrizioni all'uso dei JAKi nei soggetti anziani e ad alto rischio CV, gli autori sottolineano l'importanza di approfondire i meccanismi biologici attraverso studi prospettici e di garantire un monitoraggio continuo. È fondamentale adottare un approccio terapeutico personalizzato che bilanci rischi e benefici, con particolare attenzione ai pazienti affetti da comorbidità CV.

A cura di: Giulia Russo

Bibliografia

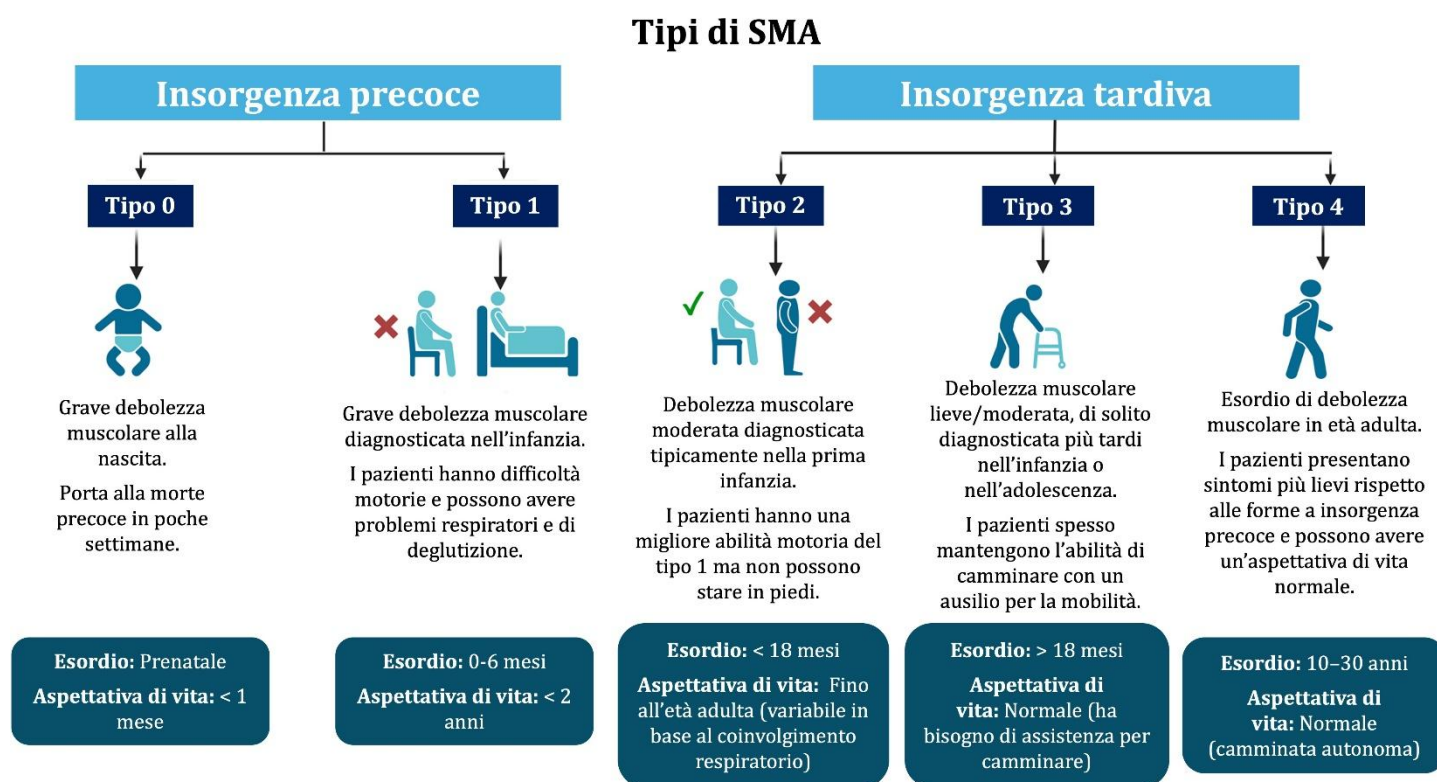
1. Di Napoli, R., Richez, C., Scavone, C. et al. Major Adverse Cardiovascular Events Related to JAK Inhibitors: A Disproportionality Analysis Using the WHO Global Individual Case Safety Database. *Drug Saf* (2025). <https://doi.org/10.1007/s40264-025-01535-8>

Focus su trattamento delle patologie rare

Trattamento dell'Atrofia Muscolare Spinale: Update nella Pratica Clinica

L'atrofia muscolare spinale (dall'inglese *spinal muscular atrophy*, SMA) è una malattia genetica rara, autosomica recessiva, caratterizzata da una carenza della proteina definita fattore di sopravvivenza dei motoneuroni (dall'inglese *survival motor neuron*, SMN). È causata, in particolare, da mutazioni bialleliche del gene SMN1, che determinano una progressiva debolezza dei muscoli volontari, inclusi quelli coinvolti nella respirazione e nella deglutizione. Nel 1991, la *Muscular Dystrophy Association* ha promosso il Consorzio Internazionale sull'Atrofia Muscolare Spinale, che ha standardizzato i diversi fenotipi fino ad allora descritti in un sistema di classificazione. In base all'età di insorgenza e al massimo livello di funzione motoria raggiunto, sono state inizialmente identificate tre categorie di SMA. Successivamente è stato aggiunto un quarto tipo, che comprende i casi a insorgenza in età adulta (1) (Fig.1).

Fig.1 Tipi di SMA e caratteristiche.



Adattamento della Fig. 1 di Basak et al., 2024 (2)

Fino al 2016, la SMA rappresentava la causa ereditaria più frequente di morte infantile. Negli ultimi anni, la ricerca si è concentrata principalmente sull'affrontare direttamente la causa genetica della malattia. La terapia genica, mediante l'impiego di vettori virali, può aumentare i livelli di proteina SMN funzionale nei pazienti, mentre le terapie che agiscono sullo splicing si sono dimostrate efficaci nell'incrementare la trascrizione a lunghezza completa del gene SMN2. L'introduzione di trattamenti in grado di potenziare la produzione della proteina SMN ha rivoluzionato la storia naturale della patologia (3).

Attualmente sono disponibili tre trattamenti approvati dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA):

- Nusinersen è un oligonucleotide antisenso approvato in Europa nel 2017. Agisce modificando lo splicing dell'mRNA del gene SMN2, favorendo l'inclusione dell'esone 7 e aumentando così la produzione della proteina SMN a lunghezza completa.
- Onasemnogene abeparvovec-xioi è una terapia genica approvata in EMA nel 2020. Consiste in una terapia genica progettata per introdurre una copia funzionale del gene SMN1 nelle cellule trasdotte al fine di intervenire sulla causa monogenica all'origine della malattia. È un vettore basato su un virus adeno-associato di sierotipo 9 (AAV9) ricombinante, non-replicante, contenente il cDNA per il gene umano SMN posto sotto il controllo di un promotore ibrido tra l'enhancer del citomegalovirus e il promotore della β -actina di pollo, ed usa un capsido AAV9 per veicolare un transgene SMN umano stabile.
- Risdiplam è una piccola molecola che agisce anch'essa come modulatore dello splicing dell'mRNA del gene SMN2. È stato approvato negli Stati Uniti nel 2020 e successivamente anche in Europa. È l'unico trattamento disponibile in formulazione liquida orale, adatto a pazienti pediatrici e adulti (2).

Questi trattamenti, pur non essendo curativi, hanno dimostrato miglioramenti in termini di funzionalità motoria, sopravvivenza libera da eventi e riduzione della necessità di supporto ventilatorio. Infatti, queste terapie hanno migliorato in modo significativo la qualità della vita di neonati e bambini affetti da SMA. Tutti e tre risultano più efficaci se somministrati prima della comparsa dei sintomi, o comunque il più precocemente possibile nei pazienti già sintomatici. Tuttavia, i sintomi iniziali possono essere lievi e facilmente trascurabili, mentre nei sottotipi più gravi della malattia l'esordio può avvenire già in utero. In alcuni Paesi, lo *screening* neonatale consente una diagnosi precoce, subito dopo la nascita, permettendo così l'avvio tempestivo della terapia. Nei pazienti adulti con SMA, il trattamento ha dimostrato benefici nella stabilizzazione della malattia e nella riduzione della fatica (2). Ciascuno dei tre farmaci approvati dall'EMA presenta specificità relative all'uso ed al profilo di efficacia e sicurezza (Tab.1).

Tab. 1 Caratteristiche dei farmaci approvati per il trattamento della SMA

	Nusinersen (Spinraza®)	Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®)	Risdiplam (Evrysdi®)
Tipo di farmaco	Oligonucleotide antisense	DNA monocatenario SMN1 tramite vettore AAV9	Piccola molecola
Meccanismo d'azione	Modificatore di splicing dell'mRNA SMN2	Sostituzione funzionale di SMN1	Modificatore di splicing dell'mRNA SMN2
Indicazioni approvate in Italia	SMA 5q	SMA 5q con mutazione bialelica SMN1 di tipo 1 o mutazione bialelica SMN1 e fino a 3 copie del gene SMN2 (fino a 21 kg)	SMA 5q tipo 1, 2 o 3, o fino a 4 copie di SMN2
Dosaggio	12 mg/5 mL	1.1×10^{14} vg/kg	Dose giornaliera variabile in base all'età e peso
Modalità di somministrazione	Bolo intratecale (puntura lombare)	Infusione endovenosa lenta (60 min)	Liquido enterale (via orale o tramite sondino)
Frequenza	4 dosi di carico in 2 mesi, dose di mantenimento ogni 4 mesi	Una sola volta	Quotidiana
Avvertenze e precauzioni	Trombocitopenia, tossicità renale, idrocefalo	Epatotossicità, immunogenicità, trombocitopenia, microangiopatia trombotica (TMA), troponina I elevata, risposta immunitaria sistemica	Poteniale tossicità embrio-fetale, potenziali effetti sulla fertilità maschile
Reazioni avverse	Infezioni respiratorie, meningite, cefalea, vomito, dolore dorsale, angioedema, aracnoidite, idrocefalo (<i>post-marketing</i>)	Epatotossicità include steatosi epatica e ipertransaminasemia, insufficienza epatica acuta, trombocitopenia, TMA, piressia, vomito, troponina aumentata	Febbre, diarrea, rash, infezioni vie urinarie, ulcerazione della bocca e ulcere aftose, vasculite cutanea (<i>post-marketing</i>)
Interazioni farmacologiche	Nessuna	Adattamento del calendario vaccinale	Metabolizzato da FMO1 e FMO3 e da CYP1A1, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A7. Inibitore debole CYP3A → possibile aumento concentrazione di alcuni farmaci (e.g., midazolam)
Terapie associate	Nessuna	Prednisolone pre-infusione e post-infusione per via orale (30 giorni), seguito da corticosteroidi per via sistemica (riduzione a scalare 28 giorni); profilassi infezioni respiratorie da virus sinciziale	Nessuna

Informazioni riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ciascun farmaco reso disponibile dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Poiché si tratta di terapie da somministrare per tutta la vita, è fondamentale individuare precocemente le caratteristiche cliniche della malattia e avviare tempestivamente il trattamento. I benefici devono essere bilanciati con l'elevato costo delle terapie, sia per i pazienti sia per i sistemi sanitari. È quindi necessaria una consensus clinica sui tempi ottimali di intervento terapeutico (dall'inglese *therapeutic window*) e sull'identificazione di outcome clinici e biomarcatori capaci di monitorare efficacemente i benefici, la tossicità e le caratteristiche cliniche modificate dai trattamenti.

La gestione clinica dei pazienti affetti da SMA deve inoltre attenersi ad alcune raccomandazioni:

- **Prospettiva del paziente e del caregiver:** quando si valuta se iniziare, modificare, aggiungere o interrompere un trattamento per la SMA, è fondamentale tenere conto delle preferenze e aspettative del paziente e della sua famiglia/caregiver.
- **Sicurezza ed effetti collaterali:** la sicurezza del trattamento e i potenziali eventi avversi devono sempre essere valutati separatamente dall'efficacia.
- **Età e numero di copie del gene SMN2:** nei pazienti di nuova diagnosi, l'età e il numero di copie di SMN2 sono i principali fattori che orientano la scelta del trattamento.
- **Stato clinico attuale e comorbidità:** per i pazienti già diagnosticati, lo stato clinico al momento della valutazione, inclusa la presenza di comorbidità (e.g., complicanze spinali, epatiche, ecc.), guida la decisione terapeutica.
- **Tempistiche di valutazione:** salvo urgenze cliniche, qualsiasi trattamento dovrebbe essere monitorato per almeno 6–12 mesi prima di decidere eventuali modifiche.
- **Trattamento degli adolescenti e adulti:** nei pazienti più grandi, le decisioni terapeutiche devono tenere conto della qualità della vita, del bilancio tra beneficio e carico della terapia, degli effetti collaterali, dell'eventuale perdita di funzionalità motoria, del desiderio di gravidanza o implicazioni riproduttive, della stanchezza o *burnout* terapeutico percepito dal paziente.
- **Coordinamento della cura:** l'accesso a un percorso di cura coordinato e multidisciplinare (neurologia, pneumologia, nutrizione, fisioterapia, genetica ecc.) è indispensabile per il successo dei trattamenti per la SMA (4).

A cura di: Maria Antonietta Barbieri

Bibliografia

1. Arnold WD, Kassar D, Kissel JT. Spinal muscular atrophy: diagnosis and management in a new therapeutic era. *Muscle Nerve*. 2015 Feb;51(2):157-67. doi: 10.1002/mus.24497.
2. Basak S, Biswas N, Gill J, Ashili S. Spinal Muscular Atrophy: Current Medications and Re-purposed Drugs. *Cell Mol Neurobiol*. 2024 Nov 8;44(1):75. doi: 10.1007/s10571-024-01511-3.
3. Yeo CJJ, Tizzano EF, Darras BT. Challenges and opportunities in spinal muscular atrophy therapeutics. *Lancet Neurol*. 2024 Feb;23(2):205-218. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00419-2. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2024 Mar;23(3):e7. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00050-4.
4. Schroth MK, Deans J, Bharucha Goebel DX, Burnette WB, Darras BT, Elsheikh BH, Felker MV, Klein A, Krueger J, Proud CM, Veerapandiyani A, Graham RJ. Spinal Muscular Atrophy Update in Best Practices: Recommendations for Treatment Considerations. *Neurol Clin Pract*. 2025 Feb;15(1):e200374. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200374.