

BEST EVIDENCES IN MULTIPLE SCLEROSIS

MILANO, 5-6 MAGGIO 2016

PDF INTERATTIVO



92 PAGINE
11 VIDEO
12 ARTICOLI





- INTRODUZIONE ALL'EDIZIONE 2016 DEL BEMS®, BEST EVIDENCE IN MULTIPLE SCLEROSIS
- LA GESTIONE DELLA SCLEROSI MULTIPLA OGGI, IN UN CONTESTO CHE CAMBIA
- IL REGISTRO ITALIANO DELLA SCLEROSI MULTIPLA
- SCLEROSI MULTIPLA: PATOLOGIA T MEDIATA VS PATOLOGIA B MEDIATA
- IMAGING: LESIONI CORTICALI E LESIONI SPINALI
- RISVOLTI SUL COGNITIVO: LA RICERCA E LA REAL-LIFE
- EARLY TREATMENT: IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE E IL PUNTO DI VISTA DEL CLINICO
- LONG-TERM: SAFETY VERSUS EFFICACY
- TAVOLA ROTONDA "SCLEROSI MULTIPLA E DONNA
- APPROCCIO AL TRATTAMENTO: ESCALATION VERSUS INDUCTION
- SCLEROSI MULTIPLA PROGRESSIVA: APPROCCIO IMMUNOSOPPRESSIVO VERSUS IMMUNOMODULANTE
- REAL LIFE NEGLI STUDI REGISTRATIVI: CLINICAL ENDPOINT E PATIENT REPORTED OUTCOMES



EDIZIONE 2016 DEL BEMS®

BEST EVIDENCE IN MULTIPLE SCLEROSIS

I mondi della scienza e quello delle istituzioni nel mese di maggio del 2016 si sono incontrati a Milano per la quinta edizione del BEMS®, Best Evidences in Multiple Sclerosis, uno dei principali appuntamenti italiani dedicati alla sclerosi multipla, malattia neurodegenerativa contro la quale oggi lottano circa tre milioni di persone in tutto il mondo.

L'evento ha visto la partecipazione di molti dei più autorevoli clinici e ricercatori italiani, impegnati ogni giorno nella lotta alla sclerosi multipla.

Responsabile scientifico dell'evento è stato il prof. **Giancarlo Comi**, Direttore del Dipartimento di Neurologia dell'Università Vita Salute dell'Ospedale San Raffaele di Milano.

“Sono 70mila gli italiani colpiti da sclerosi multipla, e il loro numero è destinato ad aumentare – ha dichiarato il prof. **Comi** – Quella con la sclerosi multipla è una sfida in parte vinta perché grazie alle cure innovative si è trasformata in una patologia cronica, e il suo modello un giorno potrebbe essere trasferito anche ad altre patologie”.

Durante l'evento, supportato da un unrestricted education grant di Teva Italia, si è dibattuto su cause, patogenesi, manifestazioni neurologiche, indagini diagnostiche e nuove modalità di trattamento per combattere questa malattia e dare ai malati e ai loro familiari la speranza per una qualità di vita sempre migliore.

La sclerosi multipla, infatti, può incidere pesantemente sulla quotidianità e sull'intera esistenza: sono le donne le più colpite dalla patologia, soprattutto in giovane età, tra i 20 e i 40 anni,



Prof. Giancarlo Comi

GUARDA L'INTERVISTA

periodo della vita in cui si fanno importanti progetti personali e professionali.

Il BEMS® 2016 sottolinea ancora di più questi aspetti, toccando temi gestionali, organizzativi, clinici ed economici, per cercare di instaurare una sempre più stretta collaborazione tra gli attori coinvolti e sottolineando la centralità del paziente nella ricerca di cure e farmaci innovativi.

Abbiamo pensato di racchiudere in questo speciale di PharmaStar le principali novità emerse dal convegno per offrire al clinico una breve rassegna delle tematiche coinvolte nella ricerca, nella diagnosi e nella cura della



malattia, per contribuire a un ampliamento e a un aggiornamento delle sue conoscenze sull'argomento.

In questo speciale verranno presentati anche i risultati di un'indagine che ha valutato il carico gestionale della malattia e gli effetti e le ricadute su neurologi, pazienti e caregiver. Verrà anche presentato il Registro Italiano Sclerosi Multipla e verranno presentati i risultati dei nuovi studi riguardanti la patogenesi e in particolare il contributo delle cellule B e T del sistema immunitario in questo ambito.

Si parlerà, inoltre, delle nuove tecniche di neuroimaging per la valutazione delle lesioni corticali e spinali, dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla e dei test per la loro valutazione nella pratica clinica.

Nello speciale verranno affrontati temi quali il trattamento precoce, l'efficacia e la sicurezza delle terapie e l'impatto che la malattia ha sulla donna e sulla possibilità di portare avanti una gravidanza. Si parlerà, inoltre, dei diversi approcci terapeutici e dell'importanza dei dati della real life a completamento di quelli degli studi registrativi.

Con questo speciale di PharmaStar abbiamo pensato di rendere disponibili ai clinici e agli esperti del settore, ma anche a chiunque ne fosse interessato, le ultime novità sulla malattia emerse da questo convegno.

Nella speranza di essere riusciti nell'impresa, auguriamo una buona lettura.



LA GESTIONE DELLA SCLEROSI MULTIPLA OGGI, IN UN CONTESTO CHE CAMBIA

Cosa vuol dire oggi gestire un paziente con sclerosi multipla, quali sono le sfide per i centri che in Italia si occupano di questi malati e quali sono le esigenze dei pazienti? Sono queste alcune delle domande a cui ha cercato di dare risposta una ricerca condotta da Doxa Pharma, dal titolo **“La gestione della Sclerosi Multipla oggi, in un contesto che cambia”**, commissionata da Teva Italia, che è stata presentata in occasione della conferenza stampa di presentazione della quinta edizione del Convegno BEMS®, il Best Evidences in Multiple Sclerosis.

Obiettivi della ricerca

Come ha spiegato la Dr.ssa **Paola Parenti**, Vice Presidente di Doxa Pharma, i tagli imposti dalla Legge di Stabilità, le modalità organizzative-gestionali dei centri sclerosi multipla in alcune regioni, unitamente alle problematiche che riguardano la gestione di questa patologia e le figure cliniche di riferimento, determinano un impatto sempre maggiore sulla qualità del servizio erogato, rendendo più difficile e oneroso, per gli operatori, mantenere il livello di cure auspicato, adeguato all'impegno profuso e soddisfacente per gli utenti e i professionisti stessi. Come confermato dal XIV° rapporto nazionale sulle politiche delle malattie croniche in generale, esistono oggi a livello nazionale gravi criticità e disservizi che caratterizzano negativamente il percorso di cura dei pazienti.

In questo scenario, si sono voluti esplorare gli aspetti che più risultano onerosi per i professionisti che si occupano dei pazienti con sclerosi multipla, il livello attuale di qualità percepita dei servizi erogati, le dimensioni ritenute di maggior criticità e i bisogni inevasi dei pazienti che afferiscono ai centri dedicati alla malattia. “L'obiettivo della ricerca era quello di cercare di ricostruire a



Dr.ssa Maria Paola Parenti

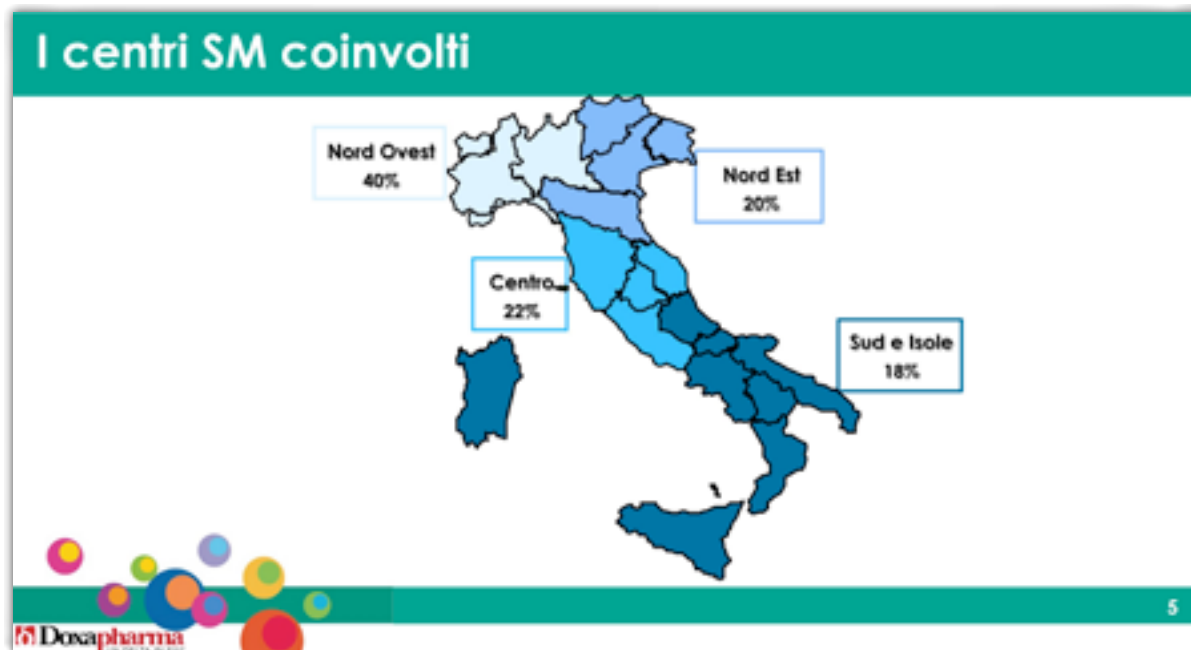
GUARDA L'INTERVISTA

livello italiano il percorso del paziente per la gestione della sua patologia e l'esperienza dei medici che hanno la responsabilità principale del cammino di questi malati”, spiega Parenti.

Metodologia e campione

La ricerca ha coinvolto 80 neurologi, equamente suddivisi tra primari/capi reparto e neurologi con contratto lavorativo precario, reclutati in 43 centri per la sclerosi multipla distribuiti sul territorio nazionale e 90 pazienti affetti da sclerosi multipla, così selezionati ed equamente distribuiti: paziente lieve: punteggio EDSS inferiore a 4, paziente moderato: punteggio EDSS tra 4 e 6 e paziente grave: punteggio EDSS superiore a 6.





I neurologi sono stati ascoltati con interviste Face to Face su base di un questionario strutturato della durata di circa 25 minuti, mentre ai pazienti è stato sottoposto un questionario semi-strutturato, auto compilato da loro stessi o dai caregiver, della durata di 25-30 minuti.

Risultati della ricerca

L'organizzazione del centro: il personale e l'accesso

Secondo la ricerca, in media, all'interno dei centri sclerosi multipla svolgono la propria attività professionale cinque persone con contratto fulltime, tra neurologi, infermieri e persone dedicate alla gestione amministrativa del centro. L'inadeguatezza del numero di risorse umane in rapporto all'impegno richiesto è sottolineata dalla maggior parte dei neurologi.

Nel corso di un mese, ogni neurologo gestisce dai 30 ai 117 pazienti, soggetti che devono peraltro essere visitati anche 2 volte al mese o più, a seconda del grado di gravità della patologia.

Oltre l'80% dei pazienti intervistati giudica buono od ottimo il grado di soddisfazione nei confronti del servizio fruito da parte dei centri per la sclerosi multipla. L'88% dei medici, a sua volta, esprime con punteggi molto elevati il proprio grado di gratifi-



“La sclerosi multipla, infatti, è una patologia che prevede un ingente carico gestionale sotto diversi punti di vista: dalla gestione della terapia, alla gestione emotiva delle persone coinvolte, siano esse pazienti o caregiver. L'impegno per gli healthcare professional è davvero a 360 gradi, assorbito dalla clinica, dalla gestione dei centri specializzati per la cura della malattia, sino ad arrivare a compiti di tipo amministrativo, inerenti temi di spesa e di sostenibilità del servizio sanitario nazionale”, spiega **Parenti**.



cazione lavorativa e per il rapporto che si è instaurato con le persone in cura. Non a caso, per loro i clinici sono sempre a disposizione, 24 ore su 24, via telefono, sms o whatsapp.

La gestione della sclerosi multipla: le variabili impattanti sulla qualità della vita del paziente e sul lavoro del neurologo

L'impatto della sclerosi multipla sulla qualità di vita del paziente aumenta all'aumentare della severità della patologia, così come l'impatto di esami clinici e controlli. Più uniforme, rispetto ai livelli di gravità della malattia, è invece l'impatto della terapia sulla vita quotidiana dei pazienti. Per quanto riguarda la gestione della malattia, un paziente su due dichiara di avere delle difficoltà nella gestione dei sintomi e delle terapie assunte.

La presa in carico della malattia è cambiata negli anni, con un conseguente aumento del carico gestionale. L'impegno dei medici non si limita alle visite, alla gestione del paziente e delle terapie, ma più di un terzo del lavoro dei neurologi è dedicato alla gestione degli aspetti amministrativi. La percezione è che "si rubi tempo" alla pratica clinica. Inoltre, sottolineano i neurologi, il tempo a disposizione per la formazione professionale è sempre meno.

“Dobbiamo fare molta attenzione, però, perché i clinici pagano un prezzo molto alto per garantire questo livello di eccellenza;” ha commentato il professor **Leandro Provinciali**, Presidente della Società Italiana di Neurologia, “il numero di pazienti è aumentato rispetto a dieci anni fa, grazie alla diagnosi precoce e all'armamentario terapeutico che consente di tenere sotto controllo la malattia per molti più anni. Dalla ricerca emerge ciò che noi avevamo percepito nelle nostre singole realtà: le risorse oggi a disposizione sono quasi la metà di quelle idealmente necessarie per una corretta gestione dei centri per la sclerosi multipla”.

“Il 62% dei neurologi intervistati lamenta sia mancanza di tempo a disposizione per eseguire un’adeguata formazione e aggiornamento professionale, sia, nel 65% dei casi, l’assenza di collegamento con il territorio”, ha affermato il professor **Giancarlo Comi**, Direttore del Dipartimento di Neurologia dell’Università Vita Salute dell’Ospedale San Raffaele di Milano. “Entrambi gli aspetti dovrebbero essere indispensabili per affrontare una patologia che richiede un approccio multidisciplinare costante, in tutte le fasi della malattia, come la sclerosi multipla”.



Il network assistenziale: il livello di coinvolgimento degli attori sul territorio

Per quanto riguarda il network assistenziale, viene sottolineata la mancata erogazione di assistenza a domicilio e questo dato è marcatamente più segnalato al Sud, dove il paziente con disabilità già marcata non riceve assistenza e sembra spettare alla famiglia la gestione di questa fase così gravosa e complessa. A oggi, per la gran maggioranza, si ritiene non esista un vero e proprio network assistenziale sul territorio per i pazienti con sclerosi multipla e il medico di medicina generale sembra rivestire un ruolo estremamente marginale nella gestione dei pazienti.



Il carico gestionale: le conseguenze sul percorso di cura dal punto di vista degli attori coinvolti

Seppur inseriti in uno scenario di difficile gestione, la cura del paziente con sclerosi multipla è molto gratificante per il neurologo.

Nella valutazione dell'erogazione del servizio fruito, per il paziente è essenziale il "clinico". Una presenza costante e un rapporto fiduciario solido sono gli elementi fondamentali per il paziente. Nelle storie ascoltate, il paziente "esige" di avere un unico medico di riferimento.

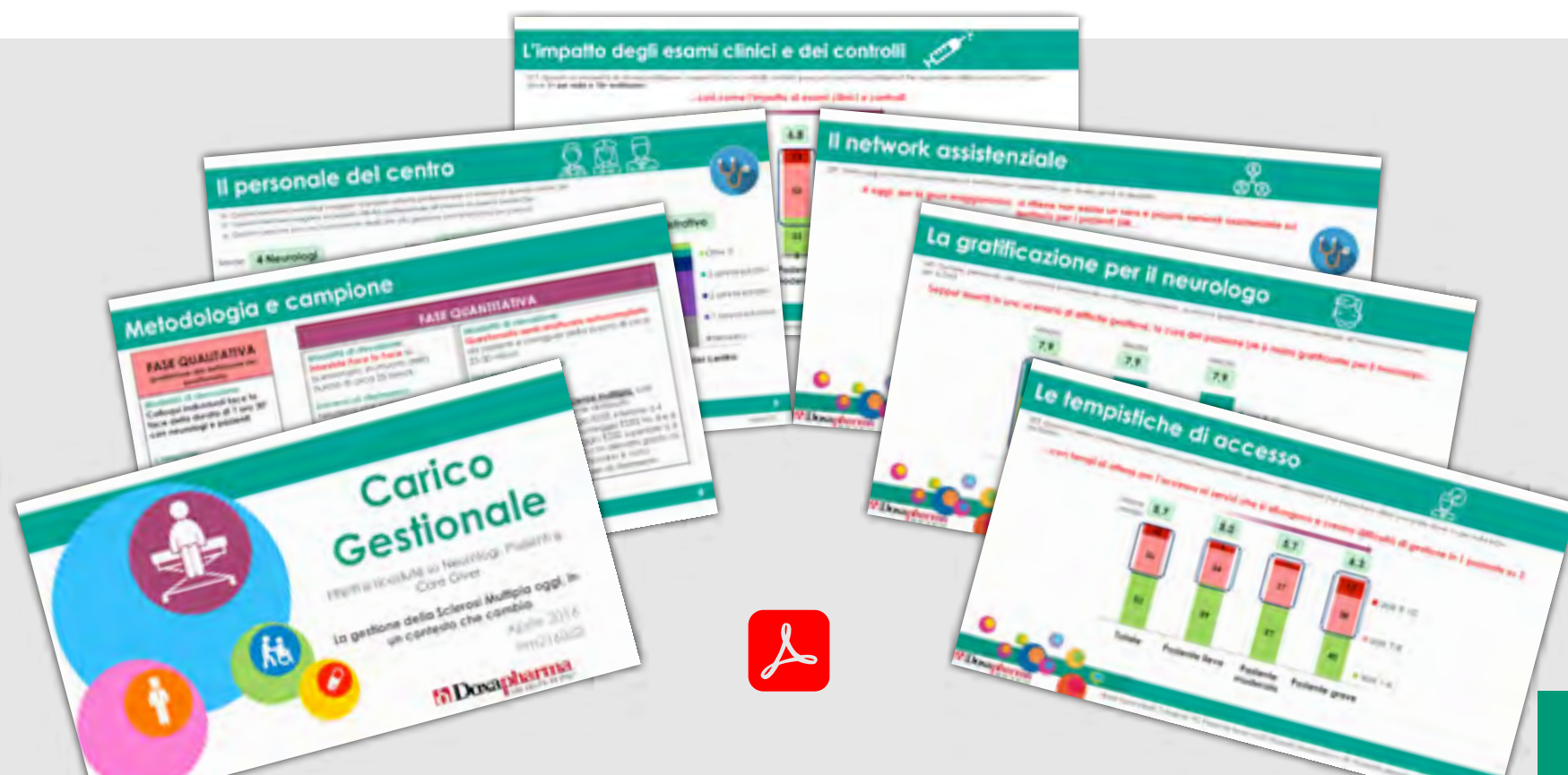
Oggi, anche se il paziente usufruisce di un servizio di qualità si rende conto delle difficoltà degli operatori. In modo uniforme, i pazienti ascoltati sentono di essere presi in carico "nel miglior modo possibile e dalle migliori strutture possibili", tuttavia notano una sostanziale pressione e un crescente sovraccarico per clinici e infermieri, si preoccupano per la stanchezza del personale, si rendono conto dell'impatto della burocratizzazione delle procedure e si domandano come facciano gli operatori a gestire così tanti pazienti.

“Se da un lato i pazienti sono sostanzialmente soddisfatti del livello attuale di servizio, dall'altro, l'81% di loro si rende conto che il carico gestionale dei clinici è troppo elevato ed è preoccupato che il sistema sia al limite”, spiega **Parenti**. “Le persone affette da sclerosi multipla temono che in futuro il sistema possa non essere più in grado di garantire gli attuali standard qualitativi. Per questo occorrono risposte concrete in grado di assicurare la qualità nella sostenibilità del sistema”.

Elisa Spelta

Doxapharma
UN DELTA IN PIU'

**SCARICA
L'INDAGINE
DI 41 PAGINE**



IL REGISTRO ITALIANO DELLA SCLEROSI MULTIPLA

Calcolare stime di incidenza e prevalenza di una determinata malattia, verificare i trend temporali e geografici e condurre studi di vita reale sull'efficacia e la sicurezza dei farmaci. Sono questi alcuni degli obiettivi dei registri di malattia, che come definito dalla normativa sulla privacy, sono sistemi attivi di raccolta sistematica di dati anagrafici e sanitari allo scopo di registrare e caratterizzare tutti i casi di una particolare malattia o di una condizione di salute rilevante in una popolazione definita.

Ed è proprio con una sessione dedicata ai registri di malattia che si apre la quinta edizione del BEMS®, il Best Evidences in Multiple Sclerosis, un evento di aggiornamento e di confronto

“L'Italia è stata la prima nazione a livello europeo a capire l'importanza dell'istituzione di un registro per la sclerosi multipla, così come per altre malattie croniche”, spiega la Prof.ssa **Trojano**. “Il progetto che abbiamo presentato oggi, il Registro Italiano Sclerosi Multipla, è un'evoluzione del database iMedWeb (iMed), Italian Multiple Sclerosis Database Network, un progetto che ha preso il via nel 1999 quando i principali centri italiani sclerosi multipla avevano deciso di mettere in comune i propri dati allo scopo di condurre studi scientifici”.



Prof. Maria Trojano

GUARDA L'INTERVISTA

sulla sclerosi multipla a cui hanno partecipato i più importanti esperti italiani sulla malattia e che è stato realizzato con il contributo non condizionante di Teva Italia.

Dopo la relazione introduttiva del Dott. **Ettore Beghi**, Direttore del Dipartimento di Malattie Neurologiche dell'Istituto Mario Negri di Milano, che ha spiegato il significato dei registri di malattia, riportando l'esempio del registro sulla sclerosi laterale amiotrofica, la Prof.ssa **Maria Trojano**, Ordinario di Neurologia all'Università degli Studi di Bari, ha spiegato come si è arrivati alla realizzazione del Registro Italiano Sclerosi Multipla.

Il numero dei centri che hanno aderito al progetto iMed è aumentato progressivamente con il passare degli anni, fino ad arrivare a 47 centri nel 2015, con una coorte di pazienti pari a 28.476 soggetti.



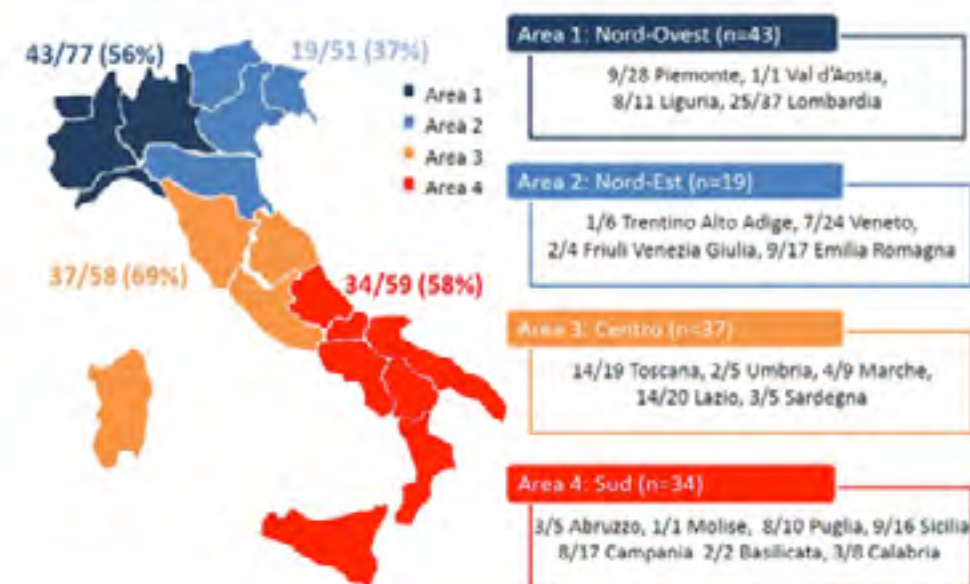
Data count Imed-web	
Demographics	28,479
Diagnosis	22,189
MRI examinations	39.779 (tot.)
CSF examinations	12,200
Information on progression (at least 2 EDSS)	23,090
Treatment information	20,000 (55,619 start and 40,275 stop dates)
Comorbidities	3832
Socioeconomic (at the time of first visit)	
Marital Status	15,040
Employment	13,972
Education	13,202

“Con questa mole di dati l'Italia ha dato un grande contributo a livello internazionale fornendo informazioni utili sulle modalità di miglioramento delle decisioni terapeutiche, come la scelta del trattamento e il momento di inizio della terapia. Il nostro Paese, infatti, viene considerato la nazione con maggiore esperienza a livello europeo negli studi di real life e osservazionali condotti sui dati di questi database e registri”, spiega la Prof.ssa **Trojano**.

Il database include dati demografici, dati relativi alla diagnosi e all'esordio di malattia, le valutazioni di risonanza magnetica, gli esami liquorali e le informazioni sulla progressione della malattia ottenute in almeno due visite separate. Inoltre, nel database sono inclusi dati relativi al trattamento, alle comorbidità e dati socio-economici come lo stato civile, l'attività lavorativa e il livello di educazione dei pazienti che afferiscono ai centri che partecipano al progetto. Lo scopo principale del database era quello di valutare la storia naturale della malattia a seguito dell'introduzione di nuove terapie.

Nel settembre del 2014 si è concretizzato l'accordo di programma tra l'Università degli Studi di Bari (UNIBA), che ha coordinato il progetto iMed, e la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), per la realizzazione del Registro italiano sclerosi multipla afferente alla rete di tutti i centri clinici italiani. Il registro costituisce una specifica unità di ricerca FISM-UNIBA, valorizza l'attività già realizzata da UNIBA e dalla rete dei centri clinici nel

AdeSIONE formale per area (n° centri=126/245, 52%)



“L’obiettivo del Registro italiano sclerosi multipla è quello di coinvolgere tutti i circa 250 centri sclerosi multipla italiani per raccogliere dati sulla malattia, allo scopo di condurre studi di tipo epidemiologico, per la pianificazione sanitaria, per studiare eventuali disparità regionali nella cura della malattia e per condurre studi scientifici e di real life”, spiega la Prof.ssa Trojano.

Numero di pazienti SM seguiti dai 126 Centri

83.251 pazienti SM seguiti dai 126/129 Centri aderenti al progetto



Area geografica	N pazienti	Media $\pm$ DS
Area1 Nord-Ovest	24.115	588 $\pm$ 758
Area2 Nord-Est	10.226	568 $\pm$ 577
Area3 Centro	25.729	735 $\pm$ 921
Area4 Sud	23.181	724 $\pm$ 811
Totale	83.251	661 $\pm$ 793

progetto iMed e identifica i nuovi ruoli, assetti e rapporti di tutti gli attori coinvolti: FISM, UNIBA, Rete dei Centri Clinici e l'Istituto Mario Negri.

Attualmente, il 52% dei centri sclerosi multipla italiani ha aderito al progetto, per un totale di 126 centri su 245 presenti nel nostro Paese. Il Registro include i dati relativi a 83.251 pazienti con sclerosi multipla.

Nel registro vengono inclusi i dati di nascita e il sesso dei pazienti, la data di inizio della malattia, i sintomi d'esordio, la data della prima visita nel centro, la valutazione neurologica che riporta anche la definizione del tipo di decorso della malattia e la valutazione del grado di disabilità effettuata entro 15 mesi dall'inclusione del paziente.

I dati, per ora non obbligatori ma fortemente raccomandati per l'inclusione nel registro, sono quelli utili per l'identificazione dei

pazienti come il codice fiscale, la nazione, la città di nascita e la residenza, così come dati relativi alla diagnosi, la data di inizio della malattia, i sintomi all'esordio e il livello di progressione della malattia. Altri dati raccomandati per l'inserimento nel registro includono l'inizio della progressione, la data di diagnosi confermata e la classificazione di McDonald.

Altri dati importanti riguardano il follow up longitudinale del paziente, con esame della disabilità e le date delle visite effettuate almeno ogni sei mesi e ogni volta che si inizia o si termina un trattamento, la valutazione delle riacutizzazioni con la data di inizio e i sistemi funzionali colpiti, il trattamento ricevuto e l'utilizzo di corticosteroidi. Importante è poi includere i dati dei test paraclinici di risonanza magnetica T1, T1 più gadolinio, T2 e i criteri di McDonald per la disseminazione spaziale e i dati dell'esame del liquido cefalo rachidiano e delle bande oligoclonali, con le date degli esami.

“L’inclusione dei dati nel registro richiede tempo, che spesso i neurologi non hanno perché impegnati nella propria attività di clinici. Per questo motivo, la FISM ha istituito un bando per il reclutamento di 11 ricercatori selezionati su tutto il territorio nazionale, che dovranno svolgere attività di ricerca dedicata all’inserimento delle storie cliniche e assistenziali del maggior numero possibile di pazienti con sclerosi multipla, anche nei centri attualmente non coperti da database iMedWeb”, spiega il Prof. **Mario Alberto Battaglia**, presidente della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla. “L’attività verrà realizzata secondo le linee guida del progetto e con il ordinamento, monitoraggio e supervisione della struttura tecnica-operativa di riferimento del progetto”.

Per i trattamenti specifici per la sclerosi multipla, ovvero quelli che modificano il corso della malattia, è necessario specificare le date di inizio e fine della terapia e le cause di interruzione. I dati di real life sono considerati oggi importanti per la conduzione degli studi scientifici, spiega la Prof.ssa Trojano. “Questo perché gli studi farmacologici, che rimangono comunque il gold standard per verificare l’effetto di un trattamento, presentano delle limitazioni legate alla durata dello studio e alle caratteristiche dei pazienti che vengono inclusi nelle sperimentazioni. È quindi estremamente importante verificare che l’efficacia del



GUARDA L'INTERVISTA

farmaco sia confermata anche nella popolazione reale e valutare l’efficacia e la sicurezza delle terapie nel lungo periodo, perché la sclerosi multipla è una malattia cronica e al paziente interessa sapere se nel lungo termine il farmaco sarà in grado di ridurre la progressione della malattia e quindi la disabilità. Solo gli studi di real life possono dare questo tipo di risposte.”

Come ha spiegato il Prof. Battaglia, la struttura organizzativa del Registro è costituita da un Comitato di Gestione, che include un rappresentante FISM e uno UNIBA, che ha la responsabilità generale in merito all’elaborazione e all’attuazione degli indirizzi strategici dell’unità di ricerca, supervisiona le procedure di progetto dei centri partecipanti ed il loro sviluppo e definisce l’ammissione o l’esclusione dei centri.

Un componente essenziale della struttura organizzativa del Registro è il Comitato dei centri partecipanti, costituito dai rappresentanti di ciascun centro. Il Comitato ha la funzione

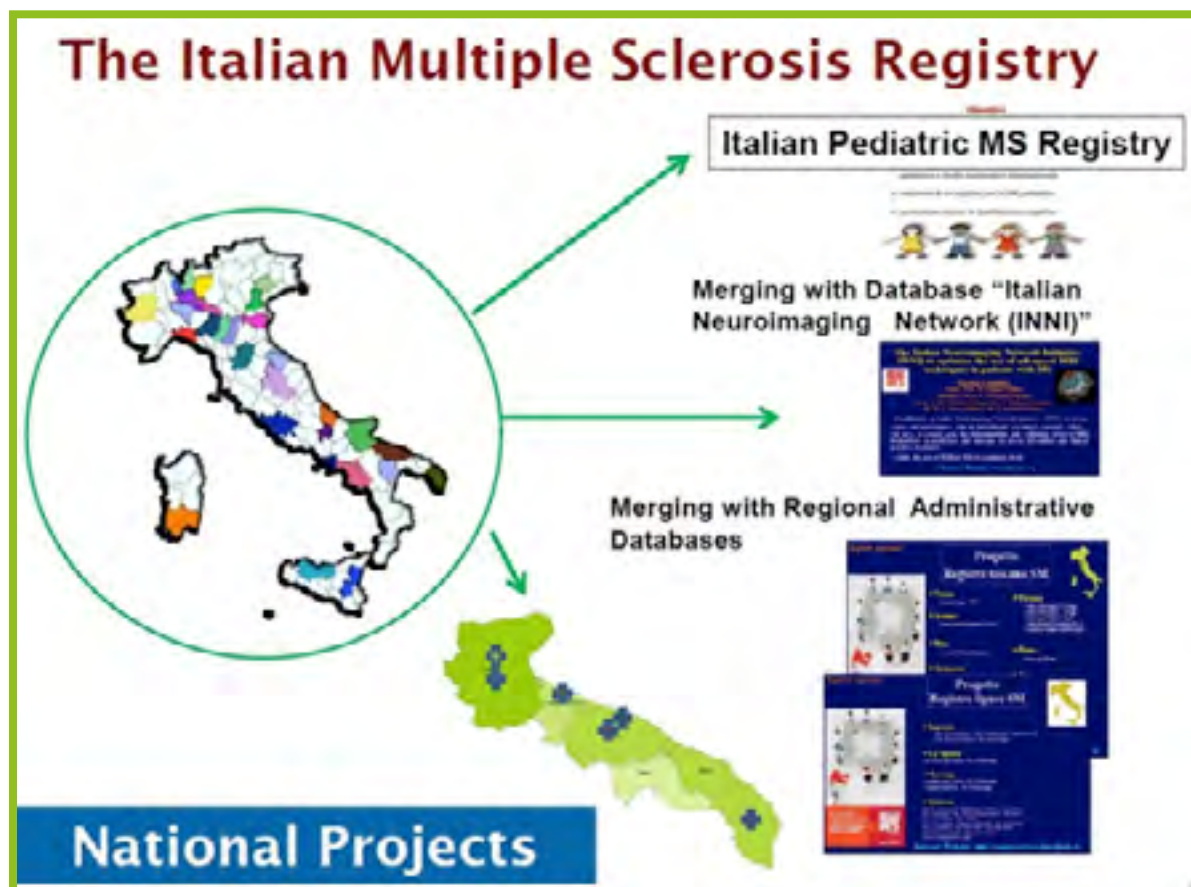


di indirizzo, elaborazione, proposta in merito allo sviluppo del progetto, si confronta periodicamente con il comitato di gestione e con il comitato scientifico con adeguati flussi di informazione e scambio e nomina ogni tre anni tre componenti del comitato scientifico.

Il Comitato scientifico è costituito da un rappresentante di UNI-BA, FISM, Istituto Mario Negri, SIN e tre rappresentanti eletti dai centri. Il comitato scientifico si riunisce ogni quattro mesi su convocazione del presidente e ogni volta che ce ne sia la necessità. Il comitato scientifico propone e predispone progetti, attività e iniziative di interesse collettivo e valuta la rilevanza, l'appropriatezza e la fattibilità delle proposte di progetti provenienti dai centri. Si occupa anche di dialogare con enti pubblici e privati per fornire dati utili alla pianificazione sanitaria.

“Il percorso per arrivare alla realizzazione del Registro è stato lungo”, spiega il Prof. **Battaglia**. “Perché ci sono una serie di regole da rispettare e attività burocratiche con processi formali che hanno richiesto del tempo”.





Inoltre, è presente una struttura amministrativa che svolge una funzione di segreteria e che si occupa delle richieste di finanziamento e dei processi di rendicontazione. Presso l'Istituto Mario Negri ha sede la struttura tecnico operativa che svolge attività statistico-informatica, formativa, di supporto e assistenza tecnica ai centri e agli organi dell'unità di ricerca.

Elisa Spelta

“Lo sforzo che la FISM ha fatto viene da lontano, promuovendo vari progetti, tra cui l'Italian MS Society Datasharing Initiative per la condivisione di dati e il progetto INNI (The Italian Neuroimaging Network Iniziative) per la condivisione delle immagini di neuroimaging e un progetto chiamato PromoProMS sui patient reported outcomes. Tutti questi progetti, insieme al progetto iMed, ai registri regionali e al registro pediatrico della sclerosi multipla, che poi sono sfociati nel registro italiano, confluiscono in un unico sforzo che la FISM vuole sostenere”, spiega **Battaglia**.

“Uno sforzo importante che siamo onorati di sostenere, con l'obiettivo che diventi un progetto istituzionale, sia a livello regionale che nazionale”, conclude Battaglia.



- I registri di malattia sono sistemi attivi di raccolta sistematica di dati anagrafici e sanitari allo scopo di registrare e caratterizzare tutti i casi di una particolare malattia o di una condizione di salute rilevante in una popolazione definita.
- L'Italia è stata la prima nazione a livello europeo a capire l'importanza dell'istituzione di un registro per la sclerosi multipla, così come per altre malattie croniche.
- Il Registro Italiano Sclerosi Multipla, è un'evoluzione del database iMedWeb (iMed), Italian Multiple Sclerosis Database Network, un progetto che ha preso il via nel 1999.
- Nel settembre del 2014 si è concretizzato l'accordo di programma tra l'Università degli Studi di Bari (UNIBA), che ha coordinato il progetto iMed, e la Fondazione Italiana Sclerosi Multipla (FISM), per la realizzazione del Registro italiano sclerosi multipla afferente alla rete di tutti i centri clinici italiani.
- Attualmente, il 52% dei centri sclerosi multipla italiani ha aderito al progetto, per un totale di 126 centri su 245 presenti nel nostro Paese. Il Registro include i dati relativi a 83.251 pazienti con sclerosi multipla.



SCLEROSI MULTIPLA: PATOLOGIA T MEDIATA VS PATOLOGIA B MEDIATA

Moderatore

Prof. Marco Salvetti, Professore Associato di Neurologia,
Sapienza, Università di Roma

Relatori

Dr.ssa Silvia Rossi, Unità operativa Neurologia 4,
Centro Sclerosi Multipla, Istituto Neurologico Carlo Besta, Milano
Dott. Mauro Zaffaroni, Centro Studi Sclerosi Multipola,
Ospedale di Gallarate

Contributo delle cellule B alla patogenesi della sclerosi multipla

I linfociti B hanno un ruolo importante nella patogenesi della sclerosi multipla, basato su numerose evidenze della letteratura. Innanzitutto è stato dimostrato in alcuni casi un deposito di immunoglobuline G e di complemento nelle lesioni attive della malattia; inoltre, il siero di pazienti contiene fattori citotossici sia di tipo immunoglobulinico che non immunoglobulinico che provocano una demielinizzazione complemento-dipendente o malattia assonale in modelli in vitro di colture cellulari e una citotossicità diretta nei confronti dell'oligodendroglia. Infine, studi clinici hanno dimostrato l'efficacia della plasmateresi e dell'immunoassorbimento, così come degli anticorpi monoclonali anti-CD20, nel trattamento delle recidive di sclerosi multipla resistenti ai corticosteroidi.

Le cellule B sono entità complesse che svolgono funzioni sia di tipo pro- che anti-infiammatorio. Sul versante anti-infiamma-

torio, le cellule B producono citokine, tra cui l'interleuchina 10 (che a sua volta aumenta l'attività delle cellule T regolatorie), immunoglobuline, che hanno una funzione regolatoria (come evidenziato dall'uso terapeutico delle immunoglobuline per via endovenosa in diverse patologie immuno-mediate) e fattori neurotrofici. Viceversa, l'azione pro-infiammatoria delle cellule B si esplicita mediante un'attività distruttiva diretta nei confronti del sistema nervoso (citotossicità cellulare mediata da anticorpi - ADCC - e attivazione del complemento), un'azione di presentazione degli antigeni alle cellule T CD4+ (come i macrofagi e le cellule dendritiche) e una produzione di citokine pro-infiammatorie (come l'interleukina 6, **Figura 1**).⁽¹⁾ Le evidenze scientifiche più recenti mostrano che, alla stessa stregua delle cellule T, anche per le cellule B si attiva una migrazione attraverso l'organismo, partendo dai centri germinali del midollo osseo, lungo i vasi linfatici periferici fino all'encefalo, in cui penetrano quando

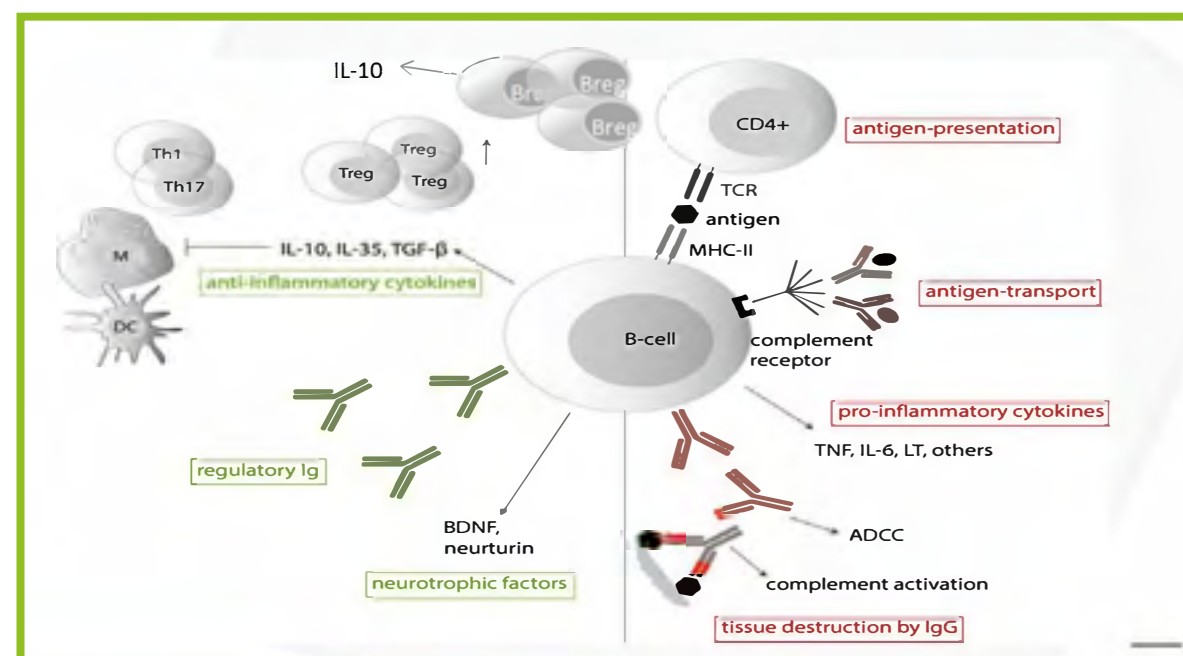


Figura 1. Ruolo pro- e anti-infiammatorio delle cellule B (1)

è presente un danno della barriera emato-encefalica, e formano foci a livello delle meningi, del liquido cerebrospinale e negli infiltrati intraparenchimali perivascolari. La risposta immunitaria B nel sistema nervoso centrale ha una polarità ristretta.(2-4)

Tutti i farmaci utilizzati per il trattamento della sclerosi multipla interagiscono con diverse funzioni delle cellule B, come ad esempio l'interferone beta, che ha un effetto sullo sviluppo di patologie autoimmuni (anticorpi anti-tiroide o anti-nucleo).(5) Alcuni anticorpi monoclonali agiscono su antigeni specifici (es. CD19 e CD20) espressi dai linfociti B durante le fasi di maturazione, risparmiando sia le forme più immature presenti nel midollo (permettendo la ricostituzione della conta cellulare a livello periferico) che quelle mature (plasmacellule e cellule B della memoria, **Figura 2**).

Gli anticorpi monoclonali antiCD20 hanno diversi effetti sull'immunità cellulare: riducono il numero di cellule B circolanti e le cellule T e natural killer per diversi mesi, regolano alcuni determinanti di superficie (CD40 e CD80) coinvolti nell'attivazione delle cellule T, aumentano le cellule CD4+ regolatorie, riducono una sottopopolazione particolare di cellule immunitarie (CD3+ CD20dim, Th17like, uno dei linfociti patogenetici principali dell'encefalite allergica e forse della sclerosi multipla stessa) e riducono le citokine pro-infiammatorie.(6-7) Nei confronti dell'immunità umorale, gli anticorpi monoclonali antiCD20 hanno pochi effetti a breve termine, perché vengono risparmiate le plasmacellule e le immunoglobuline sia nel sangue che nel liquor.(8-10) Gli anticorpi monoclonali permettono di ridurre in maniera significativa le recidive cliniche della malattia, della disabilità nel tempo, delle lesioni cerebrali (rilevate alla risonanza magnetica) e dell'atrofia cerebrale rispetto all'interferone beta ad alto dosaggio, come dimostrato dagli studi OPERA I e II.(11)

Un altro studio su ocrelizumab (ORATORIO) ha valutato le forme progressive di sclerosi multipla, forme tuttora senza terapie efficaci. I risultati hanno evidenziato una significativa riduzione della

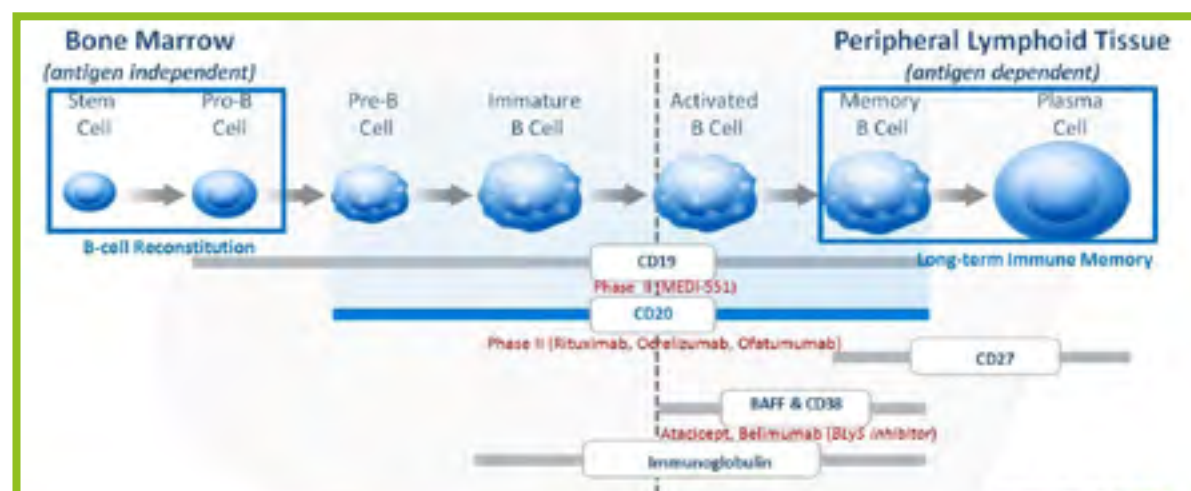


Figura 2. Sequenza di maturazione delle cellule B e azione dei diversi anticorpi monoclonali

progressione della disabilità rispetto al placebo sia a 12 che a 24 settimane, una riduzione delle lesioni cerebrali (numero e volume) e della perdita di massa cerebrale.(12-13) Gli effetti collaterali di questi farmaci sono modesti ed inferiori a quelli di interferone beta in termini di disturbi generali (flu-like syndrome) e reazioni nel sito di infusione, mentre hanno un'incidenza maggiore di reazioni immediate correlate all'infusione. Un aspetto da monitorare con attenzione è il rischio di sviluppo di tumore nel lungo termine con gli anticorpi monoclonali (il loro numero è superiore a quello osservato con interferone beta).(11)

Rimangono alcuni interrogativi tuttora irrisolti sulla deplezione B da anticorpi monoclonali nella sclerosi multipla:

- Durata e schedula di somministrazione (la deplezione dura 6 – 9 mesi e la ricostituzione del patrimonio immunitario di cellule immature e cellule B della memoria è variabile tra i pazienti)
- Marker di deplezione utili per individuare i soggetti da ritrattare: cellule B circolanti CD-20 positive? (evidenza dalla neuromielite ottica) cellule T circolanti CD-20 positive(CD3-positive?)
- Situazione negli organi linfatici periferici parzialmente preservati dall'effetto del farmaco (riduzione delle cellule B nel liquor cerebrospinale, effetto sulle cellule B del liquor nella sclerosi multipla progressiva?)

- Situazione a livello del midollo osseo (la deplezione si può osservare soprattutto nel sangue).

Contributo delle cellule T alla patogenesi della sclerosi multipla

La sclerosi multipla è da sempre considerata una malattia infiammatoria autoimmune della sostanza bianca mediata dalle cellule T, e su questo punto fermo è stata basata la ricerca nell'ultimo decennio.(14) Nel 2016 si ritiene che la sclerosi multipla sia una patologia complessa in cui diversi meccanismi sono responsabili del danno tissutale; tuttavia il processo cardine della malattia è l'infiammazione, in cui le cellule T e i loro mediatori solubili dell'infiammazione innescano il danno neurale e mielinico attraverso una complessa sequenza di eventi. I linfociti T sono coinvolti nella patogenesi della sclerosi multipla in diversi modi a seconda del tipo di cellula: linfociti CD4 (rilascio di citokine e attivazione di altre cellule infiammatorie), linfociti CD8 (azione di danno diretto sul neurone e sull'assone), cellule T che mediano la risposta B mediata (**Figura 3**). (15)

Numerosi dati preclinici e clinici dimostrato in coinvolgimento delle cellule T nella sclerosi multipla. Un modello animale di encefalomyelite autoimmune sperimentale, indotta tramite un processo di immunizzazione con proteine della mielina, ha dimostrato che il danno infiammatorio demielinizzante è indotto da linfociti T reattivi che attraversano la barriera ematoencefalica. Questo studio ha evidenziato che la malattia può essere trasferita da cellule CD4+ ma non da fattori umorali, e questo supporta in maniera significativa il fatto che la sclerosi multipla sia una patologia T-mediata.(16) Su questo modello è stato studiato il ruolo dell'infiammazione nell'indurre alterazioni neuronali, indipendentemente dal danno della sostanza bianca. È evidente una riduzione di spine dendritiche anche prima di un'infiltrazione immunitaria evidente e un danno della sostanza bianca. Nella fase acuta della malattia, è stata osservata la presenza di

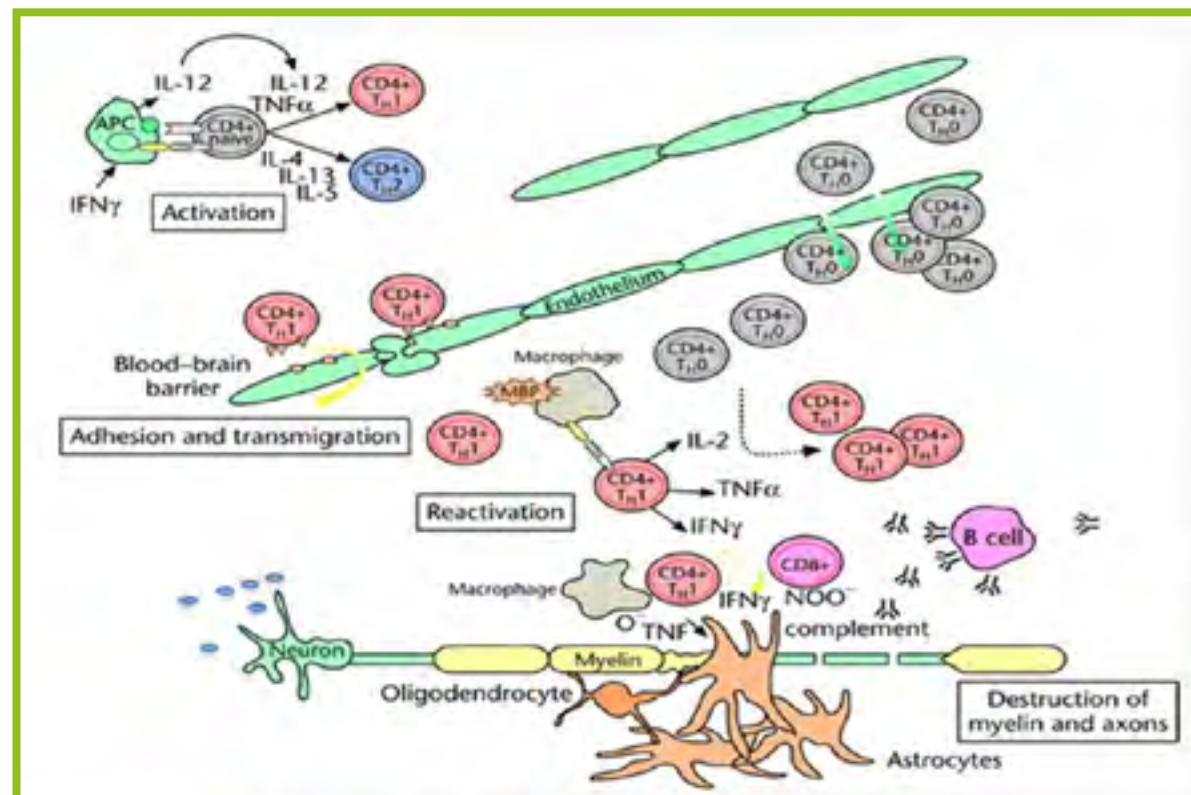


Figura 3. Linfociti T coinvolti nella patogenesi della sclerosi multipla e meccanismi d'azione alti livelli di citokine Th1 pro-infiammatorie, che hanno indotto un'attivazione microgliale e alterazioni sia funzionali che strutturali a livello sinaptico (corpo del neurone). Inoltre, sono state rilevate alterazioni funzionali sia della trasmissione gabaergica inibitoria (soprattutto nella fase cronica della malattia) che della trasmissione glutammatergica eccitatoria (segno di un aumento della trasmissione post-sinaptica glutammato-mediata). La presenza di linfociti T CD3+ su colture cellulari ha aumentato la trasmissione glutammatergica ma in maniera inferiore a quanto osservato nel modello animale. Su queste basi, è stato ipotizzato che le cellule T che invadono il sistema nervoso centrale possono indurre, attraverso il rilascio di citokine, un'attivazione microgliale impropria; a sua volta, la microglia, mediante rilascio di TNF, provoca citotossicità.(17)

Sono disponibili numerose evidenze cliniche che supportano il ruolo delle cellule T nella sclerosi multipla: riduzione della funzione delle cellule T regolatorie nel sangue periferico di pazienti con sclerosi multipla, riduzione della funzione delle cellule T regolatorie nel liquor di pazienti con sclerosi multipla, presenza



di cellule T nelle placche della sclerosi multipla a livello autopatico e aumentata frequenza di cellule T attivate contro la mielina nei pazienti con sclerosi multipla rispetto a soggetti sani.(18-21)

Le cellule T possono essere di diversi tipi; quelle più studiate sono Th1 (producono interferone gamma; importanti per la difesa contro le infezioni batteriche e virali intracellulari e in causa nelle malattie autoimmuni), Th2 (producono interleukina 4; importanti per la difesa contro i parassiti extracellulari e in causa nelle reazioni allergiche), Th 17 (producono interleukina 17; importanti per la difesa contro le infezioni batteriche extracellulari e in causa nelle malattie autoimmuni) e Th9 (ruolo non ancora del tutto definito). Uno studio ha valutato la possibile alterazione del processo di differenziazione di queste sottopopolazioni di cellule T nella sclerosi multipla. Le sottopopolazioni di cellule Th17 e Th10 erano sovrapponibili a quelle dei controlli, mentre le cellule Th9 erano aumentate. È stato poi osservato che elevati livelli di interleukina 9 nel liquor di soggetti con sclerosi multipla recidivante-remittente erano associati ad una prognosi peggiore.(22)

Nelle forme progressive, in cui l'infiammazione ha un ruolo dibattuto, uno studio recente ha dimostrato un numero sovrapponibile di cellule T attivate intratecali e di CD27. Inoltre è stato osservato un aumento dei livelli di TNF-alfa nel liquor di pazienti con forme progressive di sclerosi multipla.(23)

Molti dei farmaci attualmente disponibili e in fase di sperimentazione nella sclerosi multipla modulano la risposta T-mediata a diversi livelli: risposta Th1 verso risposta Th2, ostacolo dell'ingresso dei linfociti T nel sistema nervoso centrale, induzione di lisi cellulare, produzione di anticorpi anti-citokine rilasciate dalle cellule T.

In conclusione, le cellule T e i loro mediatori innescano il danno neuronale e mielinico attraverso una complessa sequenza di eventi, ma la sclerosi multipla è una patologia complessa in cui diversi meccanismi sono responsabili del danno tissutale.

Bibliografia

- 1) Hoffmann F et al. B cells in multiple sclerosis: good or bad guys?: An article for 28 May 2014 - World MS Day 2014. *Eur J Immunol.* 2014 May;44(5):1247-50
- 2) Corcione A et al. B-cell differentiation in the CNS of patients with multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2005 Nov;4(8):549-54.
- 3) Uccelli A et al. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment. *Trends Immunol.* 2005 May;26(5):254-9
- 4) von Büdingen HC et al. Update on the autoimmune pathology of multiple sclerosis: B-cells as disease-drivers and therapeutic targets. *Eur Neurol.* 2015;73(3-4):238-46
- 5) Claes N et al. B Cells Are Multifunctional Players in Multiple Sclerosis Pathogenesis: Insights from Therapeutic Interventions. *Front Immunol.* 2015 Dec 21;6:642
- 6) Ali R et al. Drugs in development for relapsing multiple sclerosis. *Drugs.* 2013 May;73(7):625-50
- 7) Kessel A et al. Rituximab: beyond simple B cell depletion. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2008 Feb;34(1):74-9
- 8) Piccio L et al. Changes in B- and T-lymphocyte and chemokine levels with rituximab treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2010 Jun;67(6):707-14. doi: 10.1001/archneurol.2010.99.
- 9) Hauser SL. Multiple lessons for multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1838-41.
- 10) Cross AH et al. Rituximab reduces B cells and T cells in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol.* 2006 Nov;180(1-2):63-70
- 11) Hauser SL et al. 31°ECTRIMS Congress 2015. Platform Presentation 190
- 12) Montalban X et al. 31°ECTRIMS Congress 2015. Platform Presentation 228
- 13) Wolinsky J et al. 31°ECTRIMS Congress 2015. Platform Presentation LB1.3
- 14) Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory T-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol.* 2004 Oct;61(10):1613-5
- 15) Zozulya AL et al. The role of regulatory T cells in multiple sclerosis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008 Jul;4(7):384-98
- 16) Zamvil S et al. T-cell clones specific for myelin basic protein induce chronic relapsing paralysis and demyelination. *Nature.* 1985 Sep 26-Oct 2;317(6035):355-8.
- 17) Rossi S et al. Impaired striatal GABA transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun.* 2011 Jul;25(5):947-56.
- 18) Venken K et al. Natural naïve CD4+CD25+CD127low regulatory T cell (Treg) development and function are disturbed in multiple sclerosis patients: recovery of memory Treg homeostasis during disease progression. *J Immunol.* 2008 May 1;180(9):6411-20.
- 19) Fritzsche B et al. Intracerebral human regulatory T cells: analysis of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in brain lesions and cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 2011 Mar 18;6(3):e17988
- 20) Frischer JM et al. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009 May;132(Pt 5):1175-89.
- 21) Greer JM et al. Correlation of blood T cell and antibody reactivity to myelin proteins with HLA type and lesion localization in multiple sclerosis. *J Immunol.* 2008 May 1;180(9):6402-10
- 22) Ruocco G et al. T helper 9 cells induced by plasmacytoid dendritic cells regulate interleukin-17 in multiple sclerosis. *Clin Sci (Lond).* 2015 Aug;129(4):291-303
- 23) Rossi S et al. A genetic variant of the anti-apoptotic protein Akt predicts natalizumab-induced lymphocytosis and post-natalizumab multiple sclerosis reactivation. *Mult Scler.* 2013 Jan;19(1):59-68.



- I linfociti B hanno un ruolo importante nella patogenesi della sclerosi multipla, testimoniato da:
 - deposito di IgG e di complemento nelle lesioni attive della malattia
 - siero di pazienti che contiene fattori citotossici sia di tipo immunoglobulinico che non immunoglobulinico
 - efficacia della plasmaferesi, dell'immunoassorbimento e degli anticorpi monoclonali anti-CD20 nel trattamento delle recidive di sclerosi multipla
- Tutti i farmaci utilizzati per il trattamento della sclerosi multipla interagiscono con diverse funzioni delle cellule B, soprattutto gli anticorpi monoclonali antiCD20
- La sclerosi multipla è da sempre considerata una malattia infiammatoria autoimmune della sostanza bianca mediata dalle cellule T, come dimostrato da numerosi studi preclinici e clinici
- Molti dei farmaci attualmente disponibili e in fase di sperimentazione nella sclerosi multipla modulano la risposta T-mediata a diversi livelli
- Le cellule T e i loro mediatori innescano il danno neuronale e mielinico attraverso una complessa sequenza di eventi, ma la sclerosi multipla è una patologia complessa in cui diversi meccanismi sono responsabili del danno tissutale

IMAGING: LESIONI CORTICALI E LESIONI SPINALI

Moderatore

Dott. Claudio Gasperini, *Centro di Sclerosi Multipla, Ospedale S. Camillo, Roma*

Relatori

Dr.ssa Carla Tortorella, *Clinica neurologica, Policlinico consorziale di Bari*

Prof. Massimiliano Calabrese, *Professore Associato di Neurologia, Università di Verona*

Le lesioni corticali nella sclerosi multipla

È noto che sono gli studi di neuropatologia dai quali noi traiamo il *primum movens* per poi procedere con gli studi di neuroimmagine. Proprio gli studi di neuropatologia hanno chiaramente evidenziato come siano presenti numerose e diversi tipi di lesioni corticali all'interno dell'encefalo e anche del midollo spinale nei pazienti affetti da sclerosi multipla. Questo tipo di lesioni sono state caratterizzate in maniera piuttosto dettagliata dal punto di vista infiammatorio, in modo da determinare come non siano esclusivamente lesioni conseguenti a quelle che avvengono nella sostanza bianca – ovvero per degenerazione retrograda – ma come vi sia spesso un'inflammation primitiva che aggredisce la sostanza grigia corticale e la sostanza grigia profonda, determinando infiltrati infiammatori, e poi una demielinizzazione a livello corticale che, chiaramente, ha una rilevanza clinica e negli anni è stata via via dimostrata da diversi studi e da molti gruppi (1).



Lo sviluppo di sequenze perfezionate di risonanza magnetica

Il punto cruciale è che se dal punto di vista neuropatologico è tutto sommato relativamente semplice visualizzare questo tipo di lesioni (basta sapere bene dove cercare e come cercare), dal punto di vista delle neuroimmagini ciò è sempre stato ed è tuttora molto complicato perché la componente infiammatoria all'interno di queste lesioni è decisamente inferiore rispetto a quella che si trova nella lesioni della sostanza bianca. Quindi la maggior parte delle sequenze di risonanza magnetica è in difficoltà nel visualizzare le lesioni proprio perché le nostre sequenze vedono spesso molto bene l'inflammation. Ecco perché sono state messe a punto nel tempo diversi tipi di sequenze come la 'Double Inversion Recovery' (DIR) e di recente anche la 'Phase-Sensitive Inversion Recovery' (PSIR) e, comunque, esistono diverse tecnologie in grado di aiutarci a vedere un po' meglio il danno a carico della sostanza grigia, sempre ricordando che – anche con tecniche avanzate e sofisticate come si vede in uno studio di

Mainero et al. (2) in cui addirittura si usa una risonanza magnetica 7 Tesla per tentare di visualizzare meglio queste lesioni - è spesso molto difficile vedere tutto, tanto che sono usciti lavori importanti che definiscono come 'punta dell'iceberg' quello che, dal punto di vista delle neuroimmagini, noi possiamo visualizzare, anche se utilizziamo risonanze così avanzate.

La rilevanza clinica del danno corticale

D'altra parte non dobbiamo dimenticare che - con le risonanze che abbiamo a disposizione oggi - sia stato comunque registrato ripetutamente come il danno a carico della corteccia abbia una rilevanza clinica significativa, non solo perché correla piut-

tosto bene con la disabilità dei pazienti ma proprio perché integra l'impatto che può avere la patologia della sostanza bianca la quale, da sola, non è in grado di spiegare tutta la disabilità dei pazienti. Per esempio, alcune caratteristiche cliniche come i deficit cognitivi sono difficilmente spiegabili con il solo danno a carico della sostanza bianca e, in questo caso, la patologia corticale ha un suo impatto significativo (**Figura 1**): chiaramente il danno corticale non va a sostituire come ruolo il danno a carico della sostanza bianca, ma i due danni devono essere integrati e combinati per avere una migliore definizione dello stato clinico dei pazienti. In questi ultimi 10 anni è uscita un'enormità di studi realizzati da tantissimi gruppi che hanno illustrato come vi fosse una correlazione clinica molto forte tra il danno corticale e la disabilità dei pazienti.

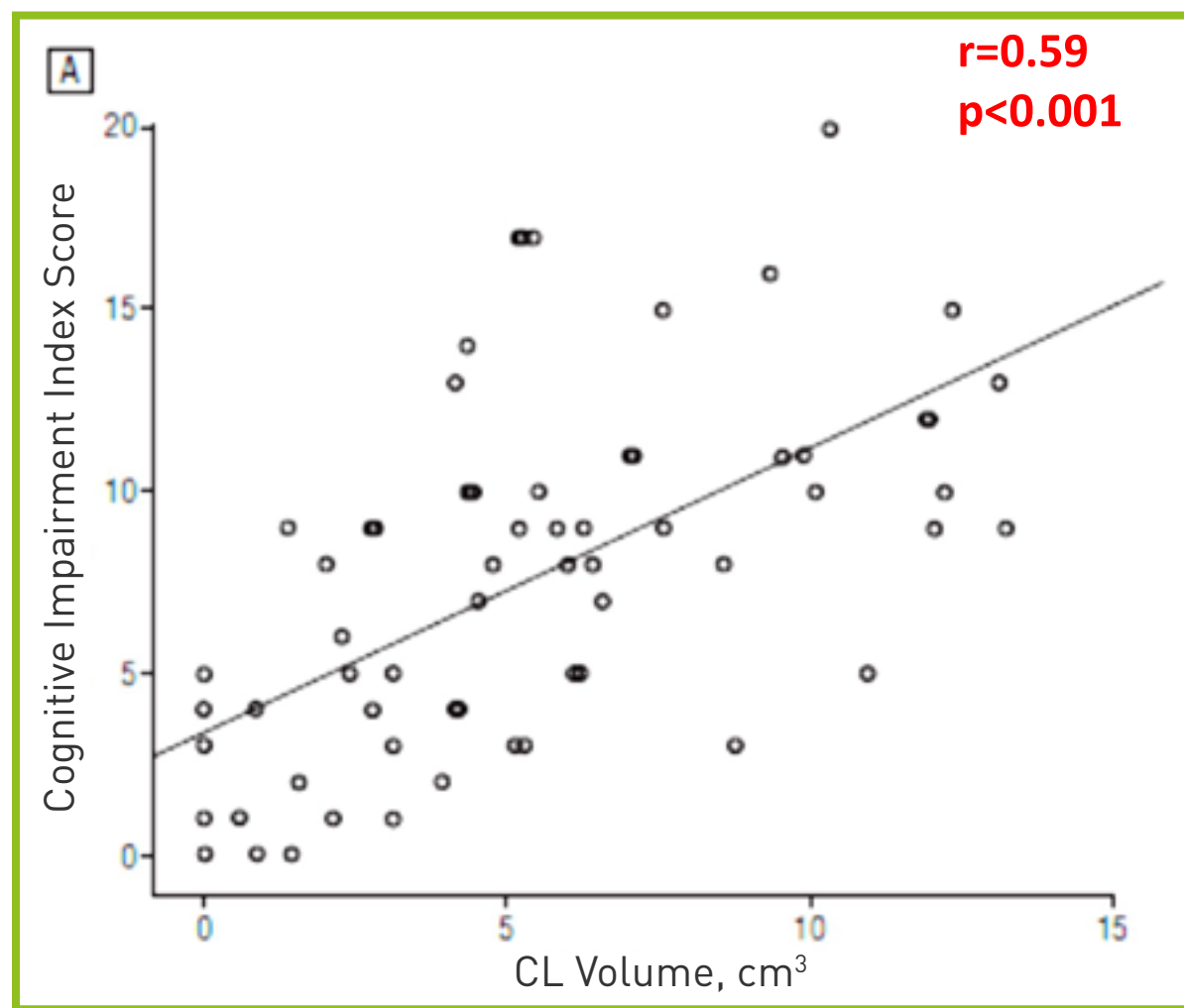


Figura 1 – Il grafico, che riporta sulle ascisse il volume delle lesioni corticali (CL) espresso in cm³ e, sulle ordinate, il punteggio del Cognitive Impairment Index (indice di decadimento cognitivo), evidenzia la correlazione lineare tra danno corticale e deficit cognitivi nella sclerosi multipla (da: Calabrese M, et al. Arch Neurol, 2009).

Recenti progressi: nuove conoscenze e tecniche più sofisticate di neuroimaging

Di recente sono usciti alcuni studi molto interessanti (3) che illustrano sostanzialmente che difficilmente una lesione corticale origina per contiguità da una lesione della sostanza bianca: quindi non si forma una lesione sottocorticale che poi si estende anche alla corteccia cerebrale ma generalmente sono lesioni che si formano primitivamente in corteccia cerebrale. Vi è una relazione almeno all'inizio tra la lesione corticale e l'eventuale sviluppo di atrofia ma i due cardini dello studio della sostanza grigia (quindi danno focale e danno diffuso) sono comunque per la maggior parte indipendenti.

Un aspetto che interessa molto anche noi che studiamo la lesione corticale è il ruolo delle B e T-cells nell'ambito della sclerosi multipla, perché è stata proposta una relazione tra i follicoli B meningei e lo sviluppo di lesioni corticali; quindi c'è una stretta relazione anche con gli studi neuropatologici. A tale proposito si possono ipotizzare metodi di studi per il futuro: è infatti chiaro che, siccome i follicoli meningei aggettano nel liquor, potrebbero essere cercati nel liquido cefalo-rachidiano quei marcatori

che possono essere avere una relazione con il danno corticale. Spero che a breve potremo proporvi dati al riguardo.

Ovviamente è sempre tra gli scopi di chi si occupa di neuroimaging sviluppare qualcosa di nuovo per cercare di vedere il più possibile ciò che ad oggi, in termini di danno corticale, non siamo in grado di vedere. Quindi stiamo studiando gruppi di pazienti con epilessia proprio per cercare di utilizzare tecniche più sofisticate come il NODDI (Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging). Uno studio attualmente 'in press' sul "Multi-

ple Sclerosis Journal" (4) indica che questo tipo di sequenza - che in realtà è una DTI (Diffusion Tensor Imaging) - può essere utilizzata in concomitanza con una DIR per vedere meglio quello che generalmente con la sola DIR non si riesce a vedere (**Figura 2**) e che con una DTI così sofisticata riusciamo invece a vedere meglio. Chiaramente nei pazienti tutti i marcatori di questa DTI vengono particolarmente alterati e ciò può essere un aiuto anche per il futuro. Speriamo di poterli mettere a punto in maniera più dettagliata.

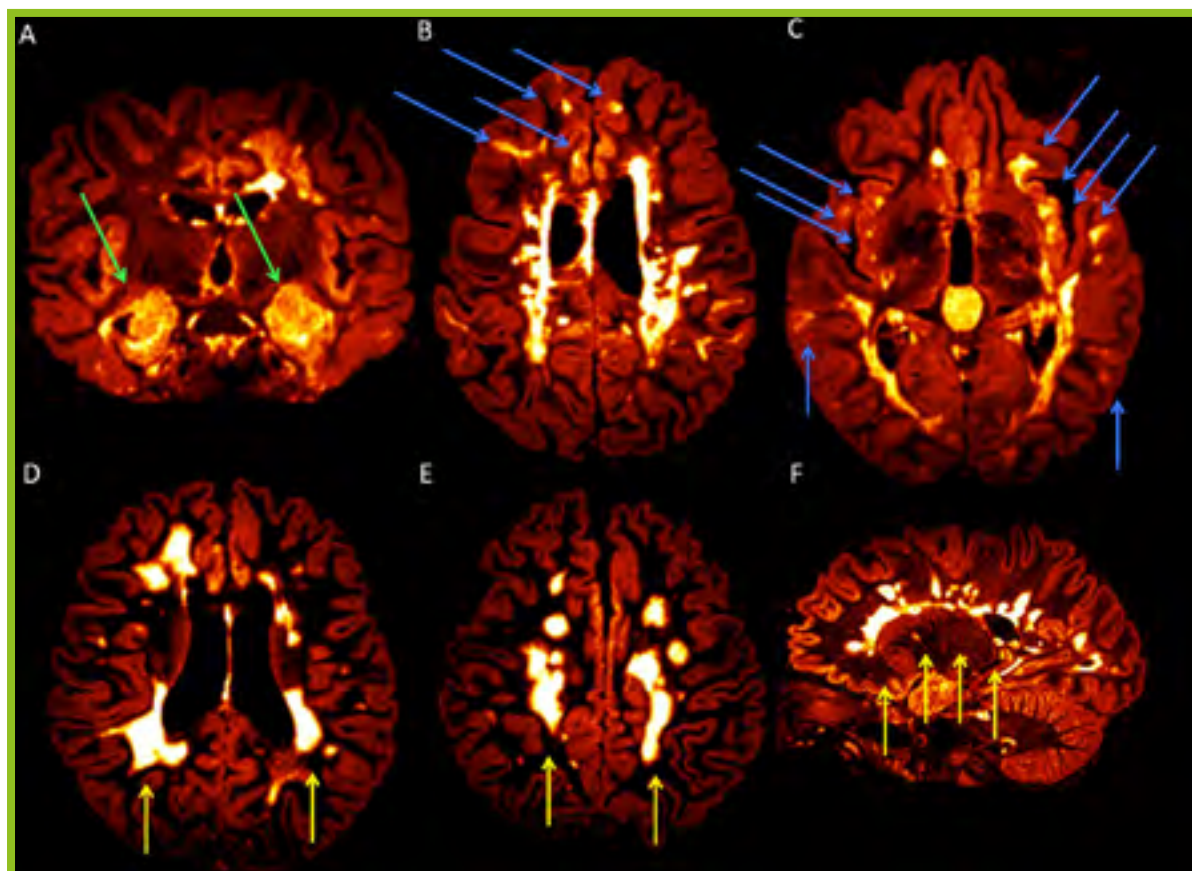


Figura 2 – Sequenza di risonanza magnetica NODDI, applicata in concomitanza con una DIR, che permette di evidenziare meglio lesioni non visibili con la sola DIR. In questo caso si nota chiaramente il danno soprattutto a livello dell'ippocampo (da Calabrese M, et al. Mult Scler, 2016 [in press]).

- Il continuo perfezionamento delle sequenze di acquisizione di risonanza magnetica per lo studio della sclerosi multipla è finalizzato a una migliore visione delle lesioni della sostanza grigia, caratterizzate da una minore componente infiammatoria rispetto alle lesioni della sostanza bianca e per questo motivo meno facilmente rilevabili.
- È dimostrata una correlazione forte delle lesioni corticali con i deficit cognitivi e con la disabilità dei pazienti, problematiche cliniche che non potrebbero essere completamente spiegate sulla base delle sole lesioni a carico della sostanza bianca.
- È stato chiarito che le lesioni della sostanza grigia corticale insorgono indipendentemente da quelle a carico della sostanza bianca, ovvero non hanno origine per degenerazione retrograda oppure per contiguità.



Imaging: lesioni spinali

In questo contributo è descritto in modo sintetico qual è l'utilizzo della risonanza magnetica per la caratterizzazione della patologia spinale nella sclerosi multipla in un contesto di diagnosi e di diagnosi differenziale e quale sia il suo ruolo predittivo, prognostico e nel monitoraggio della risposta della malattia nel tempo.

Le caratteristiche delle lesioni spinali nella sclerosi multipla

L'interessamento spinale nella sclerosi multipla è definito e descritto in una percentuale altissima di casi (fino al 90% delle casistiche autoptiche) e questo è particolarmente vero per le forme progressive di malattia che esordiscono con mielopatia nell'83% dei casi, nelle quali la compromissione midollare potrebbe giustificare un tasso di progressione più rapido e in cui la risonanza spinale è positiva nel 67% dei pazienti che hanno una risonanza encefalica negativa. Riguardo alle caratteristiche spinali nella sclerosi multipla, si tratta di lesioni ormai ben caratterizzate: di solito di piccole dimensioni, interessano meno di 2 segmenti del midollo spinale e non sono così frequentemente captanti il gadolinio (le casistiche di letteratura riportano un 17% di captazione rispetto ad altre patologie), di solito con un effetto sul midollo spinale di poco edema e un esito in atrofia, soprattutto in fase cronica. Queste lesioni interessano più frequentemente il midollo cervicale, i cordoni laterali posteriori e di solito risparmiano la grigia centrale. Se è più frequentemente interessato il midollo cervicale, anche il coinvolgimento del midollo toracico non è di poca importanza nella sclerosi multipla e un lavoro del 2004 (5) caratterizza molto bene le lesioni toraciche, dimostrando che sono più del 40% delle lesioni spinali e che sono meno frequentemente trattate di quelle cervicali. Va ancora specificato che, se è vero che è risparmiata la grigia cervicale, il danno della grigia nel midollo spinale così come a livello encefalico risulta essere particolarmente importante e un lavoro su dati autoptici dimostra come la demielinizzazione della grigia in tutto il midollo spinale è più importante e presente della demielinizzazione della bianca.



Figura 3 – Risonanza magnetica spinale con lesioni da sclerosi multipla (a sinistra acquisizione in T2, a destra in T1).

L'utilità della risonanza magnetica del midollo spinale in diagnostica differenziale

La risonanza del midollo spinale è utile in diagnosi differenziale perché aiuta a discriminare la sclerosi multipla dalle altre patologie (**Figura 3**); per esempio le lesioni del midollo spinale sono particolarmente elevate nell'invecchiamento e ciò è di particolare supporto per la diagnosi laddove abbiamo lesioni in risonanza magnetica encefalica che possono essere aspecifiche piuttosto che specifiche.

Questo è il motivo per cui si indaga dal 2005 con i criteri diagnostici di Polman (6): la risonanza del midollo spinale ha avuto un ruolo di importanza fondamentale nella definizione diagnostica all'inizio della malattia nelle cosiddette forme CIS (sindromi cliniche isolate) perché già allora la presenza di una lesione spinale captante il mezzo di contrasto era in grado di soddisfare 2 delle 4 condizioni previste per la diagnosi (**Tabella 1**). A questo

- 1 lesione captante il Gd (encefalica o midollare) o 9 T2 (encefaliche o midollari)
- 1 o più lesioni infratentoriali o midollari
- 1 o più lesioni juxtacorticali
- 3 o più lesioni periventricolari

Tabella 1 – Criteri diagnostici di Polman del 2005 relativi alla diagnosi di CIS nella risonanza magnetica spinale in base alla disseminazione spaziale delle lesioni. Per porre diagnosi è previsto che siano presenti almeno 3 delle condizioni elencate (da: Polman et al, Ann Neurol 2005).

va aggiunto il fatto che la sensibilità di questi criteri diminuiva dal 94% al 78% se si usava la sola indagine del liquor cervicale, escludendo quindi il tratto toracico e lombare.

I successivi criteri diagnostici del 2010 mantengono l'importanza della risonanza magnetica nella diagnosi delle CIS e, in particolare, vanno a sottolineare una differenziazione che ci può essere nella CIS che esordisce con un danno nel midollo spinale rispetto alle forme in cui il riscontro della lesione spinale risulta essere asintomatica. Più in dettaglio, secondo i criteri del 2010 le lesioni sintomatiche midollari non vanno contate sia nei criteri di disseminazione spaziale che in quelli di disseminazione temporale. Una proposta di revisione di questi criteri del 2016 (7), in relazione all'opinione di un panel di esperti, sottolineerebbe in realtà la possibilità che le lesioni sintomatiche e asintomatiche midollari abbiano lo stesso peso e che questa distinzione debba essere in futuro eliminata.

Tutto ciò impone e propone, però, problemi di diagnostica differenziale: occorre ricordare che i criteri della “no better explanation” devono essere sempre soddisfatti e ciò fa sì che queste forme che noi conosciamo come mielopatie di inizio vadano comunque sempre attentamente studiate. La risonanza spinale nelle CIS va fatta sempre all'esordio e su tutto il midollo spinale, sia per la diagnosi differenziale che per il soddisfacimento dei criteri di distribuzione spaziale.

Il ruolo predittivo e il ruolo prognostico delle lesioni spinali

La risonanza spinale ha sicuramente un ruolo predittivo nelle CIS, sia in quelle sintomatiche sia in quelle asintomatiche e, in particolare nelle CIS che esordiscono con un danno midollare non sintomatico, il fatto di avere una lesione spinale aumenta il rischio di conversione di 14 volte e riduce il tempo di conversione di un fattore 51 (**Figura 4**). Questo è vero anche più precocemente nelle cosiddette forme radiologiche isolate; in uno studio che le ha valutate dopo 5 anni, quelle che avvengono con coinvolgimento spinale all'esordio sono quelle che hanno un rischio 3 volte maggiore di conversione e se, per di più, questi pazienti sono maschi e hanno un'età inferiore a 37 anni il rischio aumen-

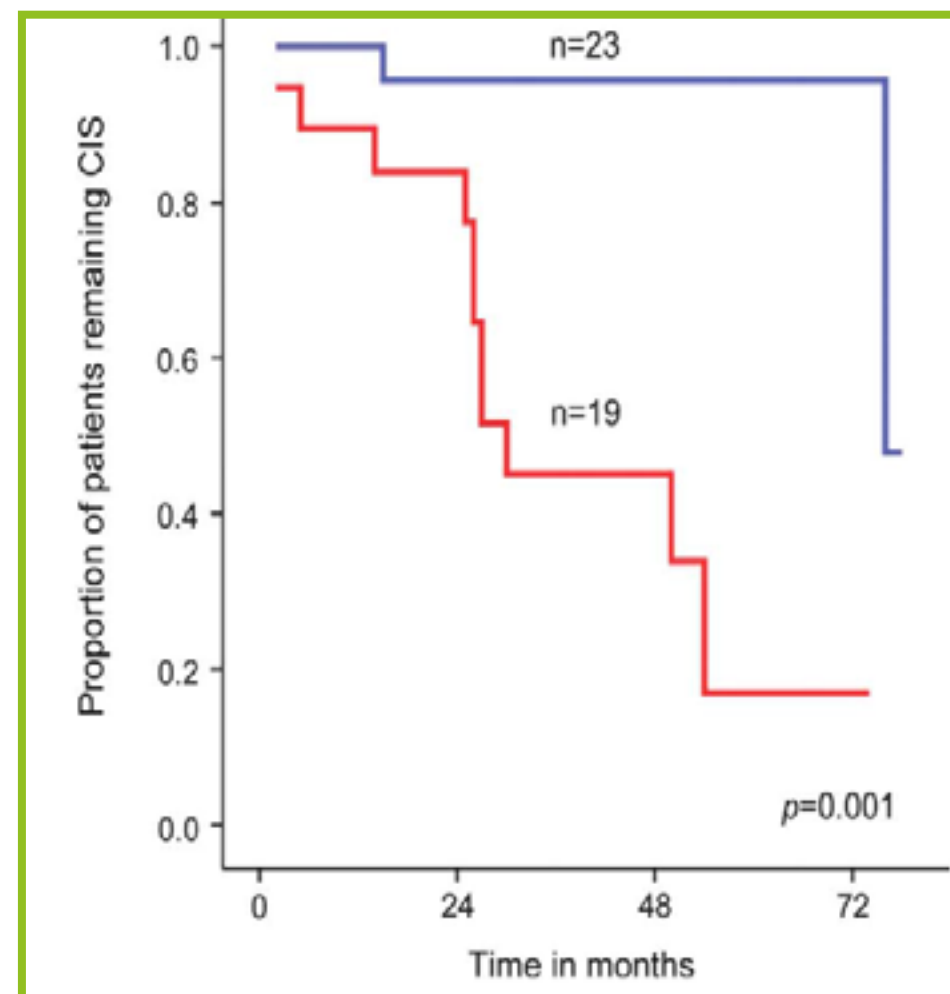


Figura 4 – Ruolo predittivo della risonanza spinale nella CIS. Il grafico riporta in blu pazienti senza lesioni spinali, in rosso pazienti con lesioni spinali. La presenza di queste ultime si associa a un più elevato rischio di conversione e a un più breve tempo alla conversione (da: Sombekke et al, Neurology 2013).

ta ulteriormente. Il ruolo prognostico delle CIS: nelle forme radiologicamente isolate con coinvolgimento del midollo spinale sono quelle, secondo un lavoro pubblicato molto di recente (8), che più frequentemente evolvono in forme progressive di malattia.

Sul ruolo prognostico ci sono comunque pochi lavori un po' datati, con scarse correlazioni in generale del carico regionale spinale con l'EDSS (Expanded Disability Status Scale); questo però può essere legato a nostre problematiche - ovvero alle metodiche che studiano il midollo spinale - in quanto, secondo un lavoro più recente del gruppo del San Raffaele, l'estensione delle lesioni spinali è differente nei diversi fenotipi di malattia e in particolare è maggiore nelle forme progressive. Quindi a livello delle lesioni del midollo spinale vanno probabilmente considerati anche altri parametri. Il parametro atrofia, ri-

spetto al numero delle lesioni, sicuramente correla meglio con la disabilità, così come è più frequentemente impattante sul fenotipo di malattia. Inoltre, nelle forme progressive di malattia considerate in modo isolato, è stato dimostrato che l'atrofia del midollo spinale correla molto bene sia con lo score EDSS che con il danno a livello piramidale.

L'uso della risonanza spinale nel monitoraggio dei pazienti

Riguardo all'uso della risonanza spinale nel monitoraggio dei pazienti e in particolare delle forme CIS, è stato pubblicato nel 2015 un consensus statement del MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS) in cui si sottolinea come la risonanza spinale ha un valore limitato per il follow-up dei pazienti con CIS e anche dei pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente. Questa affermazione trae le sue basi fondamentalmente da due osser-

v a -

B.E.M.S.[®]
Best Evidences in Multiple Sclerosis
2016

MILANO
5-6 maggio 2016

UniCredit Pavilion
Piazza Gae Aulenti

zioni, ovvero dal fatto che le lesioni asintomatiche del midollo spinale sono considerate essere molto poche e, dall'altra parte, che di solito una nuova lesione spinale si associa molto spesso alla comparsa di una nuova lesione encefalica.

Esistono altri lavori ma non sono recentissimi: risalgono infatti al 2003-2008, quando anche i criteri di diagnosi erano diversi, per cui probabilmente in questo senso va fatto ancora qualche passo avanti. Di fatto, nessun dato supporta ad oggi l'uso della risonanza magnetica nel predire la risposta al trattamento. Studi più recenti hanno però dimostrato che forse così non è. In un lavoro pubblicato molto di recente si dimostra che in 103 pazienti con decorso recidivante di malattia il 25,2% di essi aveva almeno una lesione spinale asintomatica a un follow-up di 17 mesi (9). Questi pazienti erano quelli che avevano una maggiore probabilità di avere recidive nei 17 mesi successivi e, ancora in parziale contrasto con quanto sancito anche del network MAGNIMS, il 9,8% di questi pazienti aveva nuove lesioni spinali ma non contemporaneamente nuove lesioni encefaliche.

Quindi, per concludere, probabilmente ci sono problematiche legate all'imaging spinale che hanno ridotto ad oggi il suo potenziale, soprattutto nel monitoraggio dei pazienti a lungo termine, e che vanno quindi ulteriormente affrontate. Queste problematiche riguardano le dimensioni dell'organo target, quindi la bassa risoluzione della risonanza magnetica e gli artefatti da movimento. Va in ultima analisi sicuramente tenuto in conto il ruolo che, negli anni futuri, potranno avere in questo senso le tecniche di imaging non convenzionale.



- L'interessamento spinale nella sclerosi multipla si ha in una percentuale altissima dei casi (fino al 90%) e soprattutto nelle forme progressive. Le lesioni coinvolgono soprattutto il midollo cervicale ma anche quello toracico.
- La risonanza spinale ha un ruolo fondamentale in diagnostica differenziale e come indagine predittiva (soprattutto nelle forme CIS), mentre finora è rimasto meno definito il suo valore sotto il profilo prognostico e del monitoraggio del trattamento, anche se in questi ultimi due ambiti si stanno registrando importanti evoluzioni in tempi recentissimi.
- Esistono problematiche tecniche che hanno finora limitato il potenziale dell'imaging spinale, legate alle dimensioni dell'organo target ovvero la bassa risoluzione della risonanza magnetica e gli artefatti da movimento.

Bibliografia essenziale

- 1] Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2011;365(23):2188-97.
- 2] Mainiero C, Benner T, Radding A, et al. In vivo imaging of cortical pathology in multiple sclerosis using ultra-high field MRI. *Neurology*, 2009;73(12):941-8.
- 3] Sethi V, Yousry T, Muhlert N, et al. A longitudinal study of cortical grey matter lesion subtypes in relapse-onset multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015 Aug 13. [Epub ahead of print]
- 4] Calabrese M, Castellaro M, Bertoldo A, et al. Epilepsy in multiple sclerosis: the role of temporal lobe damage. *Mult Scler*, 2016 [in press].
- 5] Bot JC, Barkhof F, Polman CH, et al. Spinal cord abnormalities in recently diagnosed MS patients: added value of spinal MRI examination. *Neurology*, 2004;62(2):226-33.
- 6] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 2005;58(6):840-6.
- 7] Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*, 2016;15(3):292-303.
- 8] Kantarci OH, Lebrun C, Siva A, et al. Primary Progressive Multiple Sclerosis Evolving From Radiologically Isolated Syndrome. *Ann Neurol*, 2016;79(2):288-94.
- 9] Zecca C, Disanto G, Sormani MP, et al. Relevance of asymptomatic spinal MRI lesions in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016; 22(6):782-91.

RISVOLTI SUL COGNITIVO: LA RICERCA E LA REAL-LIFE

Relatori

Dr.ssa Flavia Mattioli, Responsabile SSVD Neuropsicologia clinica e riabilitativa, AO ospedali civili di Brescia

Dott. Emilio Portaccio, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Firenze

Quando si considera l'aspetto cognitivo della sclerosi multipla nella real life, occorre tenere in considerazione due elementi: l'utilizzo delle valutazioni neuropsicologiche nella pratica clinica e la possibilità di tradurre i risultati degli studi clinici nella vita di tutti i giorni.

Valutazioni neuropsicologiche nella pratica clinica

Nella sclerosi multipla, le funzioni cognitive più colpite sono la memoria, la velocità di processazione delle informazioni, il problem solving e le capacità visuo-spaziali, con un relativo risparmio (almeno nel soggetto adulto) di alcune funzioni quali il linguaggio e lo spam affettivo (**Figura 1**).⁽¹⁾

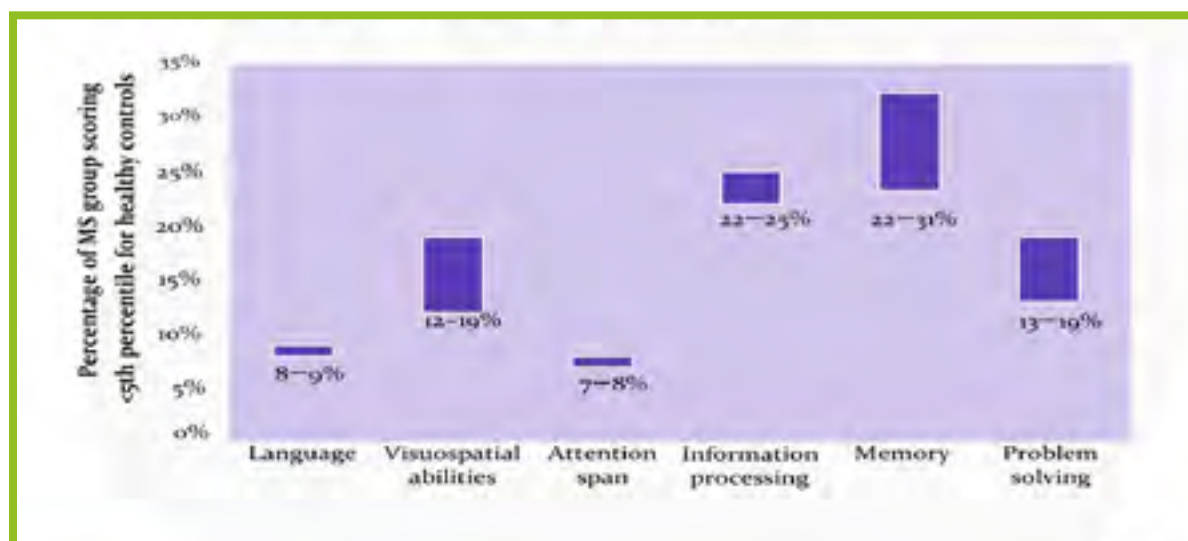


Figura 1. Disfunzioni cognitive nella sclerosi multipla (1)



Dr.ssa Flavia Mattioli

GUARDA L'INTERVISTA

Uno strumento che viene utilizzato nella pratica clinica per la valutazione dell'indice cognitivo nei pazienti con sclerosi multipla deve possedere alcuni requisiti fondamentali, come la validità, l'affidabilità e la sensibilità, ma soprattutto deve essere pratico, cioè disponibile nel linguaggio nativo del paziente, somministrato da personale specializzato adeguatamente istruito, con competenze professionali specifiche, svolto in un tempo e con mezzi adeguati e adatto anche a pazienti con disabilità avanzate.

- Lo strumento più diffuso per la valutazione dell'indice cognitivo è la batteria di Rao (**Brief Repeatable Neuropsychological Battery o BRB**), composto da test sull'attenzione complessa, sulla velocità di pro-



cessazione dell'informazione e test di apprendimento verbale e isospaziale e un test di fluenza verbale su stimolo semantico. Questo test ha una buona sensibilità (68 – 71%) e specificità (85 – 94%), ma richiede una durata di circa 45 minuti (può avere difficoltà di applicazione nella pratica clinica quotidiana), ed è dotato di 2 versioni alternative per le valutazioni longitudinali. Uno dei limiti di questo test è la mancanza di alcuni aspetti psicomotori, tra cui le abilità isospaziali e le funzioni esecutive.

- Una batteria più ampia è la **MACFIMS (Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis)**, che è più completa della BRB (consente di valutare anche la processazione spaziale e la funzione esecutiva) ma presenta alcuni limiti pratici al suo impiego, soprattutto la durata di compilazione (1,5 ore).⁽²⁾ La **Figura 2** mostra le differenze tra la batteria BRB e la batteria MACFIMS.
- Per ovviare ai problemi riscontrati con le due precedenti batterie, una Consensus di Esperti ha sviluppato recentemente la scala **BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis)**. Questa batteria delinea valuta il profilo del deficit cognitivo nella sclerosi multipla, con l'aggiunta del SYMBOL digit modality test (SDMT, test di velocità di processazione dell'informazione), di un test di apprendimento verbale (CVLT-II: California Verbal Learning test, 2nd edition)

Domain	Rao Battery	MACFIMS
Attention/Processing Speed	SDMT	SDMT
Attention/Processing Speed	PASAT	PASAT
Verbal Memory	SRT	CVLT-II
Visual/Spatial Memory	10/36 SRT	BVMT-R
Language	COWAT	COWAT
Spatial Processing		JLO
Executive Function		D-KEFS Sorting

Figura 2. Confronto tra la batteria BRB e la batteria MACFIMS



e di un test di memoria visuospatiale (BVMT-R: Brief Visuospatial memory Test-Revised).(3) Questo test è stato validato nella pratica clinica, anche dal gruppo italiano di Goretti, che ha confermato su 273 soggetti sani la buona affidabilità del test-retest, che permette di facilitare l'uso di questa batteria nella pratica clinica, anche per valutazioni longitudinali del paziente.(4) Sono disponibili versioni del test in più lingue, tra cui l'italiano; il vantaggio maggiore è la rapidità di esecuzione (15 minuti). Il BICAMS deve essere utilizzato come strumento di screening: in presenza di alterazioni cognitive, è necessario valutare in maniera più complessa e approfondita il paziente con sclerosi multipla, allo scopo di personalizzare il trattamento.

Generalizzazione dei risultati degli studi clinici

A questo punto sorge spontanea una domanda: cosa vogliamo trattare nella sclerosi multipla?(5) La malattia in sé è un processo patologico complesso, che coinvolge spesso la componente fisica dell'organismo (deviazioni dalla biologia normale) e che è possibile valutare in maniera obiettiva. Il vissuto soggettivo di un paziente con sclerosi multipla è invece a un livello emozionale. Questo si traduce anche nella capacità/possibilità di misurare i sintomi e gli effetti delle terapie somministrate e nella

performance del paziente. A questo riguardo, si parla di validità ecologica, cioè quanto i test cognitivi utilizzati nella pratica clinica sono in grado di misurare realmente la performance quotidiana del soggetto. Esistono due approcci di validità ecologica: "verisimilitude" (utilizzo di strumenti che rispecchino nel modo più fedele possibile la performance del soggetto) e "veridicality" (relazione tra la misurazione eseguita e la performance del soggetto).(6) Sono disponibili pochi studi sulla validità ecologica nella sclerosi multipla, che mostrano come l'utilizzo di strumenti di "verisimilitude" è effettivamente correlato alla performance del soggetto con sclerosi multipla.(7)

Infine, è importante considerare anche la funzione cognitivo sociale (intesa come riconoscimento delle emozioni e teoria del mind insight), riconosciuta come dominio cognitivo proprio dall'ultima revisione della DSM-5(8), del soggetto con sclerosi multipla. I principali domini della funzione cognitivo sociale sono la teoria della mente, la percezione sociale, il comportamento sociale e l'empatia emozionale.(9)

La ricerca sui disturbi cognitivi

I disturbi cognitivi interessano una percentuale significativa di pazienti con sclerosi multipla (prevalenza pari al 43 – 70%) e



“Buona parte dei pazienti con sclerosi multipla presenta disturbi di memoria, di attenzione e delle cosiddette funzioni esecutive, ha spiegato la Dr.ssa **Flavia Mattioli**, Responsabile della SSVD di Neuropsicologia dell'Azienda Ospedaliera Spedali Civili di Brescia. “Questi disturbi impattano fortemente sulla qualità di vita dei pazienti, sulla capacità di mantenere l'attività lavorativa e di gestire la famiglia. Questi disturbi sono già presenti nelle fasi iniziali della malattia, evolvono nel tempo e possono progredire in modo indipendente dalla progressione del deficit motorio”.

“Per quanto riguarda le cause, ha spiegato Mattioli, molti studi hanno correlato la tipologia del deficit cognitivo con il tipo di danno a livello cerebrale, che viene misurato con la risonanza magnetica. Sicuramente i disturbi di memoria e attenzione correlano con il carico del danno della sostanza bianca, ma si è visto che correlano anche con il danno della sostanza grigia (tanto è peggiore la funzione cognitiva, tanto maggiori sono le lesioni corticali e il loro volume totale). In particolare, è stata osservata una forte associazione con l'atrofia della sostanza grigia (tanto più progredisce l'atrofia, tanto peggiori sono i disturbi cognitivi)”.

sono spesso di entità lieve.(10) Vengono valutati con i test prima descritti, che dovrebbero essere inseriti nel percorso di monitoraggio della disabilità e della progressione della malattia. Il deficit, presente in tutti gli stadi di malattia, è caratterizzato soprattutto da disturbi dell'attenzione, delle funzioni esecutive e della memoria, ha un impatto significativo sulla qualità di vita (alto tasso di disoccupazione/sottoccupazione, compromissione di diverse attività come guidare e fare la spesa). Inoltre è correlato ad una sofferenza della corteccia cerebrale e alla presenza di atrofia, come dimostrato da numerosi studi eseguiti con l'ausilio della risonanza magnetica.(11) Inoltre, è stato dimostrato che l'atrofia cerebrale ha un valore predittivo sulla progressione del deficit cognitivo.(12)

A livello funzionale, esistono meccanismi compensatori. Secondo gli studi di Penner e Collaboratori, i soggetti con lieve deficit neuropsicologico presentano una maggiore attivazione delle aree corticali interessate, mentre i pazienti con un deficit cognitivo più grave mostrano un'attivazione minore delle aree corticali.(13) Inoltre, esiste una correlazione diretta tra l'aumento dell'attivazione di queste aree e il grado di deficit cognitivo, evidenziando che la mancanza di efficienza di meccanismi neurali è causata dalla progressione della patologia: i soggetti con maggiore deficit cognitivo hanno una minore attivazione delle

Less cognitive impairment:
compensatory hyperactivation

More cognitive important:
hypoactivation

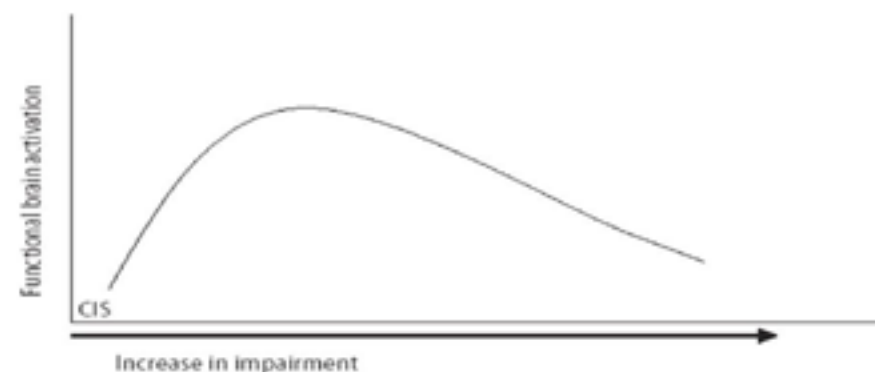


Figura 3. Illustrazione schematica della correlazione tra evoluzione dell'alterazione cognitiva e l'aumento dell'attivazione funzionale dell'encefalo

“Studiando la funzione cerebrale con tecniche di risonanza magnetica funzionale, che misurano il livello di attivazione di particolari aree cerebrali o connessioni corticali, si è visto che soggetti poco compromessi dal punto di vista cognitivo presentano una maggiore attivazione delle aree deputate alla funzione deficitaria, rispetto ai soggetti sani. Questo meccanismo di iperattivazione compensatorio, viene meno progressivamente. Infatti, i pazienti che hanno un maggior deficit hanno una minore attivazione funzionale” ha spiegato **Mattioli**.

aree cerebrali, mentre nelle fasi iniziali è presente un'attività compensatoria (**Figura 3**).

Analizzando atrofia corticale, danno della sostanza bianca e quantità di riserva cognitiva (quoziente intellettivo, maggiori interessi, capacità di socializzazione), è stato dimostrato che una maggiore riserva cognitiva è correlata ad una minore attivazione corticale, come osservato anche in altre patologie (es. ictus). Gli studi longitudinali di Loitfelder, eseguiti con risonanza strutturale e funzionale correlata alla performance misurata con il PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test), mostrano che i pazienti con performance peggiore aumentano l'attivazione funzionale delle aree corticali. Gli Autori concludono che l'aumento dell'attivazione al basale nei pazienti con sclerosi multipla può essere considerata in gran parte adattativa (14)

Molte evidenze di letteratura suggeriscono che ridotte attivazioni corticali sono correlate con migliori performance cognitive e maggiore riserva cognitiva. Tuttavia, in pazienti con deficit cognitivo consistente sono presenti ipoattivazioni corticali, mentre se il deficit è lieve si osservano iperattivazioni compensatorie. Il reale significato clinico dell'aumento dell'attivazione corticale indotto da training cognitivi deve essere ulteriormente approfondito, perché potrebbe rappresentare una risposta temporanea al trattamento. Secondo Mattioli, “ad oggi è in corso un grande dibattito per cercare di capire quale sia il reale significato di queste iperattivazioni o ipoattivazioni, perché secondo alcuni non sempre sono favorevoli ma talvolta sono maladattive

“Quanto più si stabilizza l'attività di malattia, tanto è minore la progressione del deficit cognitivo”, ha spiegato **Mattioli**. “Purtroppo, questo deficit non viene mai misurato del tutto nei trial clinici che valutano l'efficacia dei farmaci. Questo è uno sforzo comune che si sta facendo da più parti per cercare di introdurre nelle misure di outcome dell'efficacia di un farmaco, anche misure di funzionamento cognitivo. Si è visto che gli esercizi di riabilitazione neuropsicologica sono estremamente efficaci e lo si è visto attraverso studi randomizzati in cui esercizi specifici che trattavano i deficit di attenzione o memoria miglioravano in maniera persistente le funzioni cognitive deficitarie, la qualità di vita e la depressione”.

e rappresentano una risposta aberrante”. Sono pertanto necessari studi longitudinali su pazienti riabilitati e non riabilitati per comprendere meglio il significato dell’attivazione cerebrale.(15)

È possibile trattare con training cognitivi in maniera efficace e persistente nel tempo (fino a 2 anni di follow-up) l’attenzione, le funzioni esecutive e la memoria. Le indagini radiologiche hanno mostrato che questi training cognitivi aumentano la funzione cerebrale, in termini di attivazione delle regioni corticali interessate.(16) È stato osservato anche un aumento dell’interconnessione tra le aree che fanno parte del network stimolato, ipotizzando che la maggiore connettività al termine del trattamento abbia un valore predittivo della persistenza del trattamento.



- I disturbi cognitivi interessano una percentuale significativa di pazienti con sclerosi multipla e dovrebbero essere valutati durante il monitoraggio della disabilità e della progressione della malattia

- Nella sclerosi multipla, le funzioni cognitive più colpite sono la memoria, la velocità di processazione delle informazioni, il problem solving
- Sono disponibili alcuni test che possono essere utilizzati nella pratica clinica per valutare i deficit cognitivi nella sclerosi multipla: la batteria di Rao (BRB), il test MAC-FIMS e la scala BICAMS
- Ridotte attivazione corticali sono correlate con migliori performance cognitive e maggiore riserva cognitiva. Tuttavia, in pazienti con deficit cognitivo consistente sono presenti ipoattivazioni corticali

Bibliografia

- 1) Rao SM et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May;41(5):685-91
- 2) Benedict RH et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002 Aug;16(3):381-97
- 3) Langdon DW et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012 Jun;18(6):891-8.
- 4) Goretti B et al. The Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS): normative values with gender, age and education corrections in the Italian population. *BMC Neurol*. 2014 Sep 10;14:171
- 5) Boyd KM. Disease, illness, sickness, health, healing and wholeness: exploring some elusive concepts. *Med Humanit*. 2000 Jun;26(1):9-17.
- 6) Spooner DM et al. Ecological validity in neuropsychological assessment: a case for greater consideration in research with neurologically intact populations. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006 May;21(4):327-37
- 7) Higginson CI et al. The ecological validity of clinical tests of memory and attention in multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000 Apr;15(3):185-204
- 8) Sachdev PS et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov;10(11):634-42
- 9) Henry JD et al. Clinical assessment of social cognitive function in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2016 Jan;12(1):28-39.
- 10) Chiaravalloti ND et al. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 Dec;7(12):1139-51
- 11) Calabrese M et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Sep;66(9):1144-50.
- 12) Amato MP et al. Association of neocortical volume changes with cognitive deterioration in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2007 Aug;64(8):1157-61
- 13) Penner IK et al. Analysis of impairment related functional architecture in MS patients during performance of different attention tasks. *J Neurol*. 2003 Apr;250(4):461-72
- 14) Loitfelder M et al. Brain activity changes in cognitive networks in relapsing-remitting multiple sclerosis - insights from a longitudinal fMRI study. *PLoS One*. 2014 Apr 9;9(4):e93715.
- 15) Enzinger C et al. Longitudinal fMRI studies: Exploring brain plasticity and repair in MS. *Mult Scler*. 2016 Mar;22(3):269-78
- 16) Filippi M et al. New magnetic resonance imaging biomarkers for the diagnosis of multiple sclerosis. *Expert Opin Med Diagn*. 2012 Mar;6(2):109-20

EARLY TREATMENT: IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE E IL PUNTO DI VISTA DEL CLINICO

Moderatore

Dott. Vittorio Martinelli, Responsabile Unità di Neurologia e Centro Sclerosi Multipla, Ospedale San Raffaele di Milano

Relatori

Dr.ssa Raffaella Cerqua, Clinica neurologica, AOU Ospedali Riuniti, Ancona

Dr.ssa Viviana Nociti, Divisione di Neurologia, Policlinico Agostino Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il punto di vista del medico

La sclerosi multipla è una malattia estremamente complessa caratterizzata da una fase iniziale, in cui l'elemento dominante è l'infiammazione, e da una fase tardiva, in cui sono presenti

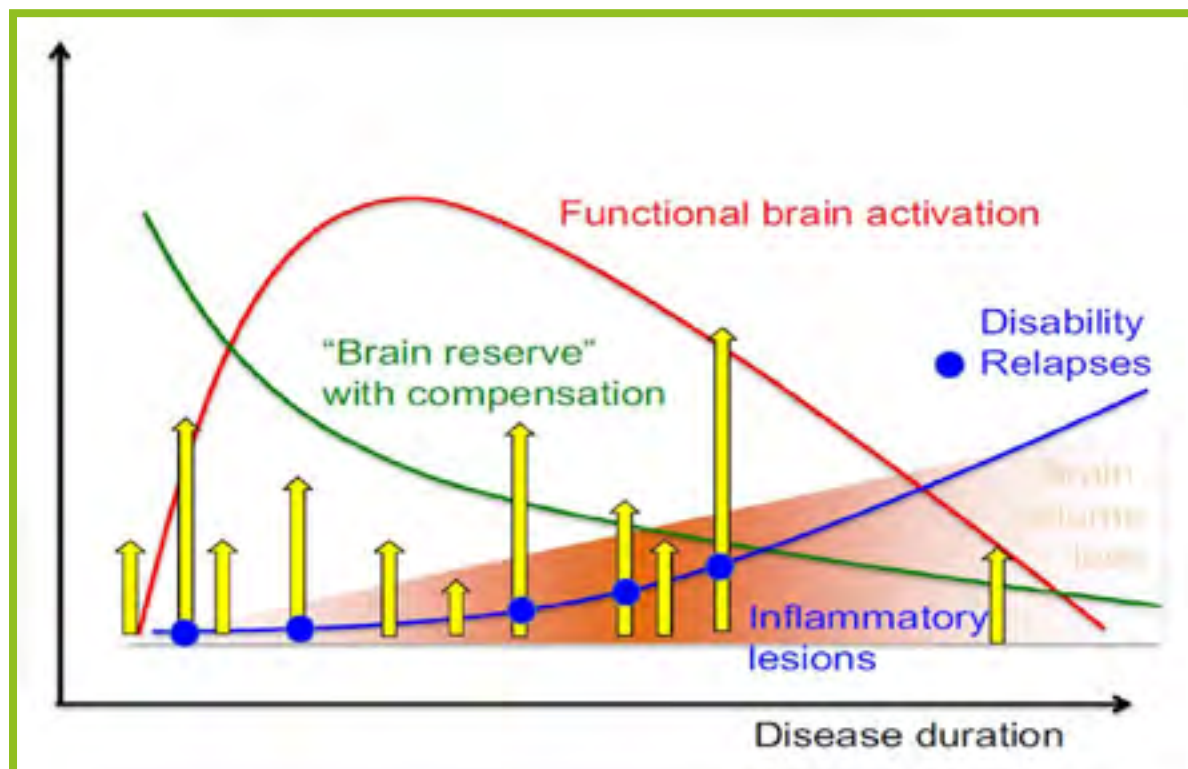


Figura 1. Andamento temporale delle diverse componenti della sclerosi multipla



GUARDA L'INTERVISTA

degenerazione e danni assonali. I danni strutturali sono però correlati all'infiammazione e possono già essere presenti nelle fasi iniziali della malattia, anche se spesso vengono mascherati e compensati dalla riserva cerebrale, cioè la capacità dell'encefalo di adattarsi al danno (**Figura 1**). La "finestra terapeutica" su cui agire prima della fase degenerativa è diversa tra i singoli pazienti e dipende dalle caratteristiche biologiche del paziente.

Negli ultimi anni, sono stati fatti enormi progressi sia in termini diagnostici (con l'introduzione dei diversi criteri diagnostici e classificativi), per cui attualmente è possibile diagnosticare la malattia nelle fasi più precoci, che terapeutici, grazie all'introduzione nella pratica clinica di nuove molecole



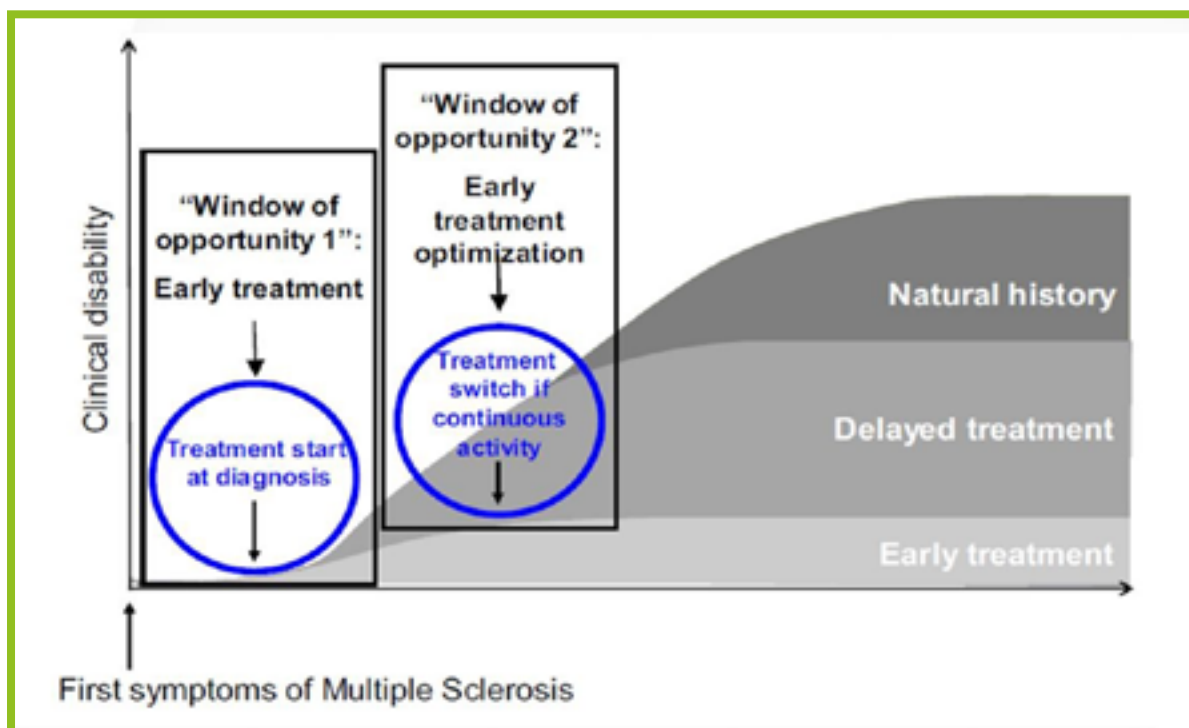


Figura 2. Finestre terapeutiche nella sclerosi multipla: trattamento precoce e ottimizzazione precoce del trattamento

“‘Early’ significa precoce, il prima possibile, ovvero al momento della diagnosi”, ha spiegato la Dr.ssa **Viviana Nociti** della UOC di Neurologia, Policlinico Gemelli Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma. “Questo perché si è visto che la sclerosi multipla è caratterizzata da due fasi di malattia, una fase iniziale in cui predomina l’infiammazione e una successiva in cui predomina il danno neurodegenerativo. I farmaci che abbiamo a disposizione sono molto attivi sull’infiammazione e quindi prima agiamo e meglio è”.

(soprattutto nell’ultimo decennio). Anche gli obiettivi del trattamento si sono modificati nel tempo: all’inizio degli anni ‘90, l’obiettivo era il rallentamento della progressione della sclerosi multipla e la riduzione di frequenza delle recidive, mentre nei primi anni 2000, con l’introduzione dei primi anticorpi monoclonali, il concetto chiave era la libertà dall’attività di malattia; attualmente l’obiettivo è il miglioramento funzionale sostenuto della disabilità e/o la non evidenza di malattia.

Poiché la “finestra terapeutica” è ristretta, il medico deve intervenire nelle prime fasi della malattia (cioè al momento della diagnosi) in cui prevale la componente infiammatoria, che rappresenta anche il target farmacologico. Una seconda opportunità è quella dell’ottimizzazione del trattamento, modificando opportunamente la terapia sulla base dei risultati clinici, dell’aderenza e della tollerabilità (**Figura 2**).

Sono disponibili numerosi studi clinici che hanno dimostrato l’efficacia del trattamento precoce nella sclerosi multipla. La metanalisi di Freedman del 2014 ha analizzato i principali studi di fase III eseguiti in fase precoce con disease-modifying drugs (DMD) sulle CIS (clinically isolated syndrome): interferon beta (studi ETOMS, CHAMPS, BENEFIT e REFLEX) e glatiramer acetato (studio PreCISe). I risultati di questa analisi dimostrano la validità clinica del trattamento precoce con interferone beta e glatiramer acetato: infatti, il rischio di conversione a sclerosi multipla clinicamente definita nel gruppo trattato con il placebo è compreso tra il 38 ed il 45%, mentre nei soggetti trattati con i farmaci attivi il rischio diminuisce in maniera significativa. I dati del follow-up a termine di questi studi confermano la validità clinica del trattamento precoce, evidenziano che l’uso precoce dei DMD nei pazienti ad alto rischio di conversione alla forma conclamata di sclerosi multipla è una strategia valida da considerare.⁽¹⁾ Anche studi osservazionali di real life confermano questa tendenza. Lo studio eseguito dal gruppo di Trojano su oltre 2500 pazienti, della durata di 7 anni, ha confrontato soggetti trattati precocemente e soggetti trattati tardivamente con

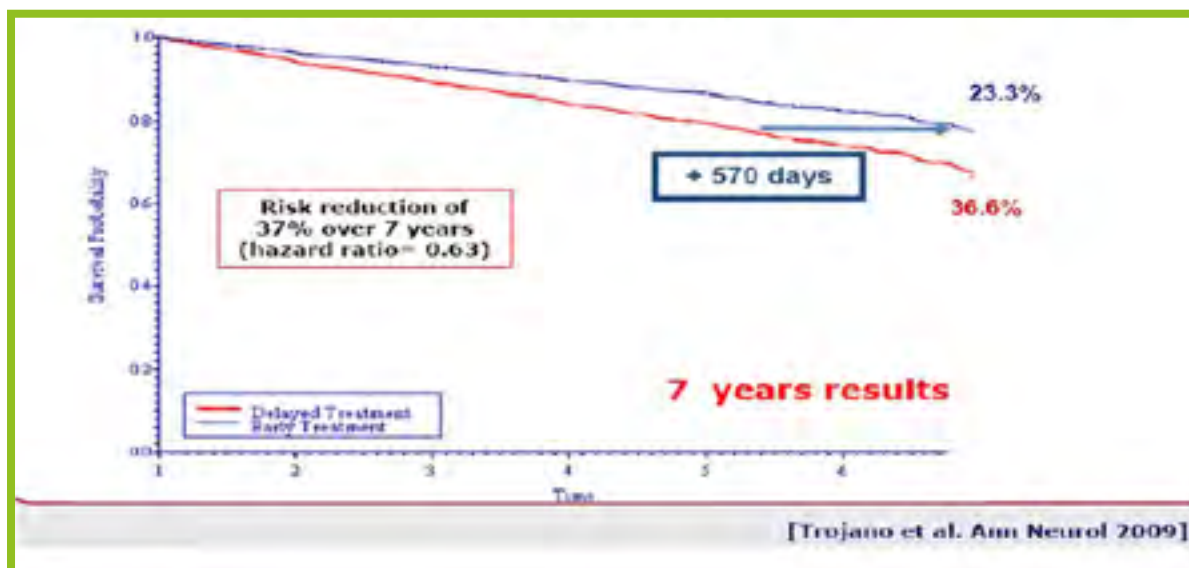


Figura 3. Curve di sopravvivenza dall'inizio della terapia con interferone beta al raggiungimento del punteggio EDSS 4 nella RRMS con trattamento precoce o tardivo [2]

interferone beta. I risultati hanno evidenziato che il trattamento precoce permette di ottenere una riduzione del rischio di progressione di malattia (1 punto EDSS) di circa il 40% a 7 anni (**Figura 3**). Infatti, il trattamento precoce ha ridotto significativamente il rischio di progressione del punteggio EDSS (HR = 0,63; IC95% = 0,48-0,85; $p < 0.002$), e la quota di pazienti con EDSS 4,0 dopo 7 anni (HR = 0,56; IC95% = 0,36-0,90; $p = 0.015$). Inoltre è stato dimostrato che il cut off temporale determinante per il trattamento è 1 anno dalla diagnosi di malattia.[2]

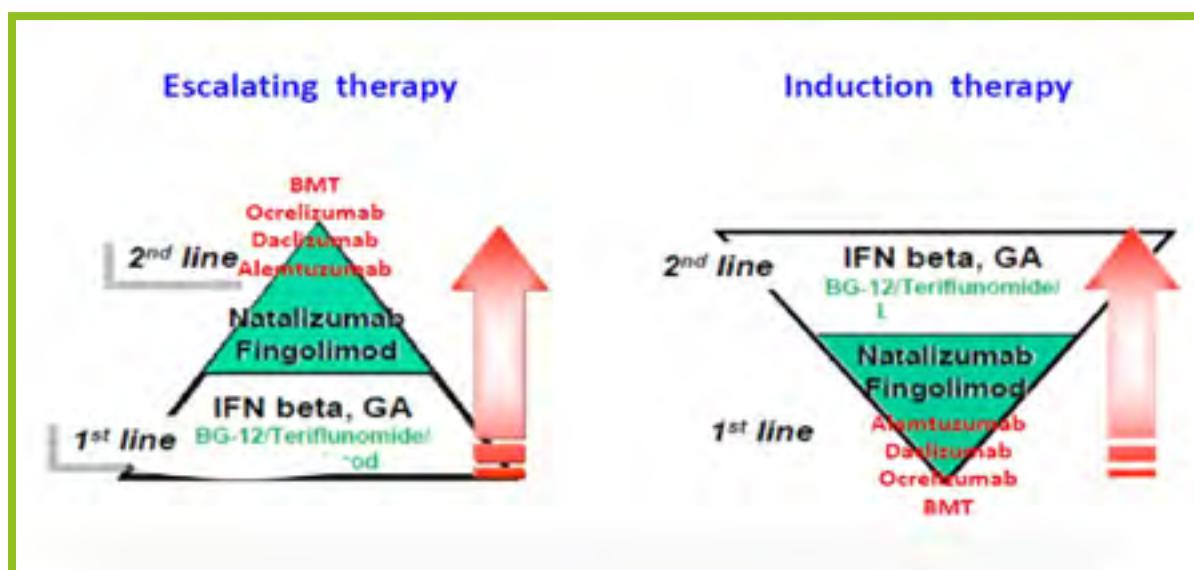


Figura 4. Strategie di trattamento della sclerosi multipla

Attualmente sono disponibili numerosi farmaci attivi per la sclerosi multipla, che devono essere scelti in base ai fattori prognostici del paziente e utilizzati secondo due modalità: terapia escalation o terapia di induzione (**Figura 4**). Come afferma Zwi-
bel nel suo editoriale, “nella sclerosi multipla quello che viene perso non può essere più recuperato”.[3]

Il punto di vista del paziente

La sclerosi multipla colpisce i pazienti in un momento molto delicato dell'esistenza, in cui viene programmata la vita familiare e lavorativa. La comunicazione della diagnosi è un momento stressante, difficile e complesso a causa della cattiva percezione della malattia e per l'incertezza legata all'evoluzione della malattia e alla risposta al trattamento. I nuovi criteri diagnostici, associati al miglioramento delle tecniche diagnostiche strumentali (soprattutto la risonanza magnetica) permettono di diagnosticare la sclerosi multipla in fasi sempre più preco-

“Iniziare precocemente il trattamento significa somministrare la terapia anche in assenza di sintomi”, ha spiegato **Nociti** “A seconda dei fattori prognostici si inizia il trattamento con una determinata strategia terapeutica. I fattori prognostici sono l'età, il sesso, il carico lesionale alla risonanza magnetica, il numero di ricadute e quindi l'attività clinica di malattia. Oggi si parla di terapia graduale o terapia di induzione, a seconda dei fattori prognostici si decide se utilizzare l'uno o l'altro approccio”.

ci. Parallelamente, sono disponibili diversi nuovi farmaci attivi e approvati per il trattamento precoce della malattia.

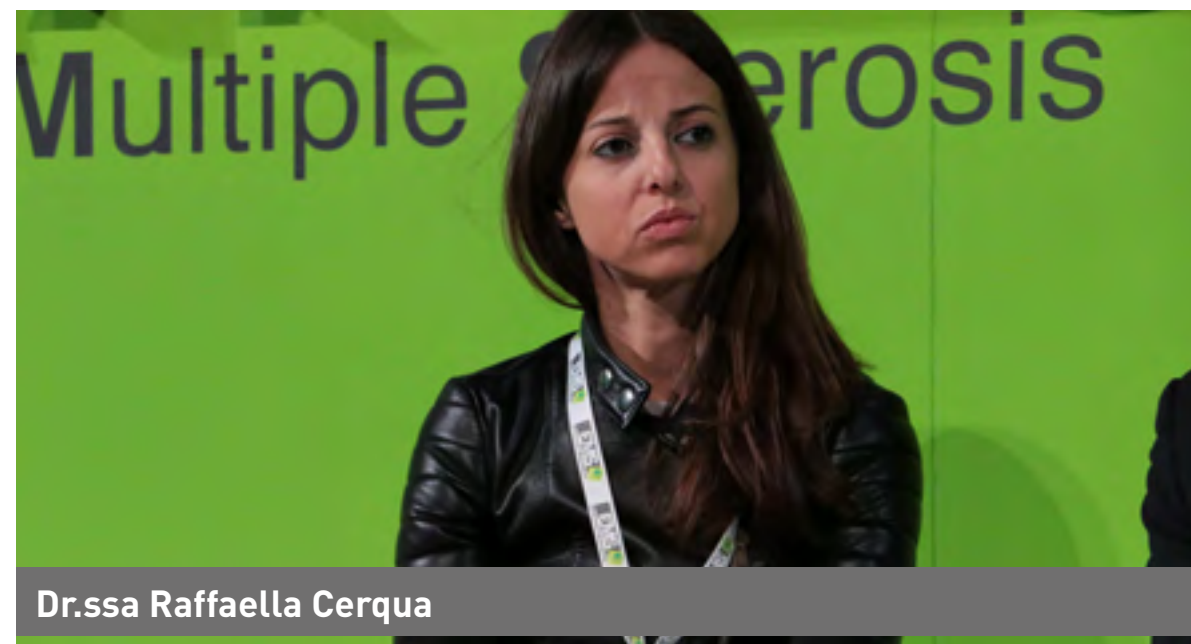
Pertanto, diagnosi di malattia e inizio di un trattamento a lungo termine coincidono sempre più spesso. In questo contesto, però,

“

“La terapia si imposta il prima possibile, al momento della diagnosi, in base alla valutazione di una serie di parametri clinici e di neuroradiologia, ha spiegato la Dr.ssa **Raffaella Cerqua**, Neurologa dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona. “La sfida principale oggi è cercare di dare al paziente informazioni corrette dal punto di vista scientifico, poiché una buona percentuale di malati arriva in ambulatorio con una serie di conoscenze non sempre esatte.

“L'approccio giusto è proporre al paziente la terapia che il medico ritiene migliore. Il trattamento va però adattato allo stile di vita, alle comorbidità e a una serie di altri fattori. Per questo motivo è necessario tenere in considerazione anche il parere del paziente, per decidere insieme il trattamento migliore con cui iniziare la terapia. Una cosa fondamentale è non tralasciare di riferire al malato i rischi legati al trattamento, perché il paziente deve potersi fidare del proprio medico”, ha spiegato Cerqua.

”



GUARDA L'INTERVISTA

esiste il rischio che i pazienti inizino il trattamento prima di sviluppare un rapporto di fiducia con il proprio medico curante e in un momento in cui sono presenti alti livelli di ansia e preoccupazione legati alla recente diagnosi. Inoltre, i pazienti vengono a conoscenza di informazioni mediche sempre più complesse, anche legate al numero crescente di nuovi farmaci, da collegare a problemi e progetti personali, come una gravidanza, l'attività lavorativa o l'impostazione di uno stile di vita. In questo momento particolarmente delicato per il paziente, spesso il medico ha poco tempo disponibile da dedicargli, a causa degli onerosi impegni lavorativi. In questo scenario, i pazienti si vedono costretti a decidere la terapia da intraprendere in base a informazioni che ritengono insufficienti. (4-5)

Una survey ha valutato i cambiamenti delle modalità di comunicazione della diagnosi di sclerosi multipla ai pazienti da parte di neurologi, alla luce dei nuovi criteri diagnostici che consentono la diagnosi precoce e dei dati sull'importanza dell'early treatment.



Hanno risposto all'indagine 434 su 1300 pazienti e 80 su 250 neurologi. I neurologi hanno comunicato il 90% delle diagnosi ma solo il 50% dei pazienti ha riferito di aver avuto un importante aiuto per comprendere la malattia. I risultati hanno mostrato che il 52% dei pazienti non aveva ricevuto nessuna informazione sulla terapia, il 28% dopo alcuni mesi e il 20% dopo anni dalla diagnosi. Comunque, il 71% dei pazienti trattati ha dichiarato di essere soddisfatto delle informazioni ricevute ma riferiva la necessità di ricevere più informazioni sulla diagnosi e sul trattamento precoce. Dal punto di vista del paziente, le informazioni sulla diagnosi di sclerosi multipla dovrebbero essere più dirette ed esplicite, e sarebbero necessari più dettagli sulle terapie disponibili.[6] Lo studio di Kasper ha analizzato la comprensione e la risposta emotiva di 169 pazienti con sclerosi multipla in diversi stadi a informazioni evidence-based sui farmaci disponibili fruibili per i pazienti, utilizzando un mailing approach. Lo studio ha dimostrato che i soggetti che ricevevano informazioni basate sull'evidenza anche sulle incertezze scientifiche legate ai trattamenti erano in grado di affrontare più serenamente e con decisione queste incertezze, mantenendo l'aderenza terapeutica. Questo studio è un esempio di documentazione di un passo importante nel processo di sviluppo di un intervento complesso.[7]

Nel 2014, è stato realizzato il primo studio randomizzato controllato in doppio cieco della durata di 12 mesi per valutare l'efficacia di un programma di comunicazione delle informazioni evidence-based in una fase precoce della sclerosi multipla, allo scopo di migliorare la consapevolezza sulle scelte terapeutiche. Sono stati confrontati 2 gruppi di pazienti (n = 192): un gruppo di controllo, che ha ricevuto un supporto solo per la gestione dello stress, e un gruppo attivo, che ha ricevuto materiale informativo e un incontro della durata di 4 ore in cui ha potuto fare tutte le domande relative alle informazioni ricevute, tra cui i risultati degli studi clinici sul trattamento precoce della malattia. L'endpoint primario era la scelta informata dopo 6 mesi, compresa la conoscenza dei rischi e la congruenza tra l'attitudine nei con-



GUARDA L'INTERVISTA

fronti dell'immunoterapia e l'assunzione attuale dell'immunoterapia. I risultati hanno mostrato che i pazienti del gruppo attivo avevano informazioni migliori sulla scelta del trattamento, compresa la conoscenza dei rischi legati alla terapia. 50 degli 85 (59%) soggetti inseriti nel gruppo di intervento attivo hanno attuato una scelta informata dopo 6 mesi rispetto a 18 su 89 (20%) del gruppo di controllo (OR 0,2, IC95% 0,1-0,4, $p < 0.001$). Inoltre, 4 settimane dopo l'intervento, un numero più alto di soggetti inseriti nel gruppo di intervento attivo hanno mostrato una buona conoscenza del rischio (differenza tra i gruppi: 39%, IC95% 26%-53%, $p < 0.001$). In particolare, è stato dimostrato che questo approccio non ha modificato né l'inizio né la persistenza e l'aderenza al trattamento.[4]

Infine, la metanalisi di Solari, eseguita su 16 studi pubblicati tra il 1985 e il 2013, ha analizzato l'impatto emotivo della diagnosi di sclerosi multipla e la qualità delle informazioni trasmesse. L'impatto emotivo era intenso e "indimenticabile" in prossimità



della diagnosi, ma con una sensibile riduzione dell'ansia dopo la conferma della diagnosi di sclerosi multipla rispetto alla diagnosi di CIS. Per quanto riguarda la qualità delle informazioni, è stato osservato che i pazienti vogliono la comunicazione della diagnosi il più precocemente possibile, e desiderano considerare opzioni precoci di trattamento.[8]

Dagli studi pubblicati emerge che i pazienti chiedono di avere una diagnosi più precoce possibile e un “early treatment” basato sulle informazioni più complete da parte del clinico. I neurologi sono tenuti a soddisfare queste esigenze dei pazienti dedicando più tempo a questi aspetti (la relazione medico paziente è fondamentale per la gestione appropriata e di successo della malattia) e fornendo materiali divulgativi cartacei o elettronici, per favorire la completezza delle informazioni. Una scelta informata e un processo decisionale condiviso tra medico e paziente permette di migliorare l'aderenza al trattamento, una maggiore attenzione al monitoraggio della terapia e della malattia e, in definitiva, un migliore utilizzo delle risorse.[9].

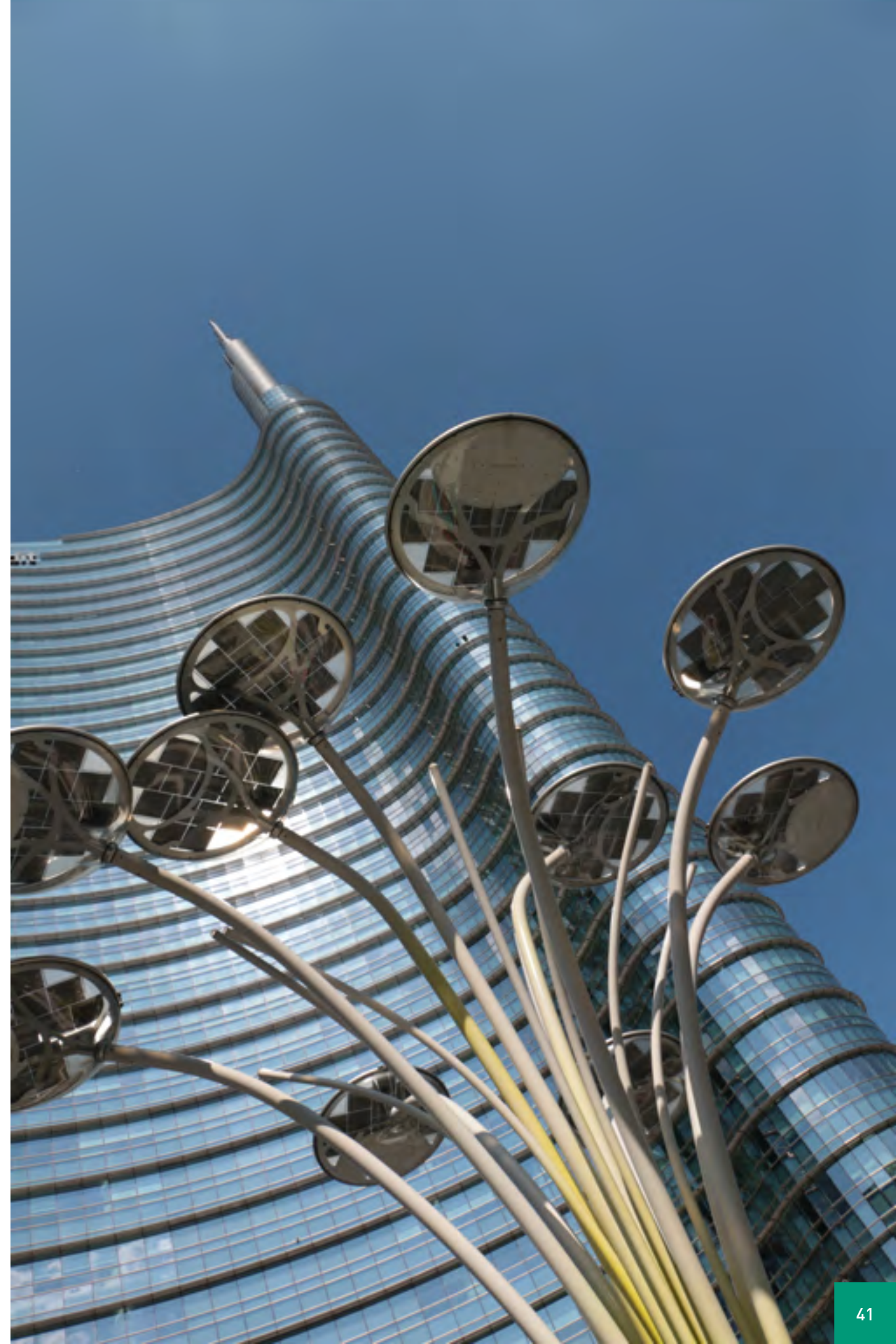
“Il “patient engagement”, ovvero il coinvolgimento del paziente nelle decisioni terapeutiche è fondamentale per il successo del trattamento (10) e si ottiene creando un rapporto di fiducia medico-paziente, fornendo tutte le informazioni scientifiche al malato, in modo che possa scegliere con gli strumenti giusti la terapia migliore insieme al proprio medico”, ha concluso **Cerqua**.



- I danni strutturali della sclerosi multipla sono correlati all'infiammazione e possono già essere presenti nelle fasi iniziali della malattia, anche se spesso vengono mascherati e compensati dalla riserva cerebrale
- Grazie ai progressi diagnostici e terapeutici, oggi è possibile gestire la malattia nelle fasi più precoci, con l'obiettivo di ottenere un miglioramento funzionale sostenuto della disabilità e/o la non evidenza di malattia
- Poiché la “finestra terapeutica” è ristretta, il medico deve intervenire nelle prime fasi della malattia in cui prevale la componente infiammatoria, che rappresenta il target farmacologico
- La comunicazione della diagnosi è un momento stressante, difficile e complesso per il paziente
- I pazienti hanno bisogno di maggiori informazioni chiare, dirette ed esplicite da parte del clinico sulla diagnosi di sclerosi multipla e sulle terapie disponibili, per poter operare una scelta informata
- Una scelta informata e un processo decisionale condiviso tra medico e paziente permette di migliorare l'aderenza al trattamento, una maggiore attenzione al monitoraggio della terapia e della malattia e un migliore utilizzo delle risorse

Bibliografia

- 1) Freedman MS 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*. 2014 Mar;3(2):147-55.
- 2) Trojano M et al; Italian Multiple Sclerosis Database Network (MSDN) Group. Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009 Oct;66(4):513-20.
- 3) Zwiibel H. The cost of delaying treatment in multiple sclerosis: what is lost is not regained. *Neurology*. 2002 Feb 26;58(4):667
- 4) Köpke S et al. Evidence-based patient information programme in early multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Apr;85(4):411-8;
- 5) Köpke S et al. Patient education programme on immunotherapy in multiple sclerosis (PE-PIMS): A controlled rater-blinded study. *Clin Rehabil*. 2016 Apr 12.
- 6) Heesen C et al. Delivering the diagnosis of MS--results of a survey among patients and neurologists. *Acta Neurol Scand*. 2003 May;107(5):363-8
- 7) Kasper J et al. Evidence-based patient information about treatment of multiple sclerosis--a phase one study on comprehension and emotional responses. *Patient Educ Couns*. 2006 Jul;62(1):56-63.
- 8) Solari A. Effective communication at the point of multiple sclerosis diagnosis. *Mult Scler*. 2014 Apr;20(4):397-402
- 9) Coulter A et al. Effectiveness of strategies for informing, educating, and involving patients. *BMJ*. 2007 Jul 7;335(7609):24-7
- 10) Rieckmann P et al. Achieving patient engagement in multiple sclerosis: A perspective from the multiple sclerosis in the 21st Century Steering Group. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 May;4(3):202-18



LONG-TERM: SAFETY VERSUS EFFICACY

Moderatore

Prof. Gianluigi Mancardi, Ordinario di Neurologia,
Università degli Studi di Genova, Direttore Clinica di Neurologia,
Ospedale San Martino di Genova

Relatori

Marco Rovaris, Centro SM – UO Riabilitazione Neuromotoria
IRCCS Santa Maria Nascente, Fondazione Don Gnocchi, Milano
Simona Bonavita, I Clinica Neurologica, Seconda Università
degli Studi di Napoli

Safety

Questa relazione “sposa” le ragioni della sicurezza tra i due aspetti che sempre ci devono accompagnare nella scelta e, soprattutto, nel monitoraggio del trattamento proposto ai nostri pazienti. È difficile ripensare - alla luce della sicurezza come primo elemento da considerare - quelli che spesso sono algoritmi che abbiamo condiviso. Nelle tante rappresentazioni grafiche (**figura 1**) sulla scelta della migliore terapia da utilizzare per i nostri pazienti (sia che si parli di prime linee o di seconde linee, di escalation o di induction) in ogni caso la prima considerazione che viene fatta è relativa all'efficacia, all'obiettivo di queste terapie cioè il controllo di una malattia invalidante, che può essere estremamente aggressiva e che ha nel trattamento precoce un paradigma a garanzia dei migliori risultati (1).

Un cambio di paradigma nell'offerta di cura: la medicina personalizzata

Però la medicina si è sta evolvendo: abbiamo sentito parlare già di approccio patient-centered e sicuramente la medicina personalizzata, anche formalmente, è l'approccio a cui noi tutti dovrem-



 **GUARDA L'INTERVISTA**

“Noi dobbiamo curare pazienti giovani, con una malattia cronicamente invalidante, che ricevono terapie per un lungo periodo di tempo e che spesso devono cambiare trattamento nel corso degli anni” spiega il Dott. **Marco Rovaris**. “L'efficacia del trattamento rimane prioritaria, ma è importante tenere conto dei rischi legati alla terapia e cercare di individualizzare la scelta del trattamento in termini di rischio, così come si fa in termini di efficacia”.

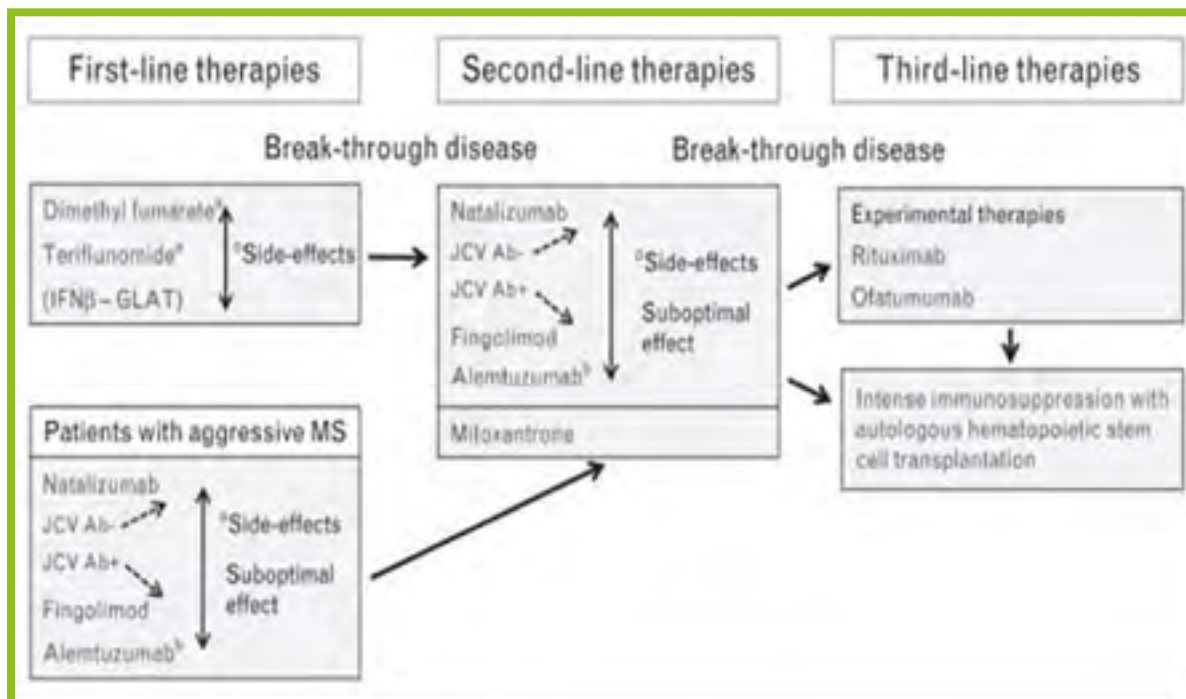


Figura 1 – Esempio di rappresentazione grafica relativa alla scelta della migliore terapia da utilizzare nei pazienti affetti da sclerosi multipla (da: Sorensen PS. Curr Opin Neurol, 2014)

mo ambire e quando si parla di medicina personalizzata (2) uno degli elementi cardine è proprio il raggiungere il migliore obiettivo terapeutico ma minimizzando gli eventi avversi (figura 2).

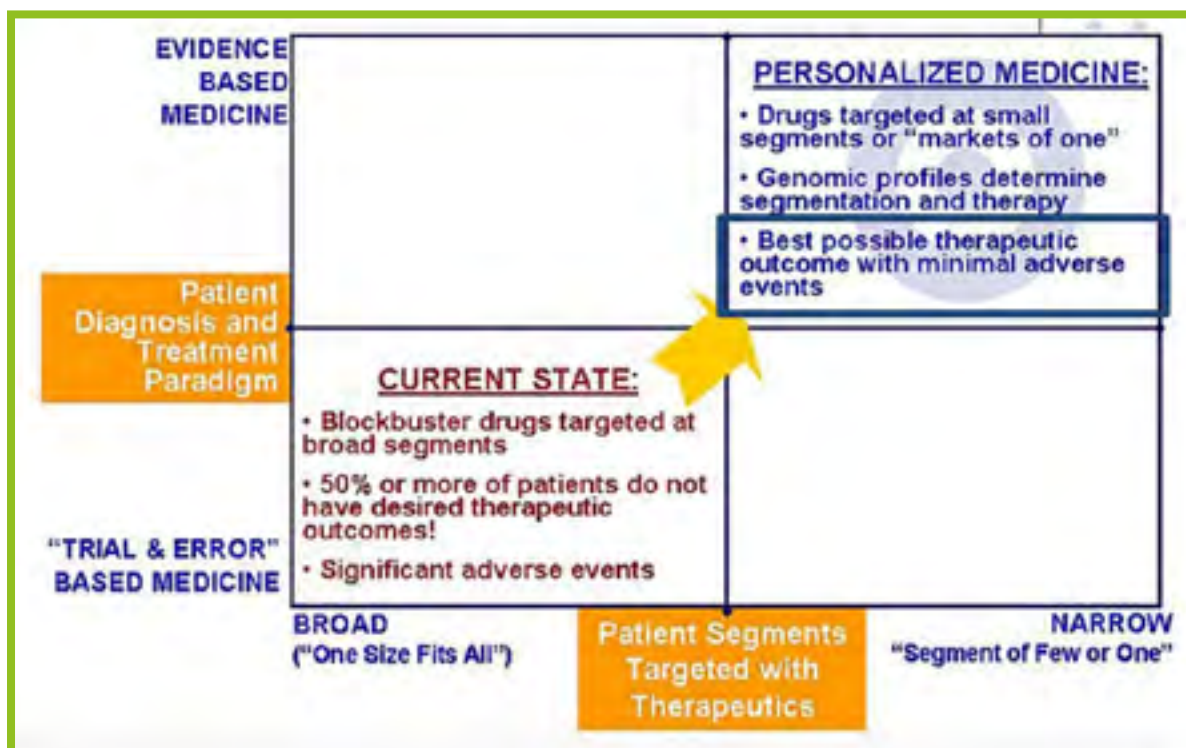


Figura 2 – Schema rappresentativo dello shift nel paradigma della cura della salute dovuto all'introduzione del concetto di medicina personalizzata (da: Liao W-L, Tsai F-J. BioMedicine, 2013)



Figura 3 – Il plot riporta i farmaci attualmente disponibili per il trattamento della sclerosi multipla, posizionati rispetto alle coordinate della sicurezza e dell'efficacia. Si evidenziano i farmaci con minore efficacia e massima sicurezza (in verde) come di prima linea, per arrivare, attraverso una seconda linea intermedia (in blu), a quelli di terza linea (in rosso) con massima efficacia e minore sicurezza (da: Hauser SL, et al. Ann Neurol, 2013).

In tal senso già noi ci facciamo un'idea in termini di proporzione relativa tra efficacia e sicurezza delle terapie a nostra disposizione (figura 3), tant'è che uno schema tra prima, seconda e - secondo alcuni - terza linea di terapia è già ben presente nella nostra mente (3).

Quando noi però ci focalizziamo di più sull'argomento sicurezza ecco che quello che abbiamo in mente è un lungo elenco di effetti collaterali e di eventi avversi collegati a tutte le terapie a nostra disposizione che accompagnano in misura variabile i farmaci che siamo abituati ad usare e che vanno da banali reazioni locali fino a problemi più seri come infezioni opportunistiche o addirittura rischio oncologico. Anche qui la sicurezza, o

per meglio dire, il profilo di rischio di un farmaco che va sempre valutato in relazione al suo beneficio, sicuramente dipende dal suo meccanismo di azione e ci consente anche in qualche modo di visualizzare o di considerare i nostri farmaci già sulla base di un rischio proporzionalmente maggiore di avere eventi avversi gravi che sono forse quelli che consideriamo da subito sia nella nostra scelta che nella discussione con il paziente.

In realtà noi facciamo i conti con la sicurezza basandoci su degli elementi acquisiti che sono gli elementi dell'evidenza e se consideriamo per esempio la terapia più longeva che abbiamo, cioè l'interferone beta-1b, abbiamo degli elementi che ci rassicurano e che addirittura ci dicono che a vent'anni dall'inizio di questa terapia l'averla iniziata riduce il rischio di mortalità: i dati pubblicati online 3 anni fa (4) dimostrano che i pazienti curati da subito nel braccio attivo del trial registrativo dell'interferone beta-1b abbiamo una riduzione di mortalità sia che questa venisse pesata sul tempo dall'inizio della terapia (**figura 4a**) ma anche pesata sulla durata della malattia sclerosi multipla (**figura 4b**).

Possibilità di sottostima e sovrastima di sicurezza

L'interferone stesso però col passare degli anni sicuramente ci ha riservato delle sorprese: la prima è stata il sapere che, seppur vagamente, può portare a una complicanza renale con insufficienza e anche un rischio di mortalità (5). Più di recente, nella letteratura di recentissima pubblicazione, è apparso questo case-report che mi ha sorpreso ma è corredato di imaging: si tratta di un caso singolo e fa vedere come l'inizio di un trattamento sia stato indiscutibilmente legato a una sindrome irreversibile da vasocostrizione associata anche ad un sanguinamento subaracnoideo (6), quindi qualcosa di completamente inatteso.

Sappiamo molto dei rischi legati a fingolimod. In un lavoro che abbiamo svolto in Fondazione Don Gnocchi con l'aiuto dei colleghi cardiologi (7), osservando pazienti che assumono fingolimod in un contesto real life e facendo un ecocardiogramma a un mese dall'inizio della terapia e a 6 mesi dall'inizio della terapia abbiamo visto che sorprendentemente c'è un significativo calo della frazione di eiezione ventricolare sinistra che non ha nessuna

associazione con elementi cardiologici clinici di patologia, di insufficienza cardiaca o aritmia ma che, per omologia, non si osserva in una popolazione di pazienti trattati con natalizumab studiati agli stessi time point, con la stessa metodica, con lo stesso operatore; quindi pazienti simili per caratteristiche di patologia ma diversi per trattamento: questo vuol dire che ci sono aspetti che rimangono in qualche modo sottostimati.

Sottostima, da parte dei trial clinici, può però anche associarsi - come rovescio della medaglia - a sovrastima. Una recente meta-analisi del rischio oncologico dei vari trial clinici attira l'attenzione su

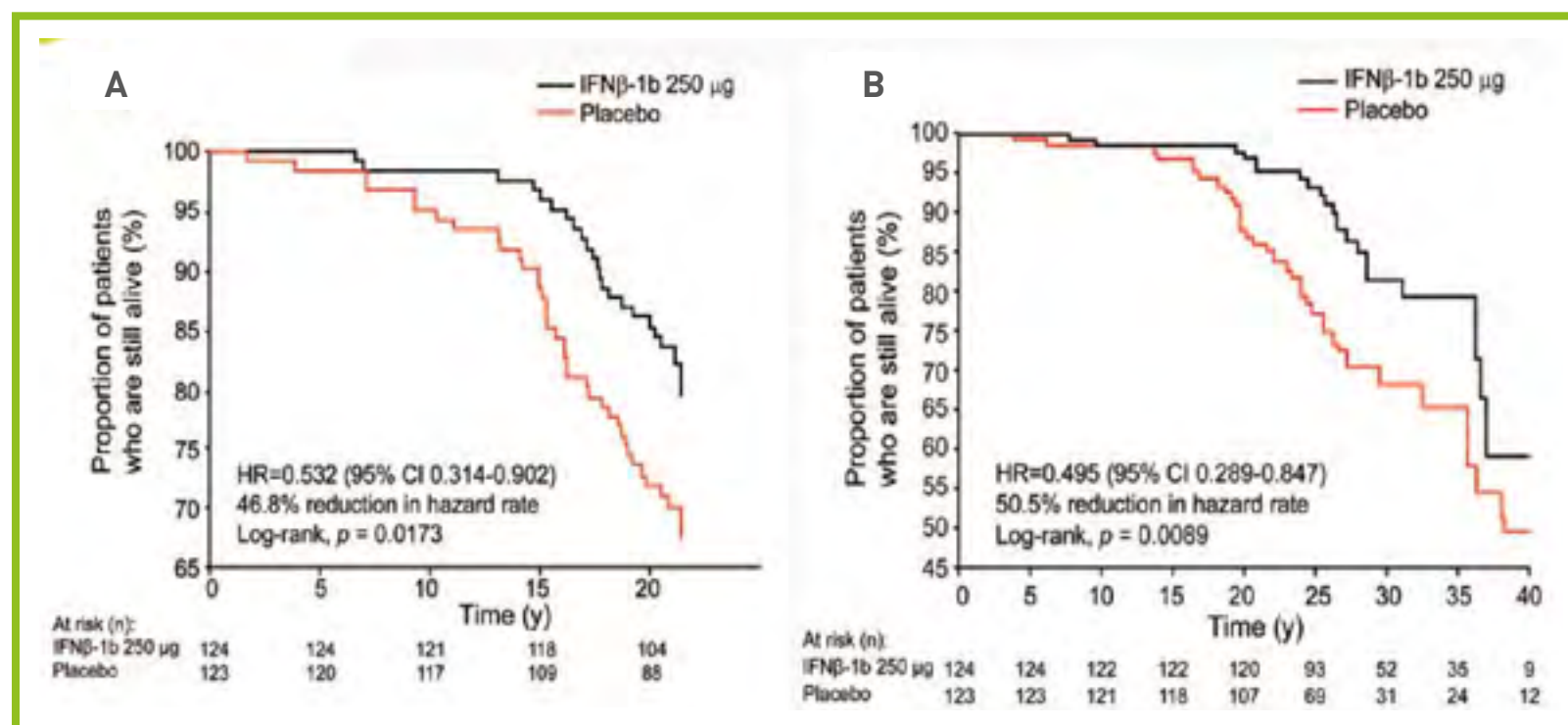


Figura 4 – Il grafico evidenzia come, in uno studio condotto con interferone beta 1b, a un follow-up a 20 anni il braccio attivo evidenzia una mortalità ridotta rispetto al placebo, sia pesando il dato rispetto all'inizio della terapia (a sinistra) sia pesando il dato rispetto alla durata di malattia (da: Goodins DS, et al. Neurology, 2012).

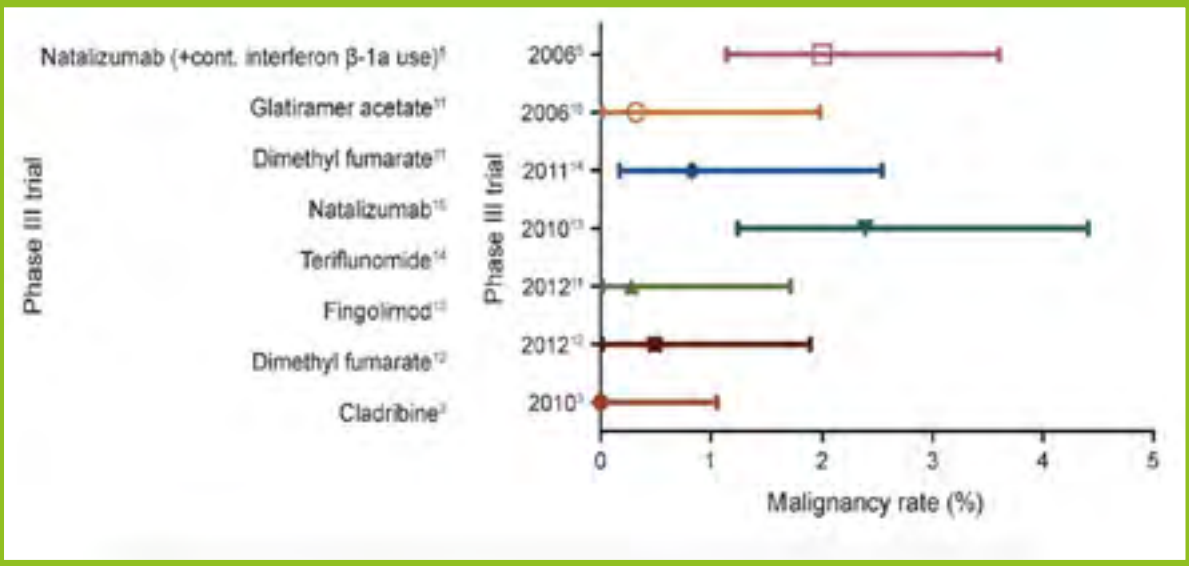


Figura 5 – Confronto di rischio oncologico tra farmaci per la sclerosi multipla. Si nota come cladribina (in basso), farmaco non autorizzato perché ritenuto ad alto rischio oncologico, in realtà non presenta caratteristiche di maggiore pericolosità rispetto ad altre molecole (da Pakpoor, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2015).

cladribina, un farmaco che non è stato autorizzato perché ritenuto avere un rischio oncologico eccessivo (8). Anche qui, però, se si guarda il rischio oncologico assoluto dei pazienti trattati con cladribina non è significativamente diverso da quello di altri bracci di trattamento. Il problema è che in quello stesso trial il braccio placebo aveva un rischio oncologico virtualmente nullo, quindi il rischio relativo nella valutazione è risultato significativamente superiore e in questo senso ha indotto le agenzie regolatorie a respingere l’approvazione del trattamento, cosa che – come tutti sappiamo – è attualmente oggetto di divisione.

L’aspetto della comorbidità: espunta dai trial clinici ma presente nella real life

Il problema quindi va posto sotto altri aspetti. Anche qui il primo aspetto da considerare è quello della comorbidità (9). Noi abbiamo a che fare con pazienti che hanno davanti a sé un lungo periodo di trattamento ma anche una lunga aspettativa di vita, quindi la comorbidità è una realtà sia in termini di incidenza che in termini di prevalenza (**tabella 2**) e non parliamo solo di disturbi dell’umore ma anche di fattori di rischio per danno d’organo. Comorbidità vuol dire riduzione di tollerabilità, di aderenza ma anche di

sicurezza e se noi andiamo ad analizzare i trial registrativi sono state sì escluse le comorbidità principali ma sorprendentemente sembrano essere popolazioni senza alcuna comorbidità, quindi in qualche modo poco rappresentative del real life.

Lo stesso gruppo di lavoro che ha prodotto queste bellissime revisioni di recente pubblicazione sulla comorbidità (10) si pone a questo punto un quesito, ossia come superare questi limiti e la risposta è: considerando non solo studi registrativi ma anche i cosiddetti studi pragmatici, dove si tiene conto sia della real life ma si tiene anche conto della comorbidità come rischio da affrontare quindi non più come criterio di esclusione. Per cui le loro raccomandazioni per aumentare le nostre conoscenze sulla sicurezza e quindi gestire meglio questo problema sono sicuramente di promuovere studi ad hoc ma anche di muoversi verso trials più pragmatici che includono appunto la comorbidità indipendentemente dalla scelta della terapia purché non costituiscano un rischio assoluto e che poi magari comportino delle analisi di sottogruppo anche per comorbidità oltre che ovviamente ottimizzando gli studi di farmacovigilanza.

Comorbidity	MS (n = 23,382), n (%)	Matches (n = 116,638), n (%)	RR (95% CI)	p Value
Hypertension	3,547 (15.2)	15,088 (12.9)	1.17 (1.13-1.21)	<0.0001
Diabetes	1,330 (5.69)	5,669 (4.86)	1.17 (1.10-1.24)	<0.0001
Ischemic heart disease	1,521 (6.50)	5,845 (5.01)	1.30 (1.23-1.37)	<0.0001
Hyperlipidemia	1,610 (6.89)	7,810 (6.70)	1.03 (0.98-1.08)	0.99
Fibromyalgia	306 (1.31)	532 (0.46)	2.87 (2.49-3.30)	<0.0001
Inflammatory bowel disease	131 (0.56)	390 (0.30)	1.88 (1.38-2.04)	<0.0001
Chronic lung disease	2,920 (12.1)	10,856 (9.14)	1.34 (1.29-1.39)	<0.0001
Epilepsy	451 (1.93)	1,034 (0.89)	2.18 (1.95-2.43)	<0.0001
Depression	4,464 (19.1)	10,936 (9.38)	2.04 (1.97-2.10)	<0.0001
Anxiety	2,594 (11.1)	8,035 (6.89)	1.61 (1.54-1.68)	<0.0001
Bipolar disorder	736 (3.15)	1,973 (1.69)	1.86 (1.71-2.02)	<0.0001
Schizophrenia	251 (1.07)	947 (0.81)	1.32 (1.15-1.52)	<0.0001

Tabella 2 – Tassi crudi di prevalenza di comorbidità in una popolazione di pazienti con sclerosi multipla rispetto a controlli abbinati (da: Marrie RA, et al. Neurology, 2016).

“Gli studi registrativi e il metodo scientifico di verifica di efficacia di una determinata terapia hanno dei limiti intrinseci in termini di sicurezza, legati alla durata del trattamento e alla numerosità del campione di studio” evidenzia il dott. **Marco Rovaris**. “I pazienti che partecipano ai trial clinici vengono selezionati per avere un rischio intrinsecamente ridotto di complicanze o di problematiche legate alla terapia. Questo rischio non sempre possiamo evitarlo nella vita reale perché vogliamo che tutti i pazienti accedano a un trattamento. Anche di questo bisogna tenere conto”.

Dati emersi nel corso di monitoraggio del trattamento

Per concludere, quando poi noi veniamo alle esperienze che tutti abbiamo condiviso, abbiamo visto come in termini di sicurezza la leucemia ci abbia costretto a rivedere le nostre idee sul mitoxantrone, con un contributo degli studiosi italiani con Vittorio Martinelli come capofila di questo studio che è stato sicuramente importante. Per altri farmaci il contributo dei colleghi tedeschi è stato diametralmente opposto: l'idea del rischio di PML (leucoencefalite multifocale progressiva) nel dimetilfumarato come problema di monitoraggio è emerso, così come la recentissima segnalazione di infezioni opportunistiche con alemtu-

zumab in caso di sovradosaggio legato a un'elevata biodisponibilità da basso peso corporeo può davvero essere una realtà e anche la cardiotoxicità emersa per il laquinimod emersa a dosi maggiori ci ricorda che il dosaggio e il dose finding sono fattori importanti per la sicurezza.

Sicuramente sicurezza ed efficacia sono indissolubili. Per quanto riguarda la sicurezza noi dobbiamo tener conto nelle nostre scelte che le informazioni dei trials clinici sono necessariamente limitate, che ci sono delle comorbidità sia presenti ma anche future da considerare, che il trattamento avrà sempre (speriamo) una lunga durata sia in caso di una singola scelta sin dall'inizio ma anche con ripetuti shift orizzontali o verticali (induction o escalation) che complicano ulteriormente lo scenario e, infine, aspetto non trascurabile, che i fattori ambientali, le abitudini di vita ma anche altri fattori di rischio giocano un ruolo che in questo momento stiamo imparando a conoscere e che potrebbero ulteriormente cambiare il futuro.

- Il trattamento dei pazienti con sclerosi multipla si prolunga per molti anni. Per questo motivo l'aspetto della sicurezza è altrettanto importante a quello dell'efficacia.
- Nella scelta del trattamento ci si basa sui risultati dei trial clinici che però a volte possono sovrastimare o sottostimare l'aspetto di sicurezza di un farmaco.
- Inoltre i trial clinici solitamente non includono pazienti con comorbidità, che sono invece presenti con elevata frequenza nella real life, e che possono incidere sul profilo di tollerabilità e sicurezza di un farmaco.



Efficacy

In questa relazione verrà sostenuta la tesi dell'efficacia terapeutica. Sappiamo tutti che la sclerosi multipla è una malattia che comporta una disabilità progressiva e che questa ha un impatto notevole sulla qualità di vita dei nostri pazienti. Non solo: anche sulla società; addirittura fino al 44% dei costi totali della sclerosi multipla dipendono dalla perdita di produttività e quindi un trattamento precoce e un'ottimizzazione precoce sono indispensabili per ridurre il carico di malattia sui nostri pazienti, sui loro familiari e sulla società nell'insieme.

Una finestra terapeutica limitata alla base della scelta di un trattamento precoce

La scelta terapeutica di trattare precocemente e l'ottimizzazio-

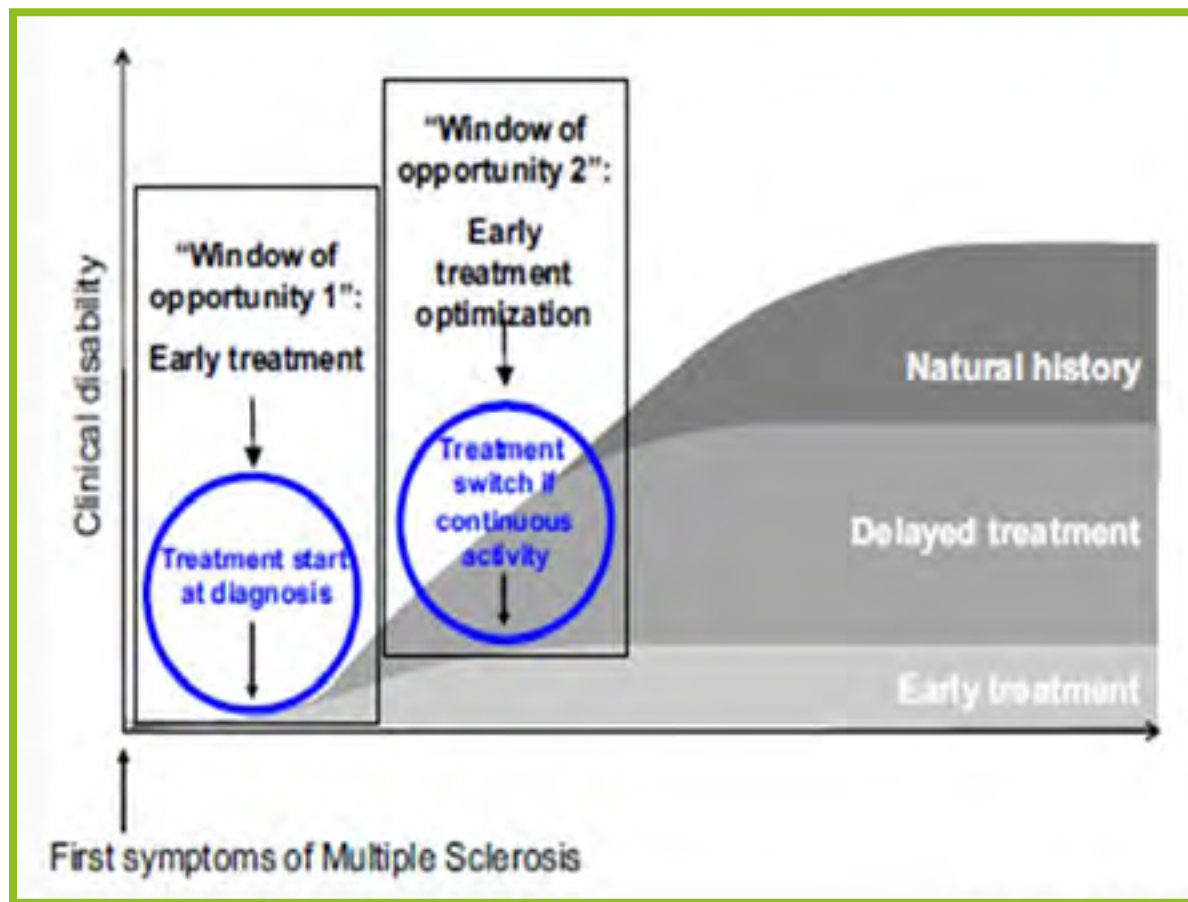


Figura 6 - Il grafico riporta due "finestre di opportunità" per il trattamento della sclerosi multipla: la prima, sulla sinistra, riguarda il trattamento precoce; la seconda, adiacente, l'ottimizzazione del trattamento precoce (da: Tintoré M. Int MS J, 2007).



GUARDA L'INTERVISTA

ne precoce del trattamento sono fondamentali perché questo si traduce in un reale impatto sull'accumulo di disabilità clinica dei nostri pazienti (11). Il trattamento precoce e l'ottimizzazione precoce comportano un effetto positivo sull'accumulo di disabilità perché abbiamo una finestra terapeutica limitata (**figura 6**).

Ciò in quanto i nostri farmaci agiscono prevalentemente sulla componente infiammatoria ma noi sappiamo che sin dall'inizio della malattia abbiamo anche un accumulo progressivo di atrofia cerebrale (**figura 7**). Tutto questo nelle fasi iniziali è compensato da meccanismi di plasticità neuronale ma oltre una certa soglia di neurodegenerazione questi meccanismi vengono meno e questa neurodegenerazione d'altronde va avanti e, nei pazienti con sclerosi multipla, va avanti con una velocità che è circa il doppio di quella dei soggetti normali (12) e sappiamo anche che l'atrofia della sostanza grigia correla meglio con la disabilità rispetto all'atrofia della sostanza bianca (13), quindi noi dobbiamo essere impattanti e dobbiamo cercare di preservare il cervello



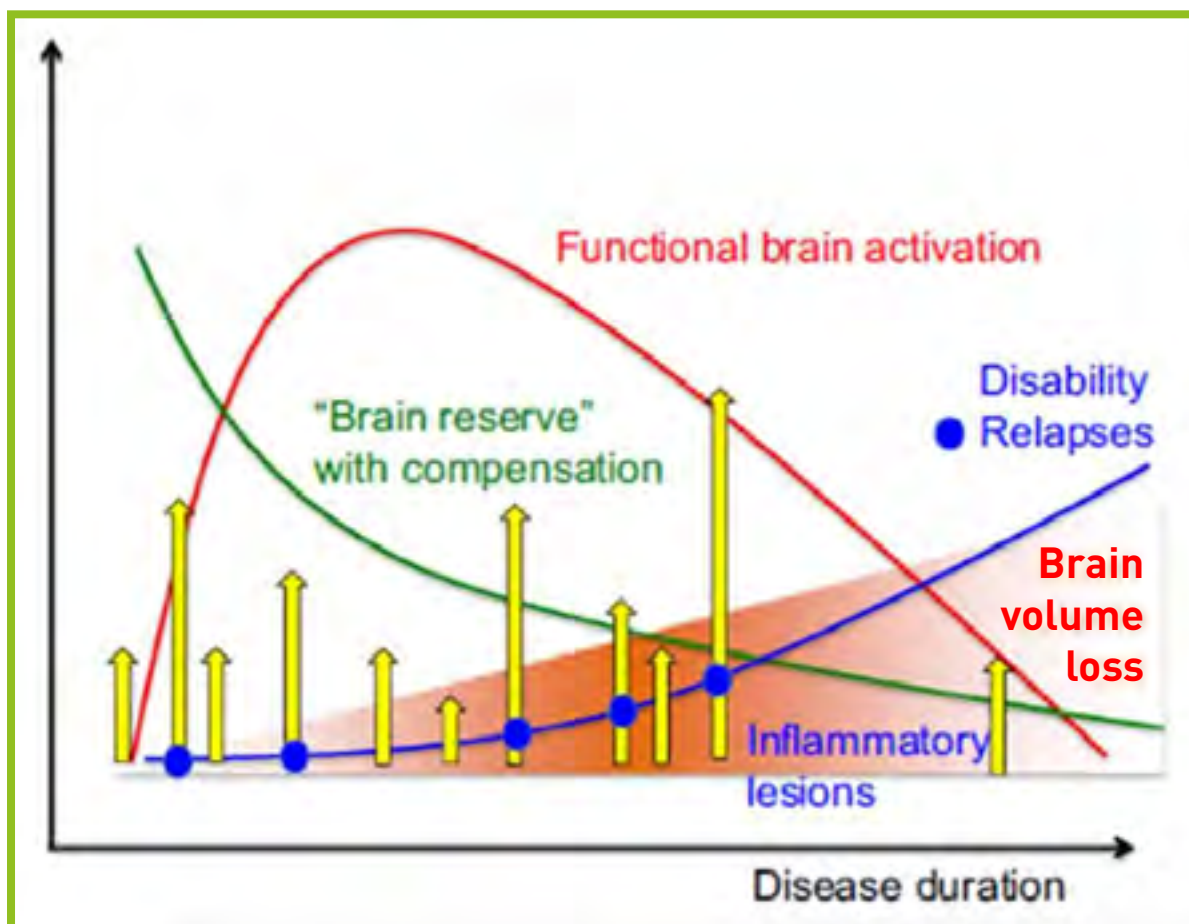


Figura 7 – Il grafico evidenzia come fin dall'inizio della malattia vi sia, accanto al prevalente quadro infiammatorio, l'inizio di una progressiva e rapida perdita di volume cerebrale (da: Simon JH. Mult Scler, 2006).

perché “time is brain”.

L'obiettivo da perseguire è lo stato di NEDA

Un'analisi (14) ci dice che i farmaci immunomodulanti nei primi due anni in cui è stato valutato l'effetto spiegano fino al 75% della varianza di disabilità mediante l'effetto esercitato sulle lesioni e sull'atrofia. Quindi il valore che l'atrofia assume, ovvero la preservazione del tessuto cerebrale, è fondamentale per preservare l'autonomia dei nostri pazienti. Quindi quale deve essere il nostro obiettivo? Deve essere il NEDA, cioè la non evidenza di attività di malattia, e ciò perché si è visto che lo stato di NEDA a due anni dall'inizio del trattamento è un fattore prognostico positivo per i successivi 7 anni (15). Uno studio norvegese ha valutato un piccolo gruppo di pazienti per un anno e l'evoluzione della disabilità sia fisica che cognitiva ma anche la progres-

“Il paziente va monitorato nel tempo” sottolinea la prof.ssa **Simona Bonavita**. “L'idea è quella di seguire una strategia terapeutica di tipo ‘induction’ nei casi in cui la malattia sia particolarmente aggressiva o, se non risponde ai farmaci di prima linea, si può passare a una terapia di tipo ‘escalation’. È chiaro che non bisogna essere estremamente rigidi e la terapia va adattata al singolo paziente”.

sione di atrofia corticale e sottocorticale sulla base dell'essere o meno NEDA (16). In quest'anno di trattamento i pazienti che erano NEDA erano il 54% e questo studio ha dimostrato che la maggior parte dei pazienti NEDA era in trattamento con farmaci di seconda linea. Non solo i pazienti NEDA non avevano per definizione una progressione di disabilità ma avevano addirittura una riduzione significativa della disabilità e anche andando a valutare la progressione di atrofia sottocorticale si vedeva che i pazienti NEDA non differivano nella progressione di atrofia rispetto al gruppo di controllo (**tabella 3**).

Quindi il target dell'atrofia viene inserito in questa sottoanalisi dei pazienti che avevano partecipato allo studio FREEDOMS e FREEDOMS-2 (17) alla luce dell'introduzione del concetto di NEDA-4, che vede l'aggiunta del parametro atrofia. Come cut-off dell'atrofia è stata considerata una perdita del volume cerebrale dello 0,4% (18). Questo 0,4% era stato scelto perché è un valore inferiore rispetto alla progressione di atrofia dei pazienti

	Baseline		Follow-up	
	EDA	NEDA	EDA	NEDA
	n = 33	n = 39	n = 33	n = 39
a. Disease characteristics				
Neurological disability, EDSS, mean (SD)	1.8 (0.8)	2.0 (0.8)	2.2 (0.9) ¹	1.7 (0.6) ^{2,3}
Disease duration, years, mean (SD)	1.9 (1.8)	2.5 (2.1)	3.0 (1.8)	3.6 (2.1)
Relapse rate, relapses/year, mean (SD)	1.4 (0.8)	1.5 (1.8)	0.8 (0.5) ¹	0.7 (0.5) ²
T25FW, s, mean (SD)	3.9 (0.5)	4.0 (0.6)	-	-
9HP, s, mean (SD)	21.0 (3.8)	20.3 (3.0)	-	-

Tabella 3 – Studio norvegese che ha dimostrato come i pazienti in stato NEDA fossero per la maggior parte trattati con farmaci di seconda linea e spesso avessero una riduzione della disabilità (da Niagara GO, et al. PLoS, 2015).

“Fingolimod, natalizumab e alemtuzumab sono tutti farmaci di seconda linea. I primi due, per disposizione AIFA, li possiamo prescrivere in seconda battuta o all’inizio quando la malattia è molto aggressiva, mentre l’alemtuzumab è di più recente introduzione” puntualizza la prof.ssa **Bonavita**. “Sono tutti farmaci molto validi che hanno dimostrato una certa efficacia anche nella riduzione della progressione dell’atrofia cerebrale e, siccome l’atrofia è correlata con l’accumulo di disabilità, agire anche su questa componente garantisce un maggior successo terapeutico e il raggiungimento dell’obiettivo dell’assenza di attività di malattia”.

con sclerosi multipla ma superiore a quello dei soggetti sani. Se si considera la soglia dello 0,4% del volume cerebrale i pazienti trattati con fingolimod erano significativamente maggiori rispetto al gruppo placebo. Infatti una meta-analisi (19) ci dice che fino al 25% degli effetti del fingolimod sulla disabilità è legata all’effetto positivo sulla riduzione del volume cerebrale.

Dati che venivano anche dimostrati dallo studio TRANSFORMS (20) che confronta il fingolimod con l’interferone in cui si vede che il primo ha un effetto positivo anche rispetto all’interferone beta e nei due anni di trattamento con fingolimod la progressione di atrofia viene portata a valori simili a quelli di una popolazione senza sclerosi multipla (**figura 8**).

Effetti sull’atrofia sono dimostrati anche per pazienti in trattamento con natalizumab nel primo e nel secondo anno di trattamento in questo studio (21) che ci dice che i pazienti trattati con natalizumab rispetto a quelli trattati con interferone avevano una progressione di atrofia corticale più lenta rispetto ai pazienti trattati con interferone e lo stesso valeva per l’accumulo delle lesioni corticali che veniva ridotto dall’assunzione di natalizumab (**figura 9**). D’altronde questi dati correlano con la disabilità clinica ma anche con la disabilità cognitiva.

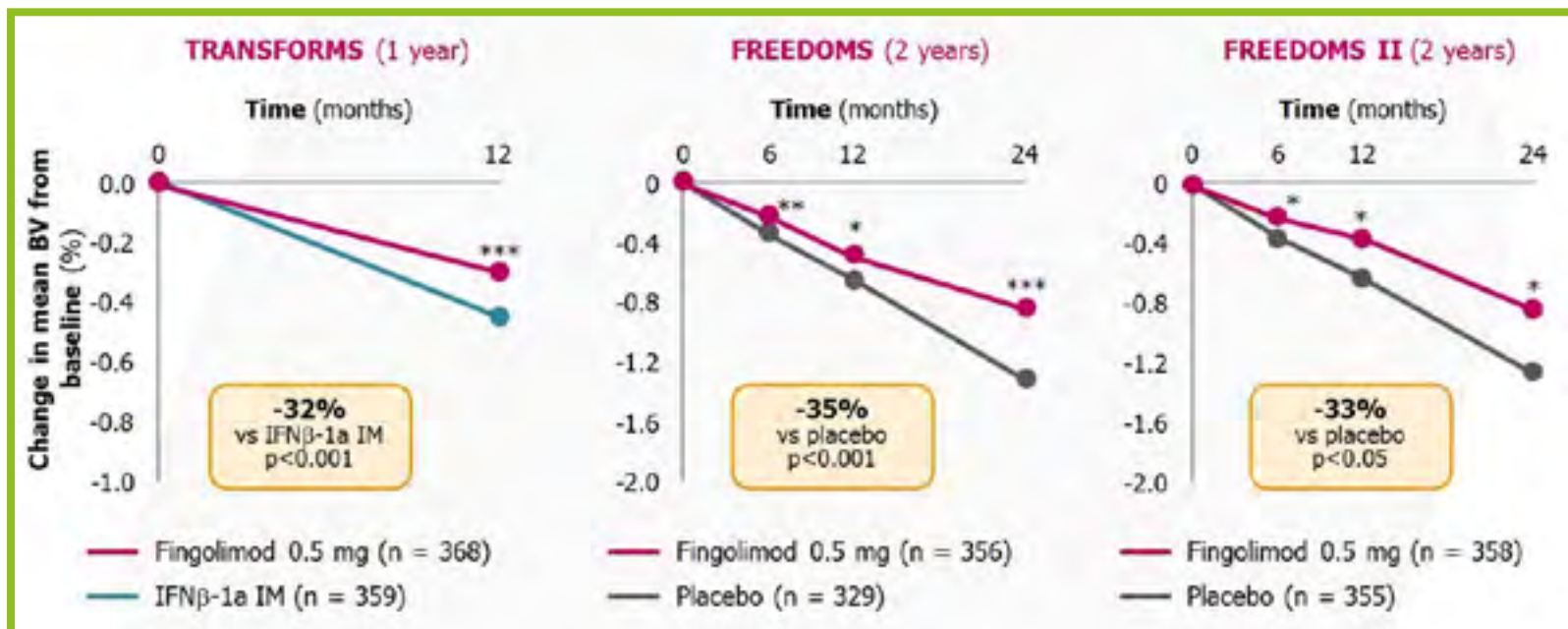


Figura 8 – Studi di confronto tra fingolimod e placebo (studi FREEDOMS e FREEDOMS II, al centro e a destra) e tra fingolimod e interferone beta 1a che dimostrano la riduzione di progressione di atrofia cerebrale rispetto ai bracci confronto (da: Kappos L, et al N Engl J Med, per FREEDOMS e Cohen JA, et al. N Engl J Med, 2010, per TRANSFORMS).

In ultimo, anche i dati su un altro farmaco di seconda linea che dimostra un'efficacia sulla riduzione della progressione dell'atrofia, l'alemtuzumab (22), che rispetto all'interferone beta 1a ad alto dosaggio riduce in maniera significativa la progressione di atrofia che si mantiene poi negli anni (figura 10).

Quindi, concludendo, il nostro intervento deve essere precoce e precoce deve essere lo switch che preferibilmente deve essere verticale piuttosto che laterale perché questo si è dimostrato meno efficace. D'altronde ci sono delle evidenze sul fatto

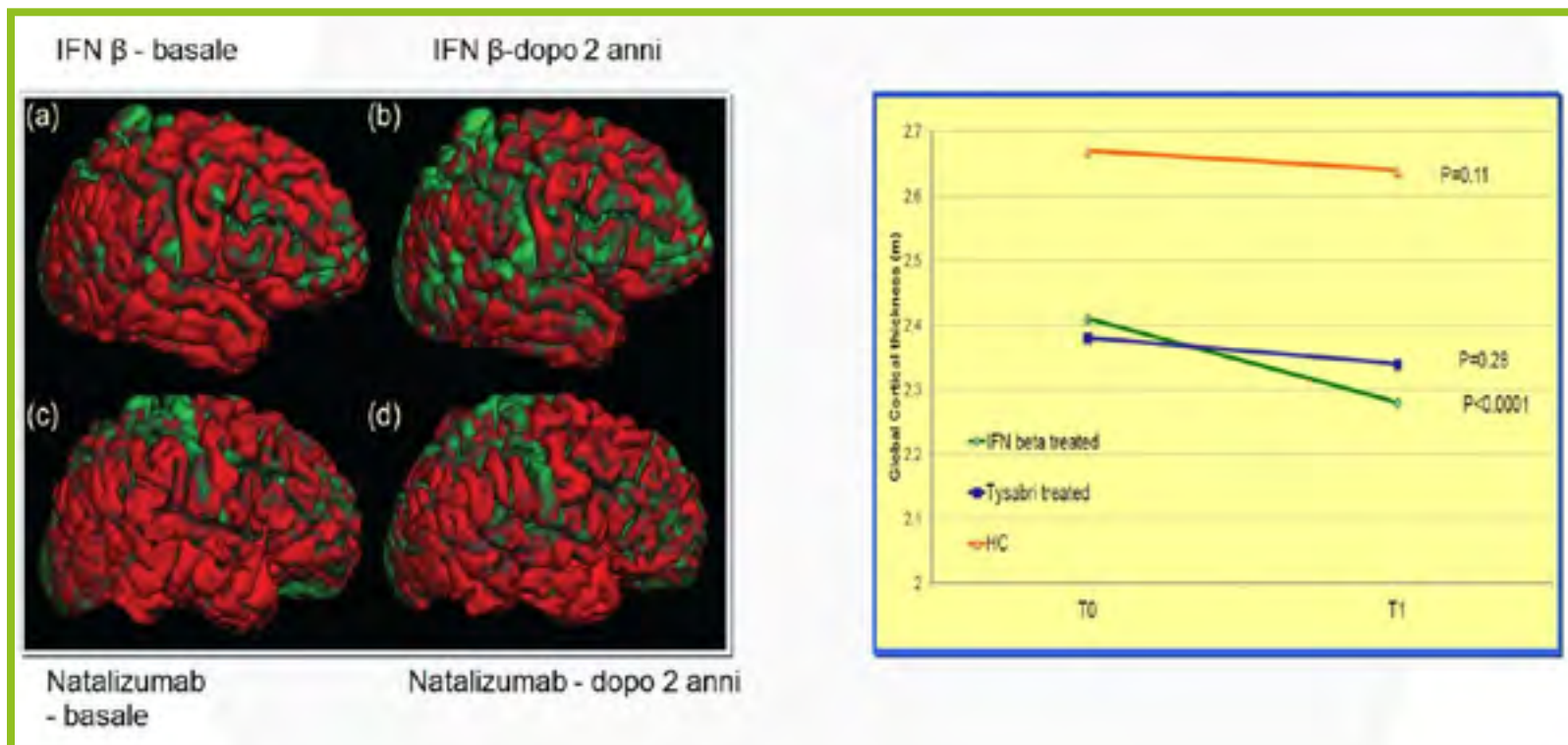


Figura 9 – Studio di confronto tra natalizumab e interferone beta 1a che evidenzia con il primo farmaco una maggiore riduzione dell'assottigliamento corticale, evidenziato a sinistra mediante elaborazione su risonanza magnetica e rappresentato a destra nel grafico a linee (da: Rinaldi F, et al. Mult Scler, 2012).

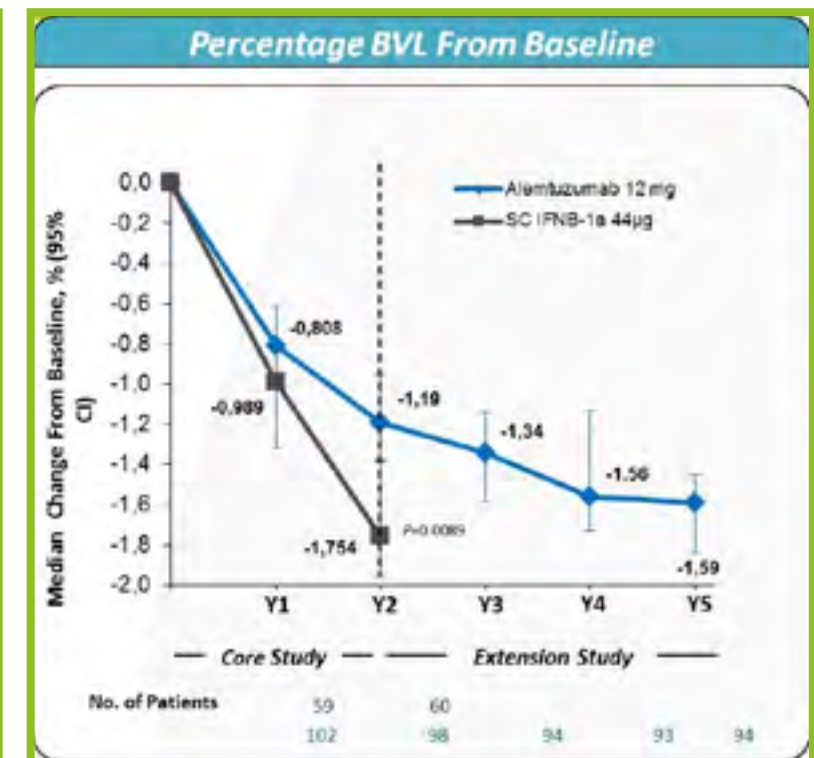


Figura 10 – Studio di confronto tra alemtuzumab e interferone beta 1° ad alto dosaggio che dimostra come il primo riduca in maniera significativa la progressione di atrofia, mantenuta negli anni (da: Krieger S. AAN 2016).

“Il paziente deve essere informato prima di intraprendere un percorso terapeutico, che può essere anche gravato da effetti collaterali molto gravi” ci tiene a sottolineare la prof.ssa **Simona Bonavita**. “È fondamentale un’alleanza terapeutica con il paziente. I farmaci che abbiamo a disposizione richiedono dei monitoraggi stretti che ci potranno aiutare a cogliere precocemente gli effetti collaterali e a porvi rimedio”.

che iniziare con farmaci più efficaci può essere una soluzione migliore per i nostri pazienti e d’altronde non ci sono invece evidenze che iniziare con farmaci o terapie più efficaci costituisca un rischio di burnout terapeutico e quindi, proprio perché time is brain, dovremmo tendere al NEDA, possibilmente al NEDA-4, proprio con l’obiettivo di preservare il cervello del paziente e con questo la sua autonomia.

- Il trattamento precoce e l’ottimizzazione precoce di tale trattamento sono fondamentali perché si traducono in un reale impatto sull’accumulo di disabilità clinica dei nostri pazienti: “time is brain”.
- Il razionale di un intervento intensivo precoce risiede nel combattere da subito la neurodegenerazione ovvero l’atrofia cerebrale che è direttamente correlata alla disabilità.
- L’obiettivo da porsi deve essere il NEDA (cioè la non evidenza di attività di malattia) o preferibilmente il NEDA-4 (che include il parametro atrofia) perché si è visto che lo stato di NEDA a due anni dall’inizio del trattamento è un fattore prognostico positivo per i successivi 7 anni.



Bibliografia essenziale

- 1] Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*, 2014;27(3):246-59.
- 2] Liao W-L, Tsai F-J. Personalized medicine: A paradigms shift in healthcare. *BioMedicine*, 2013;3(2):66-72.
- 3] Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol*, 2013;74(3):317-27.
- 4] Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology*, 2012;78(17):1315-22.
- 5] Hunt D, Kavanagh D, Drummond I, et al. Thrombotic microangiopathy associated with interferon beta. *N Engl J Med*, 2014, 2014;370(13):1270-1.
- 6] Strohm T, Chaudhry B, Willis MA, Shook S. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome associated with interferon beta-1a use for multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016 Mar 24. [Epub ahead of print]
- 7] Racca V, Di Rienzo M, Cavarretta R, et al. Fingolimod effects on left ventricular function in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2016;22(2):201-11.
- 8] Pakpoor J, Disanto g, Altmann DR, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2015;2(6):e158.
- 9] Marrie RA, Cohen J, Stuve O, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler*, 2015;21(3):263-81.
- 10] Marrie RA, Pattern SB, Tremlett H, et al. Sex differences in comorbidity at diagnosis of multiple sclerosis: A population-based study. *Neurology*, 2016 Mar 9. [Epub ahead of print]
- 11] Tintoré M. Early MS treatment. *Int MS J*, 2007;14(1):5-10.
- 12] Simon JH. Brain atrophy in multiple sclerosis: what we know and would like to know. *Mult Scler*, 2006;12(6):679-87.
- 13] Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2008;64(3):247-54.
- 14] Sormani MP, Bruzzi P. Can we measure long-term treatment effects in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurol*, 2015;11(3):176-82.
- 15] Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*, 2015;4(4):329-33.
- 16] Nygaard GO, Celius EG, de Rodez Benavant SA, et al. A Longitudinal Study of Disability, Cognition and Gray Matter Atrophy in Early Multiple Sclerosis Patients According to Evidence of Disease Activity. *PLoS One*, 2015;10(8):e0135974.
- 17] Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010;362(5):387-401.
- 18] Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2015 Nov 19. [Epub ahead of print]
- 19] Sormani MP, De Stefano N, Francis G, et al. Fingolimod effect on brain volume loss independently contributes to its effect on disability. *Mult Scler*, 2015;21(7):916-24.
- 20] Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2010;362(5):402-15.
- 21] Rinaldi F, Calabrese M, Seppi D, et al. Natalizumab strongly suppresses cortical pathology in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2012;18(12):1760-7.
- 22] Krieger S. Treatment-Naive Patients with Highly Active RRMS Demonstrated Durable Efficacy with Alemtuzumab over 5 Years. *AAN* 2016, S51.003.

TAVOLA ROTONDA

“SCLEROSI MULTIPLA E DONNA”

Moderatore

Prof.ssa Maria Pia Amato, Associato di Neurologia, Università di Firenze, Responsabile del Centro Sclerosi Multipla, Neurologia 1, AOU (Azienda Ospedaliero- Universitaria) Careggi, Firenze.

Partecipanti

Prof. Pierluigi Benedetti Panici, Direttore Ginecologia; Policlinico Umberto I, Roma

Dott. Emilio Portaccio, Dipartimento di Scienze Neurologiche, Università degli Studi di Firenze

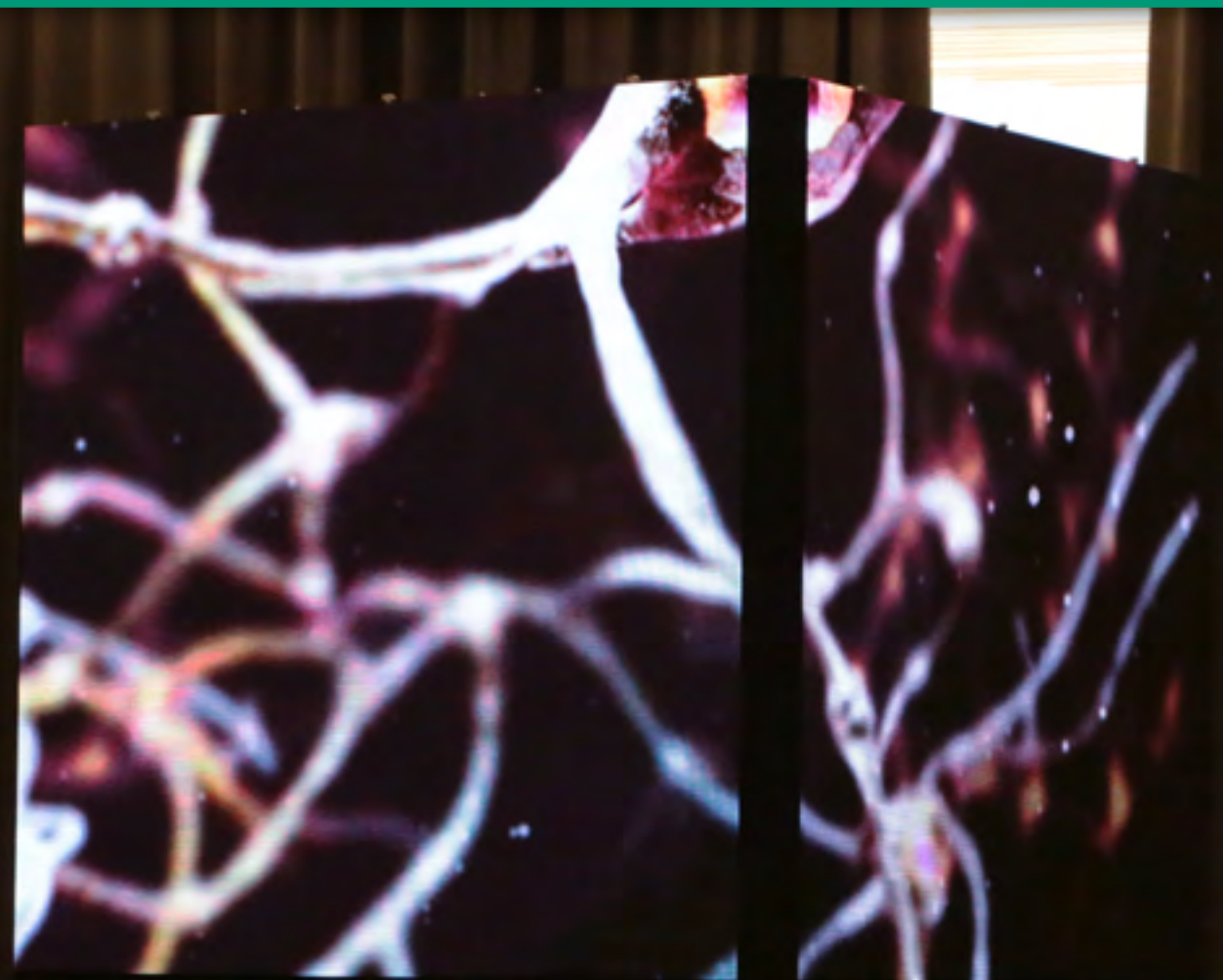
Dr.ssa Paola Perini, UO Neurologia, Ospedale Civile di Padova

Dr.ssa Benedetta Goretti, psicologa e psicoterapeuta, Dipartimento Neurofarba, SOD Neurologia 1, Università degli Studi di Firenze

Sclerosi multipla e sessualità

In Italia vengono diagnosticati ogni anno circa 2000 nuovi casi di sclerosi multipla e la sua incidenza è in costante crescita. È ampiamente noto che la sclerosi multipla è più frequente nel sesso femminile (rapporto femmine/maschi: 3 a 1), anche se gli estrogeni svolgono un'azione protettiva nei confronti della malattia (a livello sperimentale è stato dimostrato che un ambiente androgeno non modifica l'incidenza di questa malattia, ma gli estrogeni, attraverso la loro azione sui recettori alfa e beta, riducono l'infiammazione o offrono una protezione agli oligodendriti) e l'esordio dei sintomi avviene di solito in età giovanile. Probabilmente questo aumento di incidenza nel sesso femminile è legato ai cromosomi X che determinano il sesso.

Sul piano sessuale, le donne giovani interessate dalla sclerosi multipla possono avere diversi problemi legati alla sfera ses-



suale, come la riduzione della libido e una difficoltà nel raggiungere l'orgasmo (probabilmente legato ad un disturbo di tipo sensitivo: l'incidenza di dispareunia in queste pazienti è inferiore rispetto alle donne normali). L'aspetto sessuale della sclerosi multipla, strettamente correlato con la qualità di vita della donna, è molto importante, e interessa sia il neurologo che il ginecologo. Un altro aspetto clinico di questa popolazione è la riduzione dell'attività ovarica, come dimostrato da bassi livelli plasmatici di AMH (ormone anti-Mülleriano), legato alla riserva ovarica, e un aumento di FSH e LH: infatti, la conta follicolare valutata dopo il ciclo mestruale è nettamente inferiore a quella delle donne normali di pari età.[1] Anche negli uomini affetti da sclerosi multipla sono state riscontrate disfunzioni sessuali, tra cui ridotta libido (37-86%), disfunzione erettile (34-80%), ipoestesia genitale (21-72%), disfunzione eiaculatoria (34-61%) e anorgasmia (29-64%).[1]

In generale, le pazienti con sclerosi multipla non hanno grandi problemi in termini di fertilità, perché le percentuali di donne con sclerosi multipla che si rivolgono ai centri per la fertilità è sovrapponibile a quella delle donne sane. Tuttavia, le cure per l'infertilità non sono scevre di rischio per le pazienti: è stato osservato un aumento di 7 volte del rischio di riacutizzazione della sclerosi multipla e di 9 volte della comparsa di lesioni alla risonanza magnetica dopo trattamento con agonisti del GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine); i GnRH non antagonisti e le gonadotropine ricombinanti non sembrano però aumentare questi rischi.[2] Nelle pazienti con malattia avanzata trattate con farmaci citotossici, esistono gli stessi problemi presenti nelle pazienti con leucemia o tumori ginecologici: in questi casi si preferisce congelare gli ovociti oppure sottoporre le pazienti a trapianto di tessuto ovarico.

Impatto della gravidanza sulla sclerosi multipla

Innanzitutto è essenziale che al momento della comunicazione della diagnosi di sclerosi multipla ad una donna giovane e fertile venga fatta subito una "riflessione" sulla gravidanza. Le domande che la donna si pone sono:

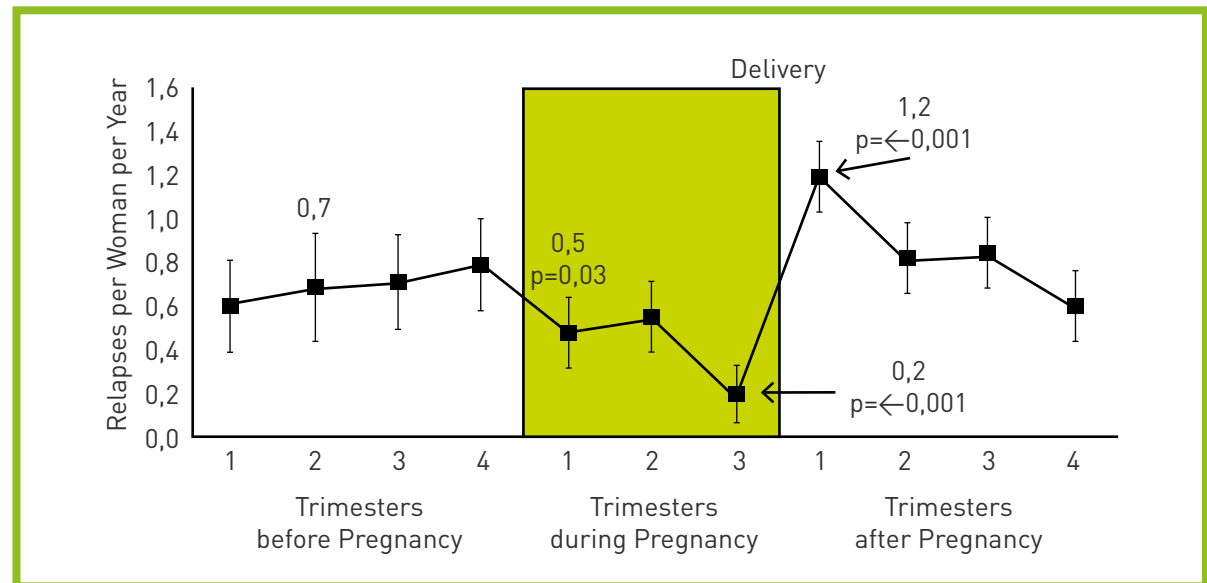


Figura 1. Andamento del rischio di ricaduta di sclerosi multipla in pre-gravidanza, durante la gravidanza e nel periodo post-partum [3]

- Posso aver un figlio? La risposta è positiva, perché la sclerosi multipla non è una controindicazione alla gravidanza
- La gravidanza può influenzare il decorso della malattia?
- Cosa è possibile fare?

Innanzitutto è necessario pianificare la gravidanza in un momento in cui la malattia è stabile (cioè in pazienti che non abbiano avuto ricadute con disabilità nell'anno precedente e senza lesioni attive all'ultima risonanza magnetica), perché il rischio di ricaduta post-partum è elevato e per i potenziali rischi per il feto legati alla terapia immunomodulante/immunosoppressiva.

Durante la gravidanza, compaiono diversi cambiamenti di tipo ormonale e immunologico, tra cui uno shift immunitario dal profilo Th1 al profilo Th2. Questo provoca una riduzione di attività della malattia, soprattutto nel terzo trimestre di gravidanza, mentre aumenta prima e dopo la gravidanza (**Figura 1**), come dimostrato dallo studio PRIMIS e da una recente metanalisi.[3-4]

Dati epidemiologici di letteratura mostrano che la gravidanza ha un importante effetto relativo sull'incidenza di riacutizzazioni dei sintomi di sclerosi multipla e sulla ripresa di malattia solo nel secondo trimestre di gravidanza. Il periodo più perico-

loso è però quello del post-partum (3 mesi), che deve essere monitorato con attenzione, in cui il 30% delle pazienti possono avere una recidiva di malattia.(5-6) I principali fattori predittivi di ricaduta nel post-partum sono una percentuale maggiore di recidive nell'anno precedente la gravidanza e durante la gravidanza, un punteggio DSS maggiore al concepimento e la reintroduzione tardiva (dopo 3 mesi) dei farmaci per la sclerosi multipla dopo il parto. Inoltre, la recidiva nel periodo post-partum è significativamente associata ad un aumento del rischio di progressione della disabilità (5,7). Anche se non tutti i risultati degli studi sono univoci, è possibile affermare che nel lungo termine, la gravidanza non ha un impatto negativo sulla disabilità della sclerosi multipla (in alcuni casi è stato addirittura osservato un effetto protettivo). Un possibile bias di questi studi è che la decisione di intraprendere una gravidanza è legata all'attività di malattia (circa 3/4 di pazienti con diagnosi di sclerosi multipla non hanno una gravidanza soprattutto per il timore che i sintomi interferiscano con la maternità/paternità).(8)

Gli effetti protettivi della gravidanza, che rallentano il decorso della sclerosi multipla, sono mediati dall'azione di estrogeni e progesterone sui recettori alfa e beta e includono soprattutto modifiche del profilo secretorio di citokine pro- e anti-infiammatorie da parte delle cellule T, e un'azione neurotrofica sugli oligodendrociti.(9-10)

Il tipo di risposta immunitaria materna dipende anche da una specifica induzione delle cellule T regolatorie da parte degli antigeni paterni, rilasciati dalla placenta, e dall'aumento delle cellule chiare CD56 regolatorie, che rappresentano la popolazione cellulare più rappresentata nella decidua.(11) Le cellule T regolatorie vengono modificate anche dal progesterone, che è coinvolto nell'involuzione del timo.(12)

In conclusione, si può affermare con un certo grado di sicurezza che la gravidanza ha un effetto neutro o addirittura positivo nei confronti della sclerosi multipla, e che la gravidanza nella donna con sclerosi multipla non deve essere considerata una gravidanza a rischio.





Impatto della sclerosi multipla sulla gravidanza

Diversi studi dimostrano che non esiste alcuna correlazione tra la sclerosi multipla e un aumento del rischio di complicanze in gravidanza e alterazioni fetali.(13) Inoltre, uno studio prospettico multicentrico ha evidenziato un aumento di incidenza di parti cesarei e di parti vaginali assistiti, attribuiti con ogni probabilità ad alterazioni della funzione del pavimento pelvico e a fattori indirettamente legati alla malattia (aumento del BMI, decisione del medico).(14).

Allattamento

Dopo il parto è importante la reintroduzione dei farmaci DMD per prevenire le ben note recidive di malattia. L'allattamento non è importante solo per il benessere del neonato, ma anche per la paziente con sclerosi multipla. Una metanalisi ha mostrato che l'allattamento ha un effetto protettivo sull'attività clinica della malattia, anche se la scelta di allattare può essere associata ad un'attività più benigna della malattia pre-gravidanza. Altre esperienze cliniche hanno dimostrato che l'allattamento esclusivo riduce il rischio di recidiva di circa 5 volte in pazienti con forma aggressiva di malattia e che le recidive sono più frequenti (hazard ratio 1,7) nelle pazienti che hanno deciso di non allattare, mentre altri studi hanno dimostrato un effetto neutro dell'allattamento sulle recidive di malattia.(15-18)

Terapia per la sclerosi multipla e gravidanza

I problemi relativi alla terapia da considerare in gravidanza sono innanzitutto i rischi per il feto/neonato (rischio di abortività spontanea, insorgenza di malformazioni, necessità di un periodo di wash-out dal trattamento prima del concepimento) e poi quelli per la madre (ripresa di attività della malattia, che si può verificare soprattutto dopo la sospensione dei farmaci di seconda linea come fingolimod e natalizumab).(19)

Nel periodo periconcezionale, il trattamento con i farmaci che modificano la malattia (DMD) può essere necessaria nelle for-

me aggressive di sclerosi multipla e ha effetti positivi sulle recidive post-partum. Tranne alcuni casi di riduzione del peso del neonato, non sono state osservate altre complicanze con il trattamento di prima linea con interferone beta.(20). L'esposizione a lungo termine a glatiramer acetato (almeno 7 mesi) non è associata a complicanze perinatali o post-natali fino a 1 anno di età. Nel follow-up a lungo termine (fino a 5 anni), non sono stati riportati da questi farmaci somministrati per almeno 2 settimane durante la gravidanza, fase in cui l'ambiente fetale è molto protetto (un eventuale danno che avviene entro le prime 8 settimane di gravidanza provoca inevitabilmente un aborto spontaneo).(21-22). Pertanto, questi farmaci possono essere interrotti senza problemi una volta che la paziente diventa gravida.(20)

La risonanza magnetica in gravidanza non provoca danni al feto, mentre è controindicato l'uso del gadolinio, che si dissocia nel liquido amniotico dove raggiunge concentrazioni nefrotossiche per il feto.(23)

Se si verifica una recidiva di malattia durante la gravidanza, è possibile somministrare un trattamento a breve termine (3-5 giorni) con prednisolone e metilprednisolone ad alte dosi, che possono però aumentare il rischio di alterazioni del palato e delle labbra durante il primo trimestre o di basso peso fetale e parto pretermine nell'ultima fase di gravidanza.(24)

Sicurezza dei DMD sugli indici fetali

I DMD appartengono a diverse categorie di rischio per la somministrazione in gravidanza stabilite dall'FDA (**Figura 2**). In generale occorre evitare due comportamenti estremi: continuare il trattamento per tutto del decorso della gestazione o consigliare l'aborto terapeutico in caso di esposizione ad un farmaco potenzialmente dannoso. È necessario pertanto individuare modelli di intervento adeguati per ciascuna paziente.

CLASSIFICAZIONE FDA PER L'UTILIZZO DEI FARMACI IN GRAVIDANZA (FDA 2008)	
Categoria A	Studi adeguati e ben controllati hanno fallito nel dimostrare un rischio per il feto nel primo trimestre di gravidanza (e non esistono evidenze a favore di rischio per i trimestri successivi).
Categoria B	Gli studi di riproduzione animale hanno fallito nel dimostrare un rischio per il feto. Non esistono studi adeguati e ben controllati in donne gestanti.
Categoria C	Gli studi di riproduzione animale hanno dimostrato effetti avversi sul feto. Non esistono studi adeguati e ben controllati in donne gestanti. I potenziali benefici del trattamento potrebbero permetterne la continuazione nonostante rischi potenziali.
Categoria D	Evidenza di rischio per il feto umano dagli studi pre-commercializzazione e dall'osservazione post-commercializzazione. I potenziali benefici del trattamento potrebbero permetterne la continuazione nonostante i rischi potenziali.
Categoria X	Dimostrazione di malformazioni fetali nell'animale o nell'uomo e/o evidenza di rischio per il feto umano dagli studi pre-commercializzazione o dall'osservazione post-commercializzazione. I rischi legati alla somministrazione di tale farmaco in gravidanza chiaramente superano i potenziali benefici.
Categoria N	Non classificato.

Figura 2. Classificazione FDA per l'utilizzo dei farmaci in gravidanza (2008)

FARMACI DI PRIMA LINEA

Interferone beta (classe FDA C)

Approccio conservativo: interrompere la terapia prima del concepimento e mantenere un'adeguata contraccezione per 1 mese dopo la sospensione del farmaco. Approccio attivo: sospendere la contraccezione, mantenere la terapia fino al concepimento e discutere l'eventuale sospensione della terapia dopo il riscontro di gravidanza.

Glatiramer acetato (unico farmaco in classe FDA B)

Approccio conservativo: interrompere la terapia prima del concepimento e mantenere un'adeguata contraccezione per 1 mese dopo la sospensione del farmaco. Approccio attivo: sospendere la contraccezione, mantenere la terapia fino al concepimento e discutere l'eventuale sospensione della terapia dopo il riscontro di gravidanza.

Dimetilfumarato (classe FDA C)

Studi su animali non hanno evidenziato teratogenicità o un impatto sulla fertilità (femminile o maschile). Su pazienti, non è stato osservato alcun aumento del rischio di anomalie fetali nel primo trimestre di gravidanza e l'incidenza di aborti spontanei è in linea con quella della popolazione generale. Approccio conservativo: interrompere la terapia prima del concepimento. La contraccezione può essere sospesa dopo un breve tempo dall'interruzione terapeutica (anche al primo ciclo mestruale immediatamente dopo la sospensione del farmaco), perchè l'emivita è molto breve (1 ora). Può essere utilizzato in gravidanza se necessario e se i rischi non superano i benefici per il feto.

Teriflunomide (classe FDA X)

Studi su animali: tossica per l'embrione e teratogena in ratti e conigli al range terapeutico per l'uomo. Sono stati descritti eventi avversi sul concepimento anche in caso di somministrazione durante la gestazione e l'allattamento. Su pazienti, non è stato osservato un aumento significativo del rischio di anomalie fetali nel primo trimestre di gravidanza e l'incidenza di aborti spontanei è in linea con quella della popolazione generale. Anche il paziente maschio deve sospendere il trattamento per poter concepire. Utilizzare un'adeguata contraccezione durante il trattamento e interrompere la terapia prima del concepimento. È raccomandata la procedura per la rapida eliminazione del farmaco (con colestiramina o carbone attivo, anche nel sesso maschile) perché si accumula nell'organismo per 8 mesi – 2 anni; durante la procedura occorre utilizzare una doppia contraccezione finché la concentrazione plasmatica è $> 0,02$ mg/l. Il concepimento è permesso dopo 2 rilevazioni $< 0,02$ mg/l. In caso di gravidanza accidentale, è opportuno interrompere immediatamente il trattamento ed eseguire procedura di eliminazione accelerata con colestiramina o carbone attivo.

FARMACI DI SECONDA LINEA

Fingolimod (classe FDA C)

I dati del registro nazionale mostrano che la prevalenza delle malformazioni congenite è in linea a quanto osservato nella popolazione generale. Interrompere la terapia prima del concepimento e mantenere un'adeguata contraccezione per altri 2 mesi dopo la sospensione del farmaco. Non è necessaria la sospensione preventiva per il paziente di sesso maschile in terapia.

Natalizumab (classe FDA C)

Gli studi su animali non hanno mostrato una tossicità riproduttiva. I dati disponibili di letteratura sull'uomo non mostrano un effetto del farmaco sugli esiti della gravidanza. Il registro prospettico sulla gravidanza (355 pazienti) ha mostrato 316 nati vivi, con 29 neonati con difetti alla nascita (16 maggiori): questo tasso è simile a quello di altri registri su pazienti con sclerosi multipla. L'incidenza di aborti spontanei è in linea con quella della popolazione generale. In caso di gravidanza accidentale, deve essere presa in considerazione l'opportunità di interrompere il trattamento. I dati di letteratura mostrano casi di trombocitopenia e anemia transitoria lievi/moderate in bambini nati da donne trattate con natalizumab nel terzo trimestre di gravidanza: si raccomanda di monitorare questi neonati per possibili anomalie ematologiche. Approccio conservativo: interrompere la terapia prima del concepimento e mantenere un'adeguata contraccezione per altri 2-3 mesi dopo la sospensione del farmaco. Approccio attivo: sospendere la contraccezione, mantenere la terapia fino al concepimento (eseguire dosaggio plasmatico della beta-HCG prima di ogni infusione) e discutere l'eventuale sospensione della terapia dopo il riscontro di gravidanza.

Alentuzumab (classe FDA C)

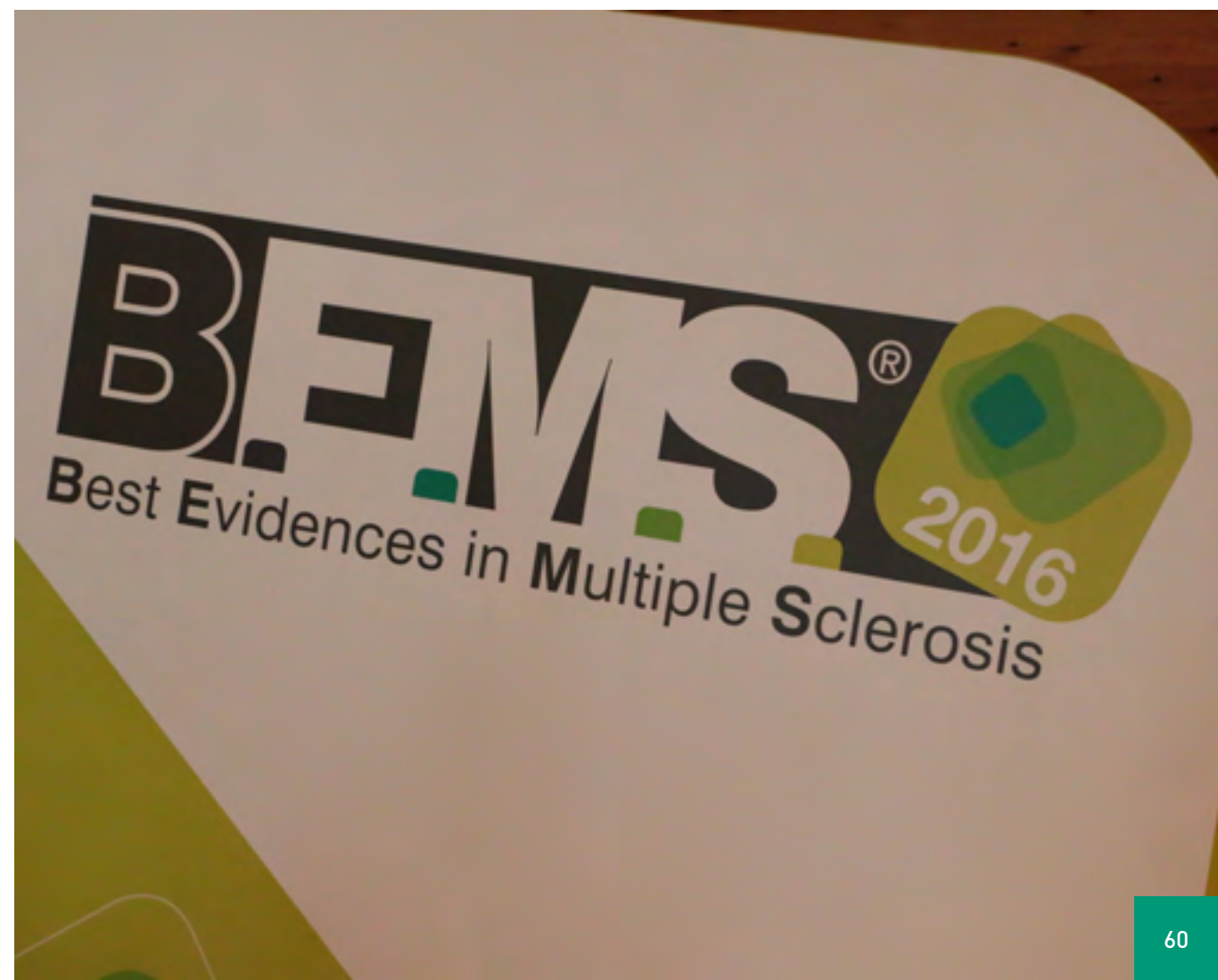
Approccio conservativo: interrompere la terapia prima del concepimento e mantenere un'adeguata contraccezione per altri 4 mesi dopo la sospensione del farmaco. Ad oggi non è stato segnalato alcun effetto teratogeno sulle 193 gravidanze note. L'incidenza di aborti spontanei è in linea con quella della popolazione generale.

ALTRI FARMACI	
Mitoxantrone (classe FDA D)	Approccio conservativo: interrompere la terapia prima del concepimento e mantenere un'adeguata contraccezione per altri 6 mesi dopo la sospensione del farmaco.
Azatioprina (classe FDA D)	Approccio conservativo: interrompere la terapia prima del concepimento e mantenere un'adeguata contraccezione per altri 3 mesi dopo la sospensione del farmaco.
Ciclofosfamide (classe FDA D)	Approccio conservativo: interrompere la terapia prima del concepimento e mantenere un'adeguata contraccezione per altri 3 mesi dopo la sospensione del farmaco.
Rituximab (classe FDA C)	Approccio conservativo: interrompere la terapia prima del concepimento e mantenere un'adeguata contraccezione per altri 12 mesi dopo la sospensione del farmaco.
Metotrexate (classe FDA X)	Approccio conservativo: interrompere la terapia prima del concepimento e mantenere un'adeguata contraccezione per altri 6 mesi dopo la sospensione del farmaco.

Sono state proposte alcune raccomandazioni per la gestione dei farmaci più utilizzati nella sclerosi multipla quando la paziente desidera una gravidanza, derivate sia dalle schede tecniche dei farmaci (approccio conservativo) che dall'esperienza clinica e di letteratura su singoli farmaci, considerando anche le aspettative e le necessità delle pazienti e il fatto che non si conosce il tempo che intercorre tra la decisione sulla maternità e l'inizio effettivo della gravidanza (approccio attivo).^[25-26]

Nella pratica clinica sono state individuate 2 categorie di farmaci con diversi profili di sicurezza nei confronti della gravidanza:

1. interferone beta, glatiramer acetato e natalizumab, potenzialmente mantenibili fino al concepimento e in alcuni casi anche durante la gestazione
2. teriflunomide, fingolimod, alemtuzumab, mitoxantrone e ciclofosfamide, potenzialmente embriotossici e da sospendere prima del concepimento (con diverso periodo di wash-out). Data la recente commercializzazione di dimetilfumarato, non sono disponibili ancora sufficienti dati di sicurezza: è consigliabile la sospensione del farmaco con wash out di 1 mese.



Bibliografia

1. Amato MP et al. Fertility, pregnancy and childbirth in patients with multiple sclerosis: impact of disease-modifying drugs. *CNS Drugs*. 2015 Mar;29(3):207-20
2. Hellwig K et al. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2013 Nov;149(2):219-24
3. Confavreux C et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):285-91
4. Finkeisztejn et al. 2001
5. Vukusic S et al. The Pregnancy In Multiple Sclerosis Group; Pregnancy In Multiple Sclerosis Group. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004 Jun;127(Pt 6):1353-60.
6. 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
7. Portaccio E et al.; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Aug;85(8):845-50
8. Alwan S et al. Multiple sclerosis and pregnancy: a comparison study. *Can J Neurol Sci*. 2013 Jul;40(4):590-6
9. Javadian A et al. Effect of estrogen on Th1, Th2 and Th17 cytokines production by proteolipid protein and PHA activated peripheral blood mononuclear cells isolated from multiple sclerosis patients. *Arch Med Res*. 2014 Feb;45(2):177-82.
10. Khalaj AJ et al. Nudging oligodendrocyte intrinsic signaling to remyelinate and repair: Estrogen receptor ligand effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016 Jun;160:43-52.
11. Patas K et al. Pregnancy and multiple sclerosis: feto-maternal immune cross talk and its implications for disease activity. *J Reprod Immunol*. 2013 Mar;97(1):140-6
12. Hughes GC. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2012 May;11(6-7):A502-14.
13. van der Kop ML et al. Neonatal and delivery outcomes in women with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011 Jul;70(1):41-50
14. Jalkanen A et al. Pregnancy outcome in women with multiple sclerosis: results from a prospective nationwide study in Finland. *Mult Scler*. 2010 Aug;16(8):950-5
15. Pakpoor J et al. Breastfeeding and multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. *J Neurol*. 2012 Oct;259(10):2246-8
16. Langer-Gould A et al. Exclusive breastfeeding and the risk of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 Aug;66(8):958-63.
17. Hellwig K et al. Exclusive Breastfeeding and the Effect on Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *JAMA Neurol*. 2015 Oct;72(10):1132-8
18. Portaccio E et al.; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Breastfeeding is not related to postpartum relapses in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 Jul 12;77(2):145-50
19. Martinelli V et al. Recurrent disease-activity rebound in a patient with multiple sclerosis after natalizumab discontinuations for pregnancy planning. *Mult Scler*. 2013 Jun 17
20. Fragoso YD et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Feb;115(2):154-9
21. Fragoso YD et al. Long-term use of glatiramer acetate by 11 pregnant women with multiple sclerosis: a retrospective, multicentre case series. *CNS Drugs*. 2010 Nov;24(11):969-76
22. Hellwig K et al. Glatiramer acetate and interferon-beta throughout gestation and postpartum in women with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011 Mar;258(3):502-3
23. Webb JA et al.; Members of Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005 Jun;15(6):1234-40
24. oyle PK. Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum (Minneapolis)*. 2014 Feb;20(1 Neurology of Pregnancy):42-59
25. Vukusic S et al. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015 May;11(5):280-9
26. Lu E et al. Safety of disease-modifying drugs for multiple sclerosis in pregnancy: current challenges and future considerations for effective pharmacovigilance. *Expert Rev Neurother*. 2013 Mar;13(3):251-60



- La sclerosi multipla è più frequente nel sesso femminile (rapporto femmine/maschi: 3 a 1)
- Sul piano sessuale, sia le donne che gli uomini con sclerosi multipla possono avere diversi problemi legati alla sfera sessuale
- È essenziale che al momento della comunicazione della diagnosi di sclerosi multipla ad una donna giovane e fertile venga fatta subito una “riflessione” sulla gravidanza, e pianificare la gravidanza in un momento in cui la malattia è stabile
- La gravidanza ha un effetto neutro o addirittura positivo nei confronti della sclerosi multipla: la gravidanza nella donna con sclerosi multipla non deve essere considerata una gravidanza a rischio
- Non esiste alcuna correlazione tra la sclerosi multipla e un aumento del rischio di complicanze in gravidanza e alterazioni fetali
- Interferone beta, glatiramer acetato e natalizumab sono potenzialmente somministrabili fino al concepimento e in alcuni casi anche durante la gestazione
- Teriflunomide, fingolimod, alemtuzumab, mitoxantrone e ciclofosfamide sono potenzialmente embriotossici e da sospendere prima del concepimento

APPROCCIO AL TRATTAMENTO: ESCALATION VERSUS INDUCTION

Moderatore

Prof. Carlo Pozzilli, Ordinario di Neurologia alla Sapienza
Università di Roma, Responsabile del Centro Sclerosi Multipla
dell'Azienda Ospedaliera S. Andrea di Roma

Relatori

Dott. Enrico Millefiorini, Policlinico Umberto I - Università
degli Studi di Roma "La Sapienza"

Dr.ssa Roberta Lanzillo, Università degli Studi Federico II
di Napoli

Nello schema tradizionale dei farmaci per il trattamento della sclerosi multipla (**Figura 1**) sono considerati 3 items (l'efficacia, la sicurezza e la modalità di trattamento) e si nota che all'aumentare dell'efficacia c'è anche un aumento dei rischi correlati (1).

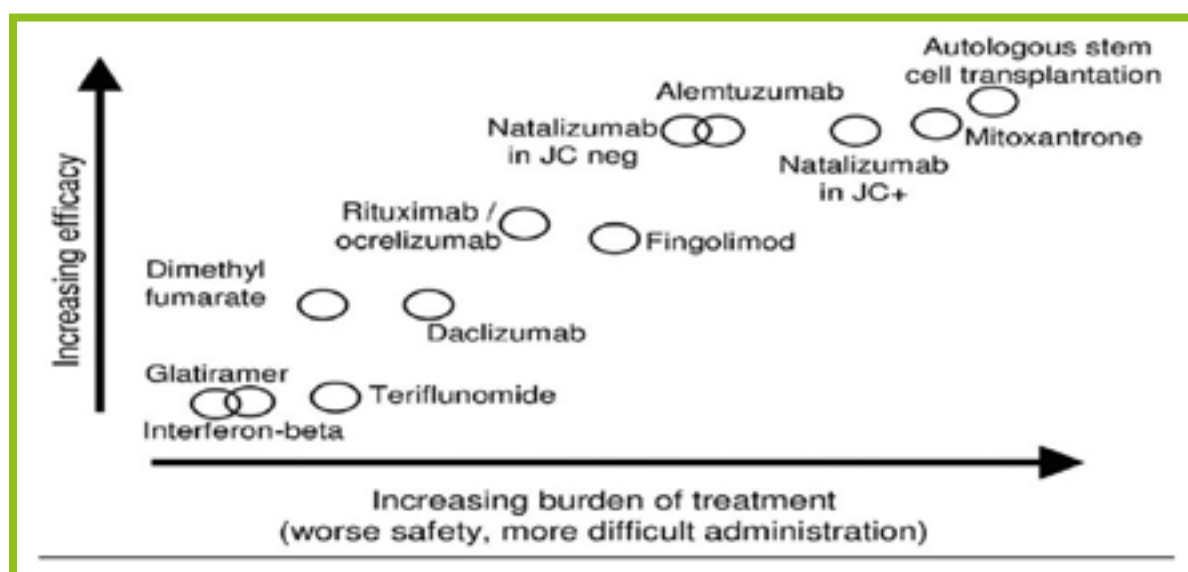
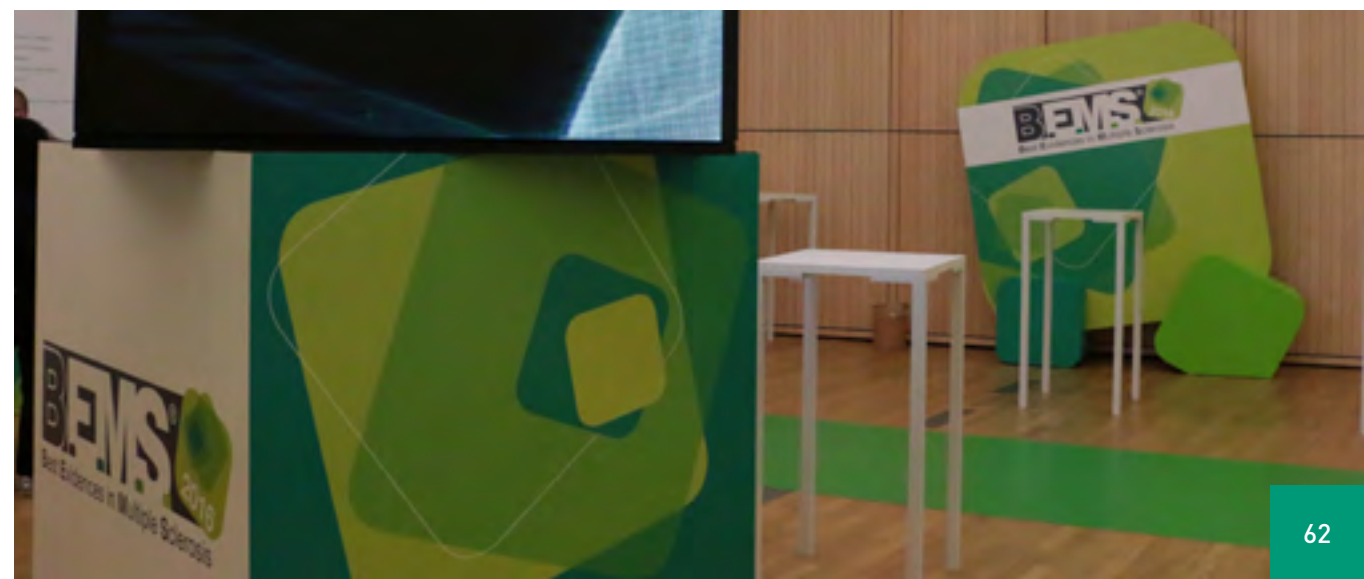


Figura 1 – Schema di posizionamento dei farmaci per il trattamento della sclerosi multipla secondo tre items: efficacia, sicurezza e modalità di trattamento (da: Coles A. Ann Indian Acad Neurol, 2015).

Il problema dell'impostazione iniziale della terapia

Si vede anche che c'è sempre chiaramente una forbice: fondamentalmente si afferma che a una moderata efficacia corrisponde un moderato rischio e che a un'alta efficacia si ha un alto rischio, anche se non c'è una vera e propria regola, tant'è che si sta parlando di due situazioni che sono in contrapposizione tra loro. Tutti questi anni di incontri e riunioni e la letteratura ci hanno insegnato un concetto importante, ovvero che il paziente va trattato molto rapidamente: o nella forma CIS (che è la situazione migliore) o nella fase iniziale remittente. Questo per prevenire danni strutturali, ridurre l'infiammazione e la perdita di assoni e per far sì che la scala di invalidità non salga troppo ed evitare il passaggio alla forma secondariamente progressiva. Il problema, però, è che noi in questi anni abbiamo sviluppato tante armi per curare questa malattia ma non tutte le terapie sono effettivamente utili e non in tutti pazienti. Perciò il problema che ci poniamo oggi non è quello di quando iniziare la terapia ma che cosa dare al paziente. Bisognerebbe essere sicuri di dare il farmaco giusto al momento giusto perché poi il paziente da un anno all'altro non è uguale a se stesso e può cambiare. Perciò



è molto difficile sapere a priori qual è il trattamento giusto da dare al paziente. Grazie alla risonanza magnetica abbiamo naturalmente delle indicazioni cliniche che ci possono spingere a far prevalere un farmaco efficace rispetto a uno meno efficace o meno rischioso in base alle linee guida che tutti conoscono.

Due approcci che rispecchiano filosofie opposte

Per cui abbiamo due trattamenti: l'escalation, argomento di questo intervento, e l'induction, oggetto della relazione successiva. Questi due trattamenti sono esattamente l'uno il contrario dell'altro, perciò nascono da due filosofie differenti. L'escalation consiste nell'iniziare la terapia con il migliore rapporto di rischi rispetto ai benefici e, se necessario, avanzare più tardi in modo sequenziale in una piramide di trattamento, introducendo farmaci di potenza maggiore sebbene solitamente con maggiore tossicità e che non necessariamente implicano una superiore efficacia. I farmaci che ne fanno parte sono fondamentalmente gli interferoni, che usiamo dal 1996, ai quali poi si sono aggiunti nel tempo i farmaci orali; poi ci sono i farmaci di seconda linea che, tra le altre cose, per la registrazione italiana in alcuni casi siamo obbligati a seguire. Gli algoritmi dei trattamenti proposti (2), come quello latino-americano (Figura 2) e quello spagnolo,

sono uguali: prima l'interferone, poi c'è il glatiramer acetato, quindi ci sono i farmaci orali e poi quelli di seconda linea.

La risposta al trattamento di prima linea

Nella risposta ai farmaci che modificano la malattia (Figura 3) possiamo venirci a trovare in due situazioni su cui non si può discutere: la piena risposta, per cui il paziente sta "fermo" in termini di ricadute, non ha problemi alla risonanza magnetica e perciò il quadro è assolutamente stabile, e il non rispondere di cui sappiamo qual è il motivo della mancata risposta. Comincia qualche problema con il paziente che risponde parzialmente alla terapia se facciamo l'escalation di prima linea. Allora ci si chiede: quando si deve cambiare il farmaco? Quando il paziente ha una lesione attiva? Quando ne ha due? È dunque importante considerare quando e come cambiare il trattamento nei pazien-

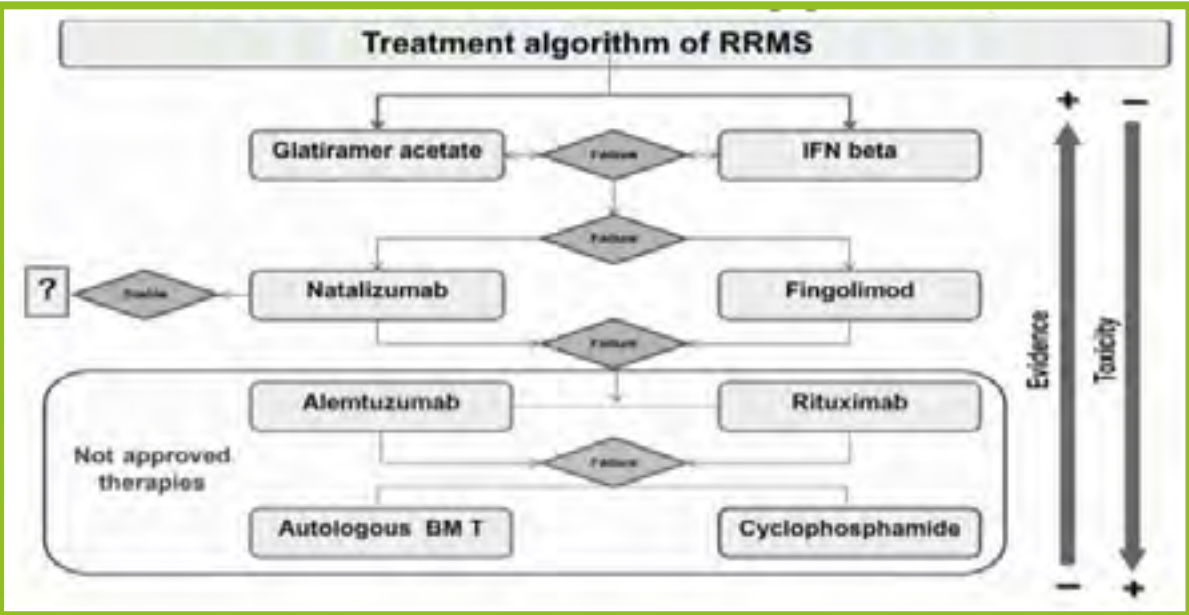


Figura 2 – Escalation strategy: algoritmo di trattamento secondo l'approccio latino-americano (da: Lazibat I, et al. Coll Antropol, 2014).

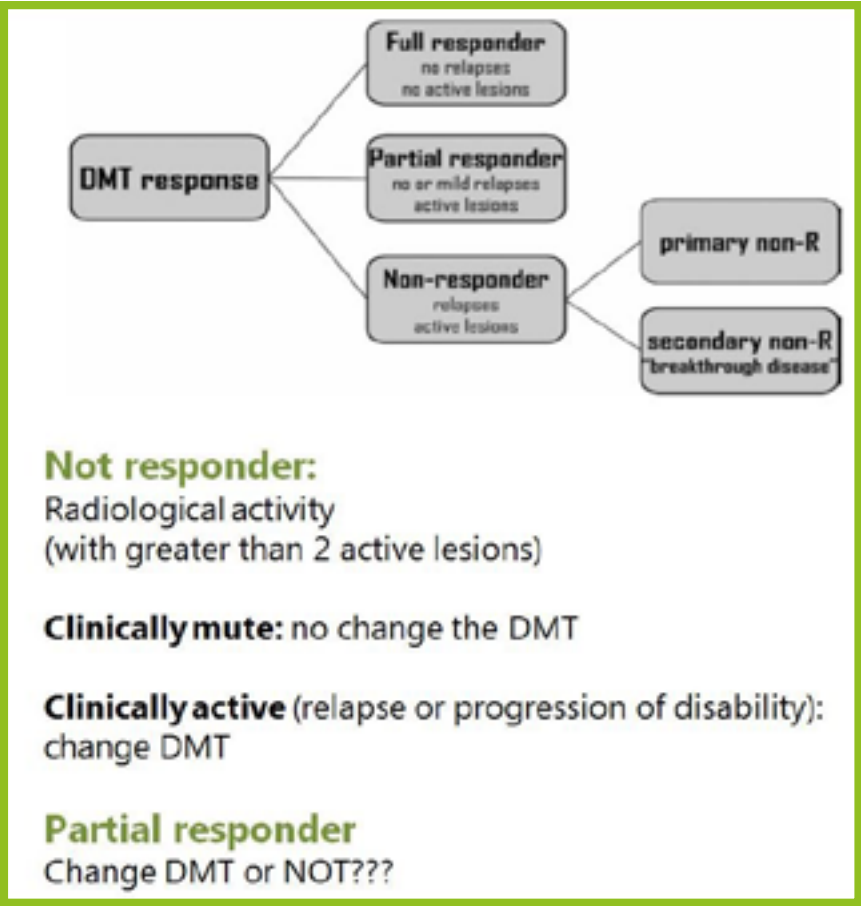


Figura 3 – Possibili risposte alla terapia modificante la malattia (DMT): full responder, non-responder, partial responder (da Rieckmann P, et al. Therapeutic Advantaces in Neurological Disorders, 2008).

ti con un'inadeguata risposta. I vantaggi dell'escalation therapy chiaramente consistono nel fatto che i rischi del paziente sono bassi, gli svantaggi sono invece che non c'è sempre un controllo della malattia.

Prospettive future

Per concludere credo fundamentalmente che non ci sia nessuno in Europa che usi una sola di queste due impostazioni nel 100% dei casi. Io credo che ogni paziente meriti un'attenta analisi e che c'è il paziente che magari deve fare l'escalation, o che almeno ci sembra debba fare l'escalation, e quello che deve fare l'induction. Comunque, fundamentalmente tutti e due questi trattamenti sono leciti e corretti. Io ritengo che nel futuro la genomica e la genetica ci daranno la risposta su che cosa fare, cioè su quali farmaci potranno essere utili su quali pazienti: credo fermamente che il futuro potrebbe essere questo e forse anche quello del trattamento con più di un farmaco, che è un'altra strategia di cui si parla molto.



- Un punto acclarato è che il trattamento della sclerosi multipla deve essere il più precoce possibile.
- L'escalation therapy punta a iniziare con farmaci dal migliore rapporto rischio/beneficio, privilegiando la sicurezza, per poi eventualmente passare a principi attivi più potenti in caso di necessità.
- I due aspetti più complessi per il clinico con questa strategia consistono nell'impostazione della terapia (quale farmaco dare, e quando) e nella decisione di uno switch nei pazienti parzialmente responsivi alla terapia di prima linea.



Induction therapy in MS

Le due strategie (escalation e induction) non sono mutuamente esclusive, vanno ovviamente calate nel contesto reale. Occorre porre l'attenzione sul razionale della terapia di induzione nella sclerosi multipla considerando che "induzione" è un termine che noi vicariamo da altre discipline, dall'oncologia e dall'immunematologia, e non è perfettamente attinente a quello che noi otteniamo anche con farmaci potenti nell'ambito della sclerosi multipla. Il razionale consiste nel trattare il più precocemente possibile la malattia con farmaci molto efficaci (o più aggressivi) per cercare di migliorare gli outcome a lungo termine e soprattutto preservare la salute del sistema nervoso, in particolare in relazione al fisiologico processo di invecchiamento che avviene in tutti i soggetti.

I farmaci adatti alla terapia di induzione

Tra tutti i farmaci attualmente disponibili quando parliamo di terapia di induzione probabilmente dobbiamo riferirci soltanto ad alcuni di essi (4): in particolare trapianto di midollo, mitoxantrone e, tra i farmaci che sono attualmente prescrivibili, l'alemtuzumab che forse è l'unico a dare una vera induzione a lungo termine dello stato di remissione di malattia; per quanto riguarda invece il natalizumab vi è un punto interrogativo in quanto ef-



Figura 4 – Il grafico evidenzia, tra i farmaci attualmente disponibili per il trattamento della sclerosi multipla, quelli effettivamente utilizzabili in terapia di induzione (da Hauser SL, et al. Ann Neurol, 2013)

fettivamente è una terapia di mantenimento (**Figura 4**). Si è visto infatti che con alcuni approcci, cioè la riduzione della finestra e l'introduzione del farmaco di seconda linea, si mantiene a lungo l'effetto del natalizumab ma, nella maggior parte dei casi, assistiamo a una ripresa di attività di malattia. Quindi l'induzione si può ottenere effettivamente soltanto con pochi farmaci.

I concetti di riserva cerebrale e riserva cognitiva e il rapporto con il volume cerebrale

Il concetto fondamentale è quello della riserva cerebrale cioè la capacità di compensare per il danno focale infiammatorio ma anche per il danno subclinico e diffuso infiammatorio che si ha nella sclerosi multipla. La riserva cerebrale è diversa dalla riserva cognitiva, che noi riusciamo ad accumulare grazie anche ad attività ricreative che arricchiscano dal punto di vista cognitivo ma anche grazie ad attività fisica (health style life) e uno stile di vita adatto. Mantenere sia la riserva cerebrale che la riserva cognitiva il più a lungo possibile nei pazienti probabilmente aiuta anche ad affrontare quello che avviene nel decorso della malattia



a causa di un sottostante continuo processo di invecchiamento cerebrale. Noi possiamo valutare la riserva cerebrale in parallelo con la perdita di volume cerebrale perché i due fenomeni vanno di pari passo, almeno in parte. Esiste anche tutta una serie di discorsi riguardo alla connettività cerebrale che non è funzione del volume e va studiata con metodiche molto più raffinate, ma il volume cerebrale di per sé ci dà un'indicazione: quindi ridurre il tasso di atrofia vuol dire preservare sicuramente la riserva cerebrale. È stato ampiamente dimostrato che la riserva cerebrale e la riserva cognitiva indipendentemente proteggono dal declino cognitivo nel tempo (**Figura 5**) e indipendentemente anche dall'accumulo di lesioni infiammatorie focali (5). Pertanto quali sono i nostri obiettivi nella terapia della sclerosi multipla e perché la terapia di induzione ha una sua validità scientifica? Perché ci aiuta a preservare ulteriormente anche il volume cerebrale e quindi a cercare di mantenere il più a lungo possibile la salute cerebrale del paziente.

La precocità di intervento all'interno della finestra terapeutica

Perché la terapia di induzione va instaurata precocemente? Perché è stato dimostrato che l'attività infiammatoria sulla quale questi farmaci agiscono fondamentalmente con il loro potere immunosoppressivo aspecifico o specifico l'attività infiammatoria è decrementale sia con l'attività di malattia sia semplicemente con l'età (6). Un paziente che esordisce più tardi, in età più avanzata, ha un'attività infiammatoria minore rispetto i pazienti che esordiscono precocemente, quindi un trattamento precoce in pazienti giovani con farmaci di induzione ha sicuramente efficacia maggiore; del resto è ampiamente dimostrato anche che la maggior parte delle lesioni infiammatorie sono clinicamente silenti ma nonostante questo conducono ad atrofia cerebrale nel breve periodo. L'atrofia cerebrale del resto è un fenomeno precocissimo. Sappiamo che interviene già nelle forme CIS, quindi ancora prima che si parli di sclerosi multipla definita e l'effetto dell'atrofia cerebrale insieme all'effetto dell'accumulo di lesioni in T2 aumenta la probabilità di disabilità a lungo termine, quindi

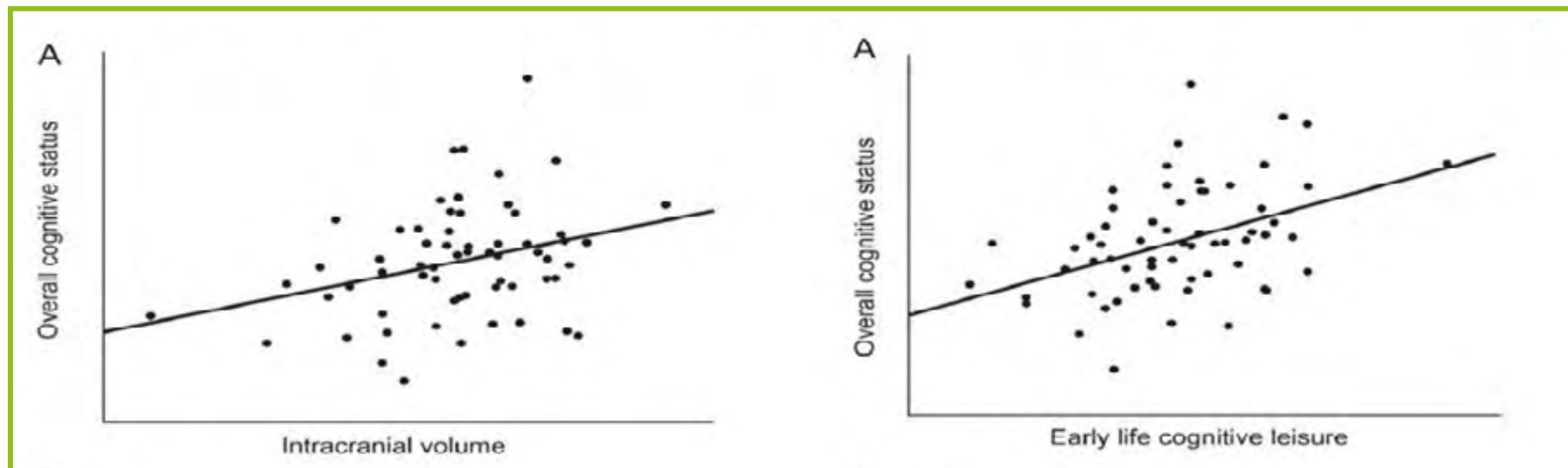


Figura 5 – I due grafici dimostrano come la riserva cerebrale (a sinistra) e la riserva cognitiva (a destra) proteggono dal declino cognitivo nel tempo in modo indipendente (da Sumowski JF, et al. Neurology, 2013).

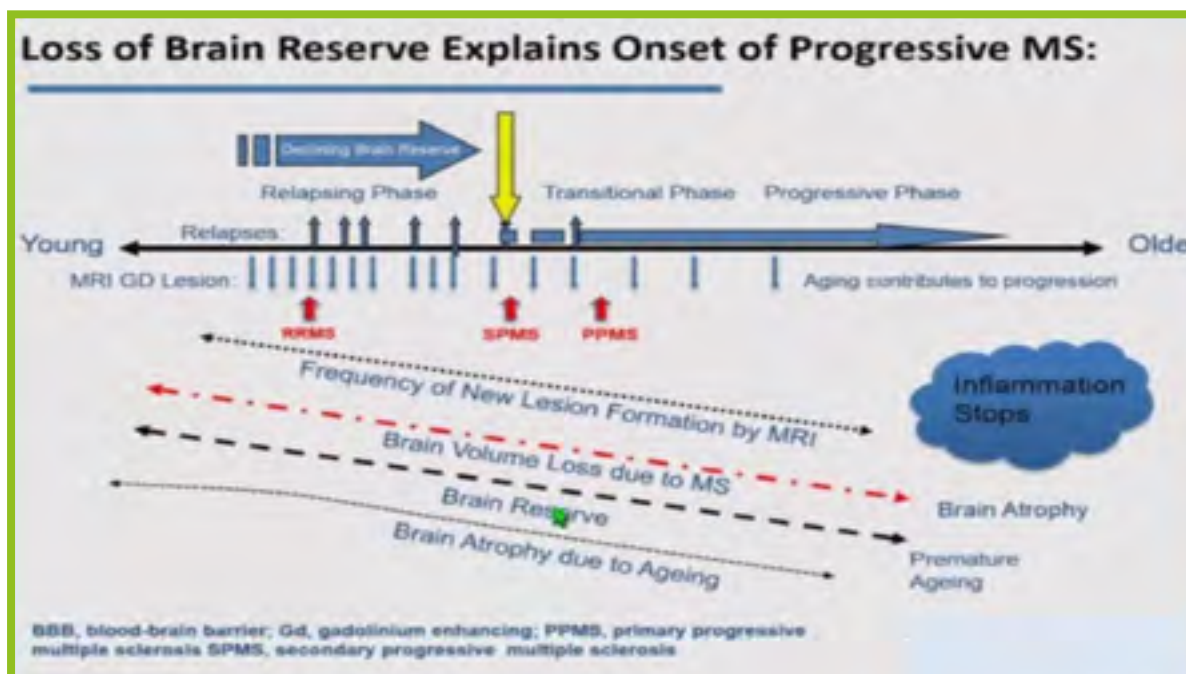


Figura 6 – Spiegazione dell'insorgenza della fase progressiva della sclerosi multipla attrverso la perdita di riserva cerebrale (da Vollmer T, et al. J Neurol Sci, 2015).

la combinazione della protezione sull'atrofia e della protezione sull'infiammazione sono i due aspetti che le terapie di induzione ci possono consentire meglio. Uno schema presentato recentemente all'American Academy of Neurology (7) fa capire quanto sia importante intercettare con una terapia efficace un paziente prima che raggiunga una certa soglia di atrofia cerebrale, soglia che poi si riduce considerando anche l'invecchiamento fisiologico del cervello (**Figura 6**): si evidenzia quindi quanto l'età e l'invecchiamento fisiologico forse intervengono poi nello switch tra forma recidivante-remittente e forma secondariamente progressiva e, pertanto, la necessità di intervenire precocemente.

Del resto la finestra terapeutica esiste anche per i farmaci come l'alemtuzumab, più potente. Si è visto che nelle forme recidivanti-remittenti l'efficacia per esempio sulla disabilità è talmente evidente da aversi addirittura un miglioramento dell'EDSS, mentre nelle forme secondariamente progressive - pur essendosi visto comunque un effetto positivo - c'è un peggioramento dell'EDSS nel tempo perché abbiamo probabilmente perso tempo, cioè si è intervenuti troppo tardivamente. Noi questo effetto l'abbiamo visto anche con i farmaci di seconda linea di uso

corrente, per esempio con natalizumab; l'effetto di natalizumab è tanto più evidente sullo stato di relapse-free quanto più precocemente si utilizza (8) cioè per esempio nei pazienti con un EDSS 2 rispetto a pazienti che iniziano la terapia con un EDSS basale di 5. La stessa cosa per esempio con il fingolimod: nella nostra esperienza utilizzare il fingolimod precocemente, cioè nei naïve piuttosto che con pazienti che hanno già 1/2/3 DMT nel loro bagaglio, ha un effetto molto evidente sia sullo stato relapse free che sull'analisi del relapse rate. In ultimo si è dimostrato dalla metanalisi del gruppo di francesi quanto i farmaci di seconda linea siano più efficaci dei farmaci di prima linea nel ridurre nel ridurre il tasso di atrofia cerebrale: questo ormai è assodato, sia per i singoli farmaci sia da questi studi che raggruppano insieme tutti i dati che derivano da studi di farmaci di seconda linea (9).

L'effettuazione del profilo prognostico per la selezione dei pazienti

Infine esiste la possibilità di fare un profilo prognostico dei pazienti già al basale attraverso semplicemente i dati demografici ma soprattutto inserendo i dati relativi alle ricadute, al recupero dalle ricadute e alla risonanza abbiamo un'idea di quali sono i pazienti che hanno una prognosi peggiore e per i quali l'induzione ha maggiore senso (10). Forse questo è il caso in cui l'escalation potrebbe avere un margine di vantaggio. Grazie all'escalation noi possiamo avere un minimo di follow-up del paziente per renderci conto di quanto il paziente effettivamente sia attivo, quando invece iniziamo con un'induction ci dobbiamo fidare di una fotografia, quindi di un dato trasversale del paziente come è in quel momento e ci sono situazioni in cui credo che questo sia indispensabile. Per concludere si può quindi dire che preservare il volume cerebrale è l'obiettivo fondamentale, ossia avere un volume del cervello sano, possibilmente bilanciando il profilo rischi/benefici e pertanto scegliendo il paziente con la prognosi peggiore. Quindi occorrono una selezione puntuale e precisa e una condivisione dei possibili rischi con i pazienti, ai quali ovviamente bisogna cercare di portare il massimo di coinvolgimento.



- Scopo della terapia di induzione è quello di iniziare il più precocemente possibile un trattamento con farmaci potenti, con l'obiettivo di migliorare gli outcome a lungo termine.
- Lo scopo è di salvaguardare la riserva cerebrale e quella cognitiva attraverso il mantenimento – il più a lungo possibile – del normale volume cerebrale, contrastando cioè l'atrofia cerebrale, rischiosa per l'insorgenza della fase progressiva di malattia.
- Fondamentale per è la selezione dei pazienti: i candidati alla terapia sono soggetti giovani con quadro prognostico sfavorevole (ricavabile dall'anamnesi, dai dati di risonanza magnetica e da un elevato punteggio EDSS).

Bibliografia essenziale

- 1] Coles A. Newer therapies for multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*, 2015;18(Suppl 1):S30-4.
- 2] Lazibat I, Nevajda B, Grahovac G, Brinar VV. Should MS be treated by escalation or induction therapy? *Coll Antropol*, 2014;38(1):385-93.
- 3] Rieckmann P, Traboulsee A, Devonshire V, Oger J. Escalating immunotherapy of multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2008;1(3):181-192.
- 4] Hauser SL, Chan JR, Oksenberg JR. Multiple sclerosis: prospects and promise. *Ann Neurol*, 2013;74(3):312-27.
- 5] Sumowski JF, Rocca Ma, Leavitt VM, et al. Brain reserve and cognitive reserve in multiple sclerosis: what you've got and how you use it. *Neurology*, 2013;80(24):2186-93.
- 6] Tremlett H, Zhao Y, Joseph, et al. Relapses in multiple sclerosis are age- and time-dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008;79(12):1368-74.
- 7] Vollmer T, Signorovitch J, Huynh L, et al. The natural history of brain volume loss among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review and meta-analysis. *J Neurol Sci*, 2015;357(1-2):8-18.
- 8] Lanzillo R, Quarantelli M, Bonavita S, et al. Natalizumab vs interferon beta 1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a head-to-head retrospective study. *Acta Neurol Scand*, 2012;126(5):306-314.
- 9] Branger P, Parenti JJ, Sormani MP, Defer G. The effect of disease-modifying drugs on brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. *PLoS One*, 2016;11(3):e0149685.
- 10] Tintore M, Rovira À, Rio J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*, 2015;138(Pt 7):1863-74.



SCLEROSI MULTIPLA PROGRESSIVA: APPROCCIO IMMUNOSOPPRESSIVO VERSUS IMMUNOMODULANTE

Moderatore

Prof. Antonio Uccelli, Professore Associato, responsabile USD Neurologia, Centro di riferimento regionale per lo studio e la cura della sclerosi multipla, Università degli Studi di Genova

Relatori

Dott. Pietro Annovazzi, AO Sant'Antonio Abate di Gallarate (VA)
Dr.ssa Diana Ferraro, Università di Modena e Reggio Emilia

L'approccio immunosoppressivo

In questa relazione viene presentata una panoramica delle principali evidenze relative all'immunosoppressione delle forme progressive della sclerosi multipla, si vedrà che ci sono dei successi e dei fallimenti e cercheremo di capire il perché di questi successi e di questi fallimenti.

Le prime prove con la ciclofosfamide

La prima molecola che affrontiamo è la ciclofosfamide che è stata provata in una serie di esperienze. La più rilevante è forse quella di uno studio in singolo cieco in cui sono stati inclusi sia pazienti relapsing progressing sia con progressione pura con un disegno un po' strano, perché erano coinvolti sia la ciclofosfamide come molecola ma anche uno steroide e la plasmaferesi (1). L'outcome era la percentuale di fallimento cioè quanti pazienti progredivano all'EDSS (Expanded Disability Status Scale). I risultati hanno mostrato come non c'era una differenza per tipo di trattamento; peraltro nei pazienti trattati con ciclofosfamide ci sono stati eventi

avversi anche importanti soprattutto sul versante settico per cui, sicuramente, si è trattato di un trial negativo.

Risultati positivi con mitoxantrone, ma solo nelle forme recidivanti remittenti

Trial positivo fu invece quello del mitoxantrone del 2002 (2), nel quale sono stati trattati pazienti con accumulo di disabilità dovuto sia a ricadute sia a forme secondariamente progressive di malattia. Va fatto notare, però, che in media i pazienti avevano avuto più di una relapse nell'anno precedente: quindi era una popolazione che sicuramente aveva un'attività di malattia. Chi è stato trattato con mitoxantrone alla dose più alta, che è quella che abbiamo usato per tanto tempo, aveva addirittura un miglioramento per quanto riguarda l'EDSS mentre i pazienti trat-

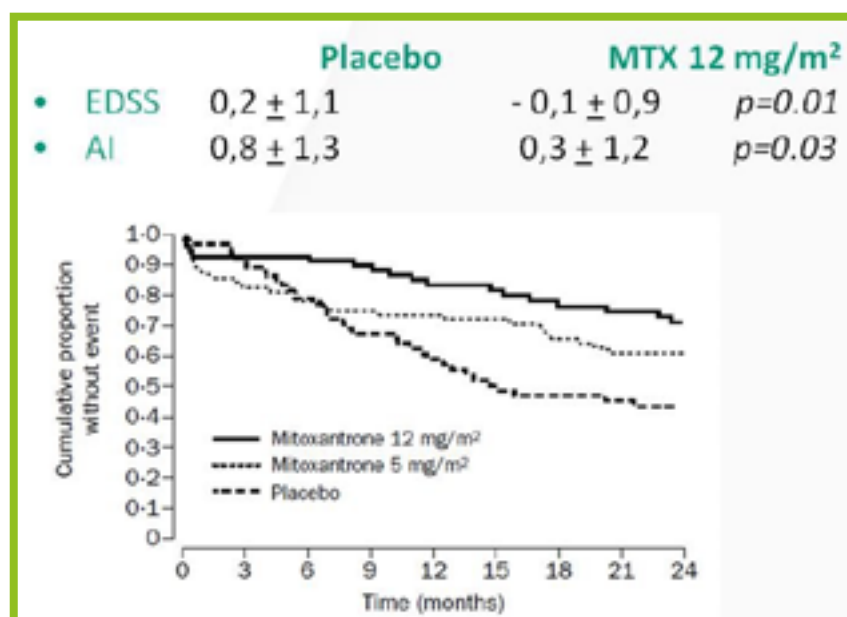


Figura 1 – Trial condotto con mitoxantrone in pazienti con accumulo di disabilità dovuto sia a ricadute sia a forme secondariamente progressive. Si nota la ridotta progressione della disabilità nei pazienti trattati con placebo rispetto al gruppo placebo (da: Hartung HP, et al. Lancet, 2002).

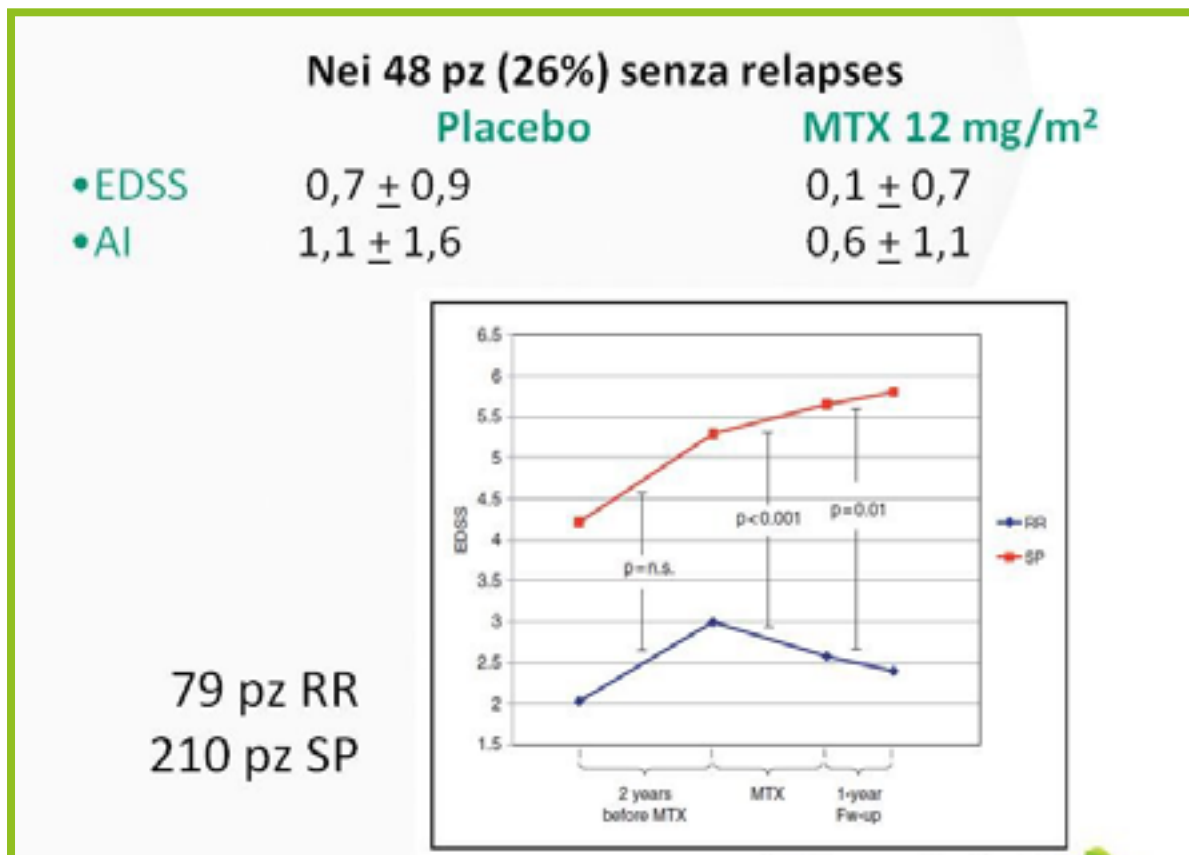


Figura 2 – Trial con mitoxantrone condotto su pazienti con forme secondariamente progressive o recidivanti remittenti. Si nota la differenza del destino nel tempo tra soggetti relapsing remitting (linea blu) in miglioramento e tra pazienti con forma secondariamente progressiva (linea rossa), nei quali la progressione inesorabilmente avanza (da Esposito F, et al. Mult Scler, 2010).

tati con placebo non avevano miglioramenti, anzi, progredivano. Sicuramente una parte di questo effetto, se non tutto, è spiegato dalla proporzione di pazienti con ricadute e dalla differenza netta tra chi era trattato con mitoxantrone ad alte dosi e chi invece era trattato con placebo (**Figura 1**). Nei pochi pazienti (circa un quarto) senza relapse c'è comunque un piccolo trend verso un beneficio per quanto riguarda l'accumulo di disabilità.

Però un'altra esperienza importante di qualche anno fa, da parte del gruppo del San Raffaele di Milano (3), ha fatto vedere come, in pazienti trattati con mitoxantrone con forme secondariamente progressive oppure con forme a livello di remissione (**Figura 2**) è nettamente diverso il destino dopo l'infusione, nel senso che c'è un miglioramento sicuro per quanto riguarda i pazienti con fasi di remissione mentre inesorabilmente la progressione avanza per chi ha una forma secondariamente progressiva.

Il trapianto di cellule staminali ematopoietiche

La forma massima di immunosoppressione è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche. Ci sono varie esperienze con numeri diversi. Un dato del 2006 mostra che nei pazienti - tutti però con almeno una lesione positiva al gadolinio - si assiste a una stabilizzazione dell'EDSS. Questo però probabilmente è dovuto anche al fatto che si azzerava completamente l'attività infiammatoria (4). Nella stessa direzione va un'esperienza parallela che mostra come, tra i pazienti prevalentemente progressivi, chi aveva un'attività al momento del baseline aveva sicuramente una minore probabilità di accumulare disabilità rispetto a chi a chi non aveva attività alla baseline: questo è ancora più evidente se si va a distinguere tra forme primariamente progressive e forme secondariamente progressive (5).

Gli anticorpi monoclonali: alemtuzumab, rituximab, ocrelizumab

Passiamo ora alla trattazione degli anticorpi monoclonali. Uno studio del 2006 condotto con alemtuzumab ha fatto parlare di

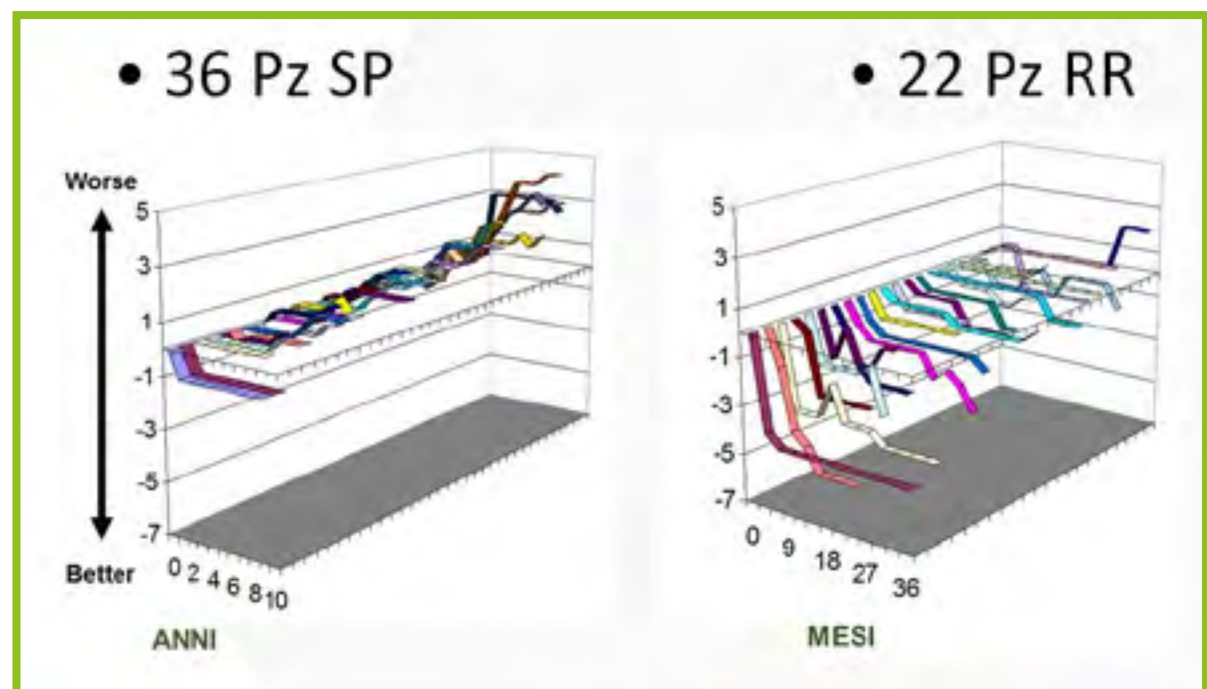


Figura 3 – Trial condotto con alemtuzumab su pazienti con forme secondariamente progressive (a sinistra) che vanno incontro a peggioramento e su pazienti con forme a ricadute e remissione (a destra) i quali evidenziano invece un miglioramento della loro disabilità (da Coles AJ, et al. J Neurol, 2006).

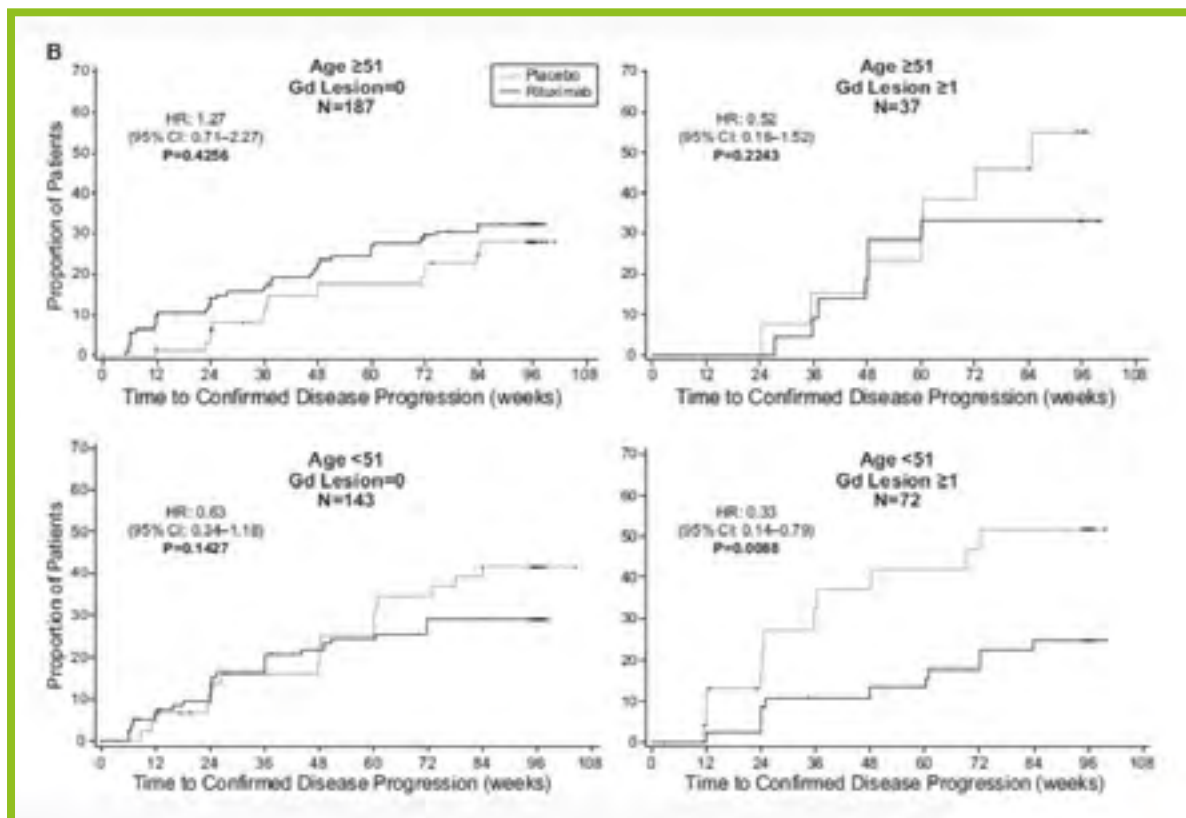


Figura 4 – Trial condotto con rituximab su pazienti primariamente progressivi. Complessivamente il risultato è stato negativo ma un'analisi per sottogruppi dimostra, in soggetti giovani con attività di malattia al basale (grafico in basso a destra) l'effetto benefico del farmaco (da Hawker K, et al. Ann Neurol, 2009).

“finestra di opportunità” (6). Dallo studio emerge con chiarezza come è diverso il destino dei pazienti che vengono trattati con alemtuzumab con forme a ricadute e remissioni, i quali hanno un miglioramento della loro disabilità, mentre invece vanno incontro inesorabilmente a peggioramento i pazienti con forme secondariamente progressive (**Figura 3**).

Veniamo al rituximab. Un trial su pazienti primariamente progressivi – un 25% dei quali, occorre notare, aveva però lesioni attive al baseline – ha dato come è noto esito negativo (7), evidenziato dalla forma della curva di Kaplan Meyer nell'analisi intent-to-treat su tutti i pazienti (n=439). Anche qui, però, effettuando una sottoanalisi per gruppi, un effetto si vede in pazienti giovani con un'attività al baseline (**Figura 4**).

Passiamo quindi al trial che ha fatto parlare moltissimo di sé nell'ultimo anno, lo studio ORATORIO condotto con ocrelizumab.

Da notare come, anche in questo caso, vi sia un 27,5% di pazienti con forma primariamente progressiva ma con segni di attività alla scansione del baseline. In particolare occorre notare che questi pazienti da soli (un quarto del totale) presentano questo dato: 1,2 lesioni attive al mese al baseline, il che significa un'elevatissima attività di pazienti alla risonanza magnetica e questo non è un dato bilanciato. La curva complessiva di Kaplan-Meyer non è dissimile da quella di rituximab ma la numerosità del campione però è doppia e quindi qui raggiungiamo una significatività statistica e abbiamo un trial positivo, finalmente. È stata poi fatta una sottoanalisi tra quelli che avevano attività al baseline rispetto a chi non aveva attività al baseline: la significatività statistica si perde nel campione; c'è forse però nei pazienti di entrambi i gruppi un minimo effetto. La stessa cosa si vede anche se si va a valutare il tempo di cammino (8) e non soltanto l'EDSS; in particolare, nei pazienti trattati con ocrelizumab, si ha un dato positivo che si mantiene anche distinguendo gli individui che avevano segni di malattia rispetto a chi non li aveva (**Figura 5**).

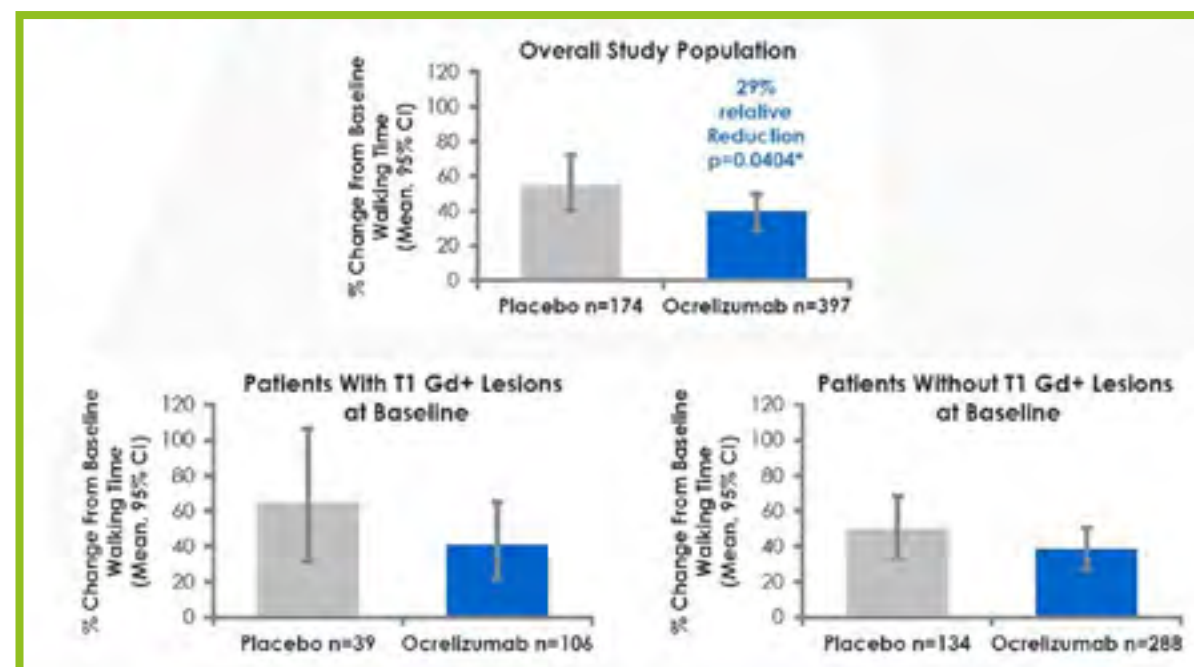


Figura 5 – In pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva trattati con ocrelizumab si nota nel complesso una riduzione del 29% del punteggio al test del cammino rispetto al basale (istogramma in alto). Questo dato si conferma anche dopo distinzione tra pazienti con lesioni in T1 gadolinio-captanti (in basso a sinistra) e senza tali lesioni (in basso a destra) (da Wolinsky JS, et al. ACTRIMS 2016).

I fattori in gioco nel successo o nell'insuccesso di un trattamento

Si è dunque visto che ci sono stati trial positivi e trial negativi. Tra questi ultimi possiamo annoverare sicuramente i dati di rituximab, di ciclofosfamide e di alemtuzumab, alcuni dal punto di vista formale altri dal punto di vista più sostanziale. Tra i trial positivi abbiamo l'esperienza del trapianto con le cellule staminali emopoietiche e quelli relativi a ocrelizumab e mitoxantrone. Però se si posizionano queste esperienze sullo schema utilizzato per classificare le forme progressive di malattia si vede che tanto più il trial è positivo tanto più si posiziona in alto, quindi in pazienti con malattia in atto. Questo porta a concludere che quanta più infiammazione è presente tanto più efficace è l'immunosoppressione. Sicuramente occorre dare un importante take-home message: assolutamente non abbassare la guardia nel monitoraggio in risonanza magnetica dei pazienti con forme progressive.

Quanto detto, però, fa sorgere un dubbio, ovvero: come si devono valutare nell'esperienza clinica quotidiana quelle risposte al cortisone nei pazienti che sono sicuramente in fase progressiva, che hanno magari un accumulo rapido di disabilità, non hanno disabilità alla risonanza magnetica ma rispondono al cortisone e in cui la risposta al cortisone si mantiene? Va considerato lo stesso un segno di attività oppure si ha una risposta al cortisone che non correla con l'attività infiammatoria?

La ragione però dei successi e dei fallimenti non è così semplicistica e non è soltanto intrinseca alla quantità dell'attività che ha il malato ma sicuramente può essere secondaria anche a diverse modalità di immunosoppressione, per esempio per ora il trapianto è stato troppo mirato all'immunosoppressione periferica nei confronti di cellule di T e B. Forse lo spazio che emerge dall'ultimo trial di alemtuzumab, almeno dal punto di vista formale, può aprire nel futuro - soprattutto nei pazienti che mostrano segni di attività - una prospettiva sicuramente più riconosciuta rispetto a quello che abbiamo adesso.

Una parte di effetto, però, probabilmente non è rilevabile per limitazioni degli studi e delle misure classiche di outcome, in

particolare l'EDSS, che potrebbero essere inefficaci a rilevare le differenze che invece sono presenti e, soprattutto, è noto che la patologia progressiva ha anche un importante coinvolgimento corticale e midollare e i gruppi non sono mai stati bilanciati per queste variabili. Anche se il titolo di questa sessione è "approccio immunomodulante versus approccio immunosoppressivo" appare abbastanza chiaro che tali approcci non sono mutuamente esclusivi e non sono in competizione tra loro. Soprattutto, a prescindere dall'approccio farmacologico, credo sia comunque molto importante - non solo in questi pazienti ma soprattutto in questi pazienti - mantenere un approccio costante riabilitativo (9): in questo caso le evidenze sono univoche e cominciano a essere validate.



- L'approccio immunosoppressivo è stato utilizzato sia nelle forme recidivanti remittenti sia nelle forme primariamente e secondariamente progressive, facendo registrare sia successi sia insuccessi a seconda delle molecole utilizzate, delle caratteristiche della popolazione in studio e di molte altre variabili.
- In sintesi, si può affermare che non hanno raggiunto l'endpoint i trial condotti con rituximab, ciclofosfamide e alemtuzumab, mentre successi sono stati registrati con mitoxantrone, il trapianto di cellule staminali ematopoietiche e, soprattutto, con ocrelizumab che, nel trial ORATORIO, ha dimostrato di essere efficace nelle forme primariamente progressive.
- L'approccio immunosoppressivo non è mutuamente esclusivo rispetto a quello immunomodulante e, in ogni caso, indipendentemente dall'approccio farmacologico, in questo tipo di pazienti con forme progressive è importante mantenere un costante approccio riabilitativo.

L'approccio immunomodulante

Viene qui trattato l'approccio immunomodulante alla forma progressiva della sclerosi multipla, affrontando in particolare gli studi che hanno valutato l'efficacia di alcuni farmaci (quali beta-interferone, glatiramer acetato, natalizumab e fingolimod) impiegati per cercare di prevenire la progressione di disabilità in queste forme. Viene anche fatto un accenno al potenziale ruolo nel prevenire o ritardare l'esordio della progressione della fase progressiva della sclerosi multipla e, infine, ai potenziali approcci futuri immunomodulanti o terapeutici in generale.

Il beta-interferone: solo riduzione del rischio di ricadute

Come tutti sappiamo l'interferone beta-1b ha indicazione per le forme secondarie progressive di sclerosi multipla sebbene ci sia una limitazione, ovvero ci dev'essere attività di malattia evidenziata da recidive. Una revisione sistematica dei trial randomizzati controllati eseguiti (10), infatti, conclude che purtroppo non vi è rallentamento nella progressione della disabilità nelle forme progressive di sclerosi multipla ma vi è una riduzione del rischio di ricadute. Un solo studio dimostra un potenziale effetto di riduzione della progressione di disabilità, studio che però è stato eseguito su una popolazione unicamente giovane con

forma più attiva di malattia: quindi l'ipotesi è che l'effetto fosse correlato a una riduzione della disabilità correlata alle ricadute. Questa ipotesi è anche supportata da una sottoanalisi della stessa revisione sistematica che mostra come nei pazienti con ricadute pre-studio vi sia un outcome sostanzialmente migliore rispetto ai pazienti che non avevano avuto ricadute prima del trial (**Figura 6**).

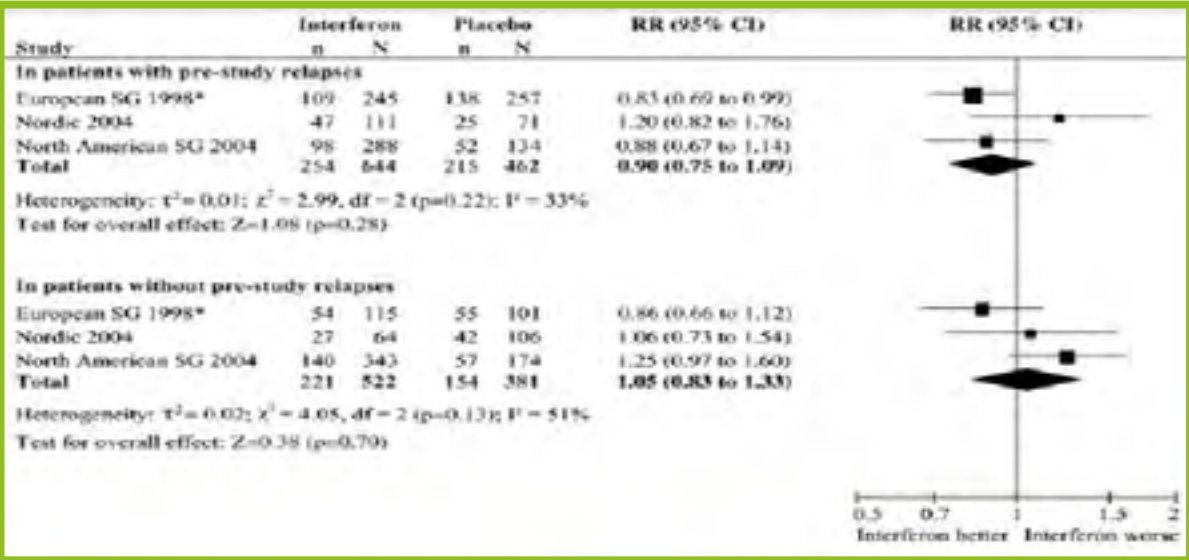


Figura 6 – Sottoanalisi di una revisione sistematica dei trial randomizzati controllati condotti con interferone beta-1b in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva. I risultati migliori in termini di riduzione di disabilità si notano in soggetti con ricadute pre-studio (in alto) rispetto ai pazienti senza ricadute pre-studio (in basso) (da: La Mantia L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2013).



Il glatiramer acetato: maggiori informazioni da analisi post hoc

Il glatiramer acetato è stato studiato in più di 900 pazienti con forma primariamente progressiva di malattia (11). Era stato iniziato lo studio che doveva durare 3 anni per valutare l'efficacia del glatiramer acetato nel ridurre la progressione confermata di disabilità ma lo studio è stato interrotto dopo circa 2 anni dopo un'analisi ad interim perché non vi era differenza tra il gruppo trattato e il gruppo placebo. Delle analisi post hoc hanno visto forse un effetto nei maschi che erano progrediti più rapidamente prima dell'infusione del farmaco, per cui l'esito di progressione era stato raggiunto nel 50% circa dei maschi trattati rispetto al 60% del gruppo placebo e gli autori dello studio comunque fanno notare che la potenza di questo studio sicuramente è stata inficiata non solo dalla precoce interruzione ma anche dal fatto che nel gruppo placebo stesso vi fosse una bassa percentuale di persone in cui vi era stata una progressione di disabilità. Dopo le sperimentazioni dei due farmaci citati, l'outcome principale scelto è stato comunque un aumento dell'EDSS che, come è noto, è tra i marker più sensibili a valutare la progressione.

Con natalizumab valutazione dell'outcome primario con tre possibili endpoint

Per valutare l'efficacia di natalizumab nelle forme progressive di malattia, invece, è stato effettuato uno studio di fase IIIb (12): in questo caso gli autori hanno cercato misure di outcome un po' più sensibili per cui l'outcome primario era la progressione di disabilità valutata però su 1 di 3 possibili endpoint che erano non solo l'aumento della disabilità (EDSS) ma anche un peggioramento nelle scale del test del cammino (T25FW) e del test di manualità (9HPT). Il razionale per l'utilizzo di natalizumab c'era, nel senso che è stato visto che l'anticorpo monoclonale riduce i marcatori di infiammazione a livello intratecale e, anche dalle analisi post hoc di studi di fase I o II, erano emersi risultati incoraggianti sul piano del miglioramento di alcune scale di pazienti progressivi. Purtroppo, però, non solo non è stato raggiunto l'endpoint pri-

mario - quindi non vi era nessun effetto del trattamento rispetto al placebo - ma neanche quello secondario di risonanza.

Per fingolimod promettenti risultati purtroppo non confermati in fase III

Deludente purtroppo è stato anche il risultato del trial con fingolimod (13). Anche qui sono stati arruolati quasi 1.000 pazienti, la durata dello studio era di 3 anni e, di nuovo, vi era un outcome primario con endpoint composito di progressione su una di 3 possibili scale e, come outcome secondari, vi erano anche parametri di risonanza. Anche qui il razionale di utilizzo del fingolimod nelle forme progressive derivava da risultati promettenti del farmaco sulla remissione della perdita di volume cerebrale in pazienti affetti da sclerosi multipla, oltre che da una riduzione dell'attivazione astrocitaria in modelli animali; quindi il razionale sembrava promettente. Anche in questo trial, però - in cui peraltro vi era una progressione di disabilità quasi nell'80% del gruppo placebo, quindi non c'erano problemi di confronto - non c'è stato alcun effetto.



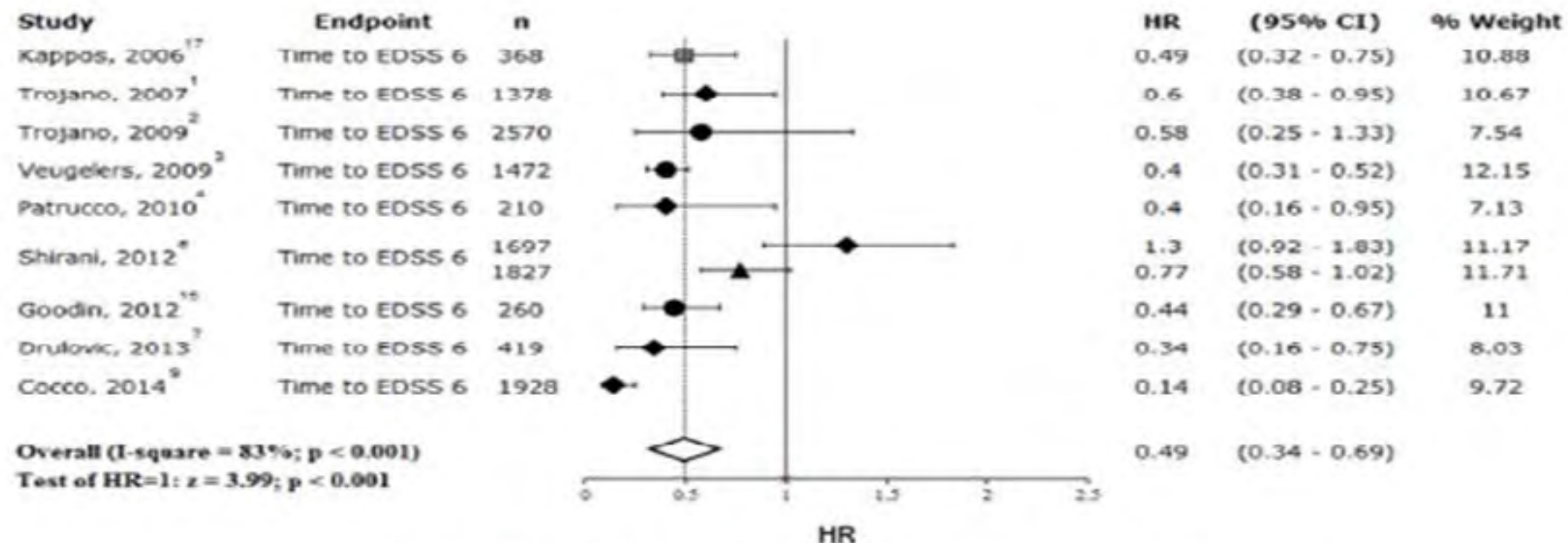


Figura 7 – Forest plot per una meta-analisi di studi condotti con interferone o glatiramer acetato in pazienti affetti da sclerosi multipla in fase progressiva di malattia per valutare l’impatto dei farmaci a lungo termine. Il grafico evidenzia un rallentato o evitato raggiungimento dell’EDSS 6 nella maggior parte degli studi, con un hazard ratio pari a 0,49 (da Signori A, et al. Mult Scler Relat Disord, 2016).

Per meta-analisi su interferone e glatiramer acetato long-term l’effetto in fase progressiva c’è

Si può concludere, quindi, che i farmaci esaminati non hanno effetto nel rallentare la progressione di disabilità, perlomeno nelle misure di outcome utilizzate e nei periodi di tempo valutati. I trial randomizzati controllati duravano però al massimo 3 anni. Andando a vedere che cosa succede a lungo termine, una recente meta-analisi del gruppo di Maria Pia Sormani (14), in cui sono stati messi insieme 14 studi (con dati relativi a più di 13mila pazienti), ha evidenziato che la terapia immunomodulante con interferone o glatiramer acetato previene o ritarda il raggiungimento dell’EDSS 6 in una fase progressiva di malattia (**Figura 7**): questo su quasi tutti gli studi, con una riduzione dell’hazard ratio nelle analisi di sopravvivenza di quasi 0,5.

Due possibili strategie per il futuro dell’immunomodulazione: laquinimod e simvastatina

Per quanto riguarda le possibili strategie future, ci sono due molecole che sembrano particolarmente interessanti. Una è il laquinimod, che si trova in questo momento in un trial di fase 2 in soggetti con fase primariamente progressiva di malattia. Anche qui il razionale dello studio deriva non solo dagli animali - in cui laquinimod ha mostrato una riduzione dell’attivazione microgliale, una riduzione del danno assonale e movimento dei fattori neurotrofici - ma anche dai dati clinici. Dai risultati congiunti degli studi ALLEGRO/BRAVO (15) si vede che la progressione confermata di disabilità è quasi dimezzata nel gruppo trattato (**Figura 8**).

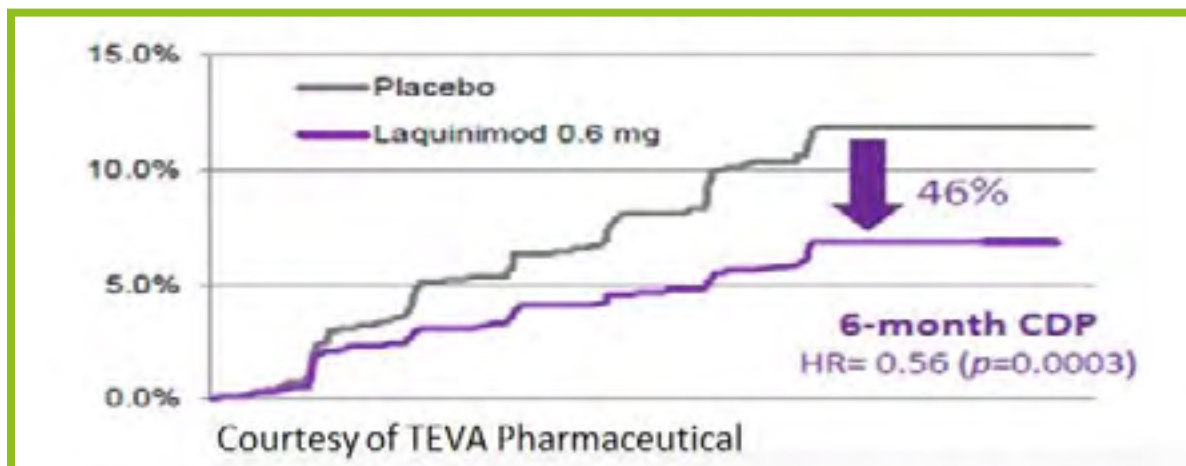


Figura 8 – Analisi combinata di due trial di fase III (ALLEGRO e BRAVO) - condotti con laquinimod in forme recidivanti remittenti di sclerosi multipla - che evidenzia una riduzione del 46% della progressione confermata di disabilità (da: ClinicalTrials.gov; id: NCT02284568).

Un'altra molecola potenzialmente interessante, con cui è già stato effettuato uno studio di fase II, è la simvastatina che, al dosaggio di 80 mg, ha ridotto la perdita di volume cerebrale, quasi dimezzandola, nei pazienti affetti da forma secondariamente progressiva di malattia rispetto al placebo, e che è stata efficace anche su altri outcome clinici oltre a determinare un ridotto aumento dell'EDSS (16). Purtroppo, a quanto risulta, un trial di fase 3 - che sarebbe necessario - non è ancora avviato.

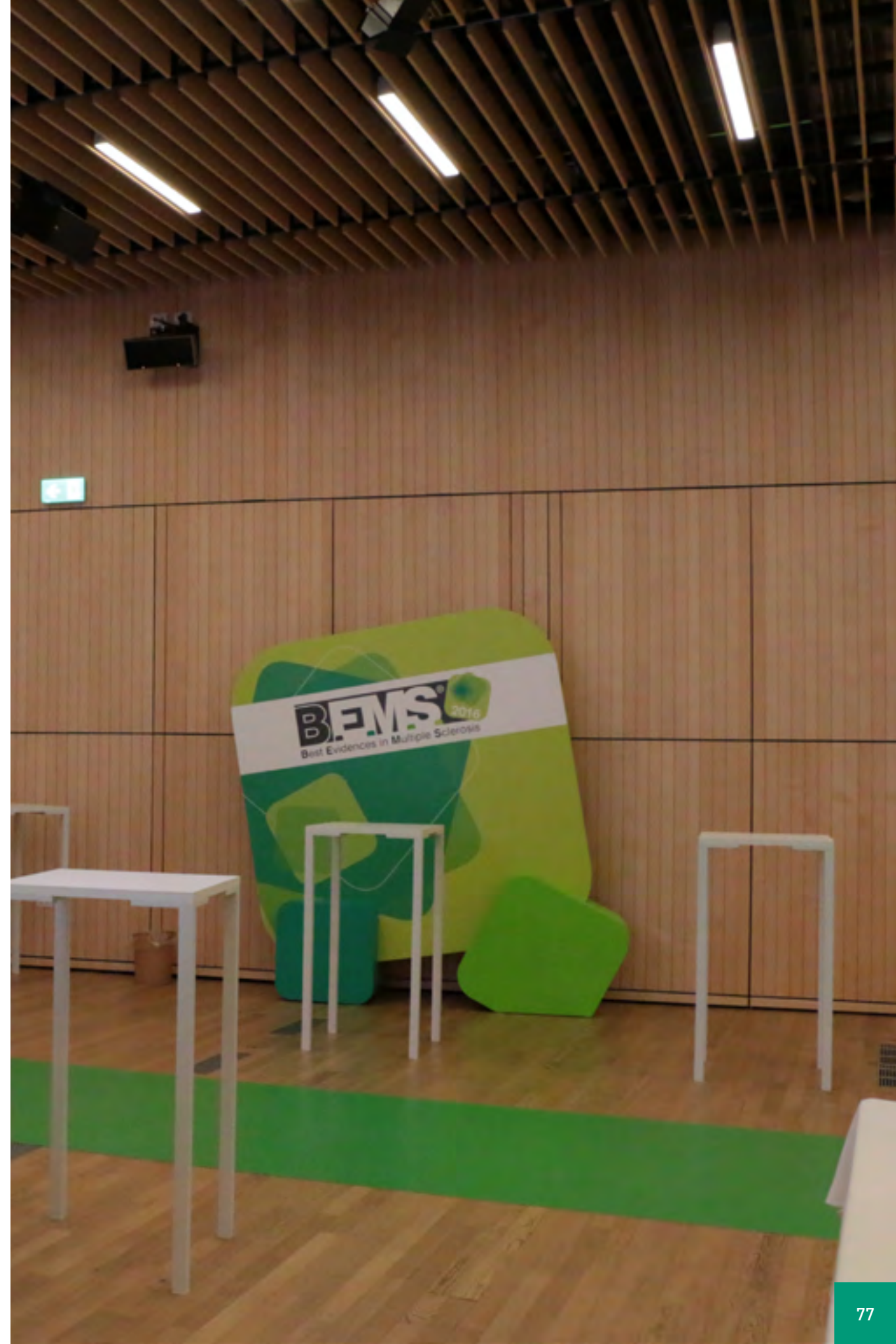
La prospettiva di una terapia di combinazione

Sono state dunque esaminate le possibili strategie immunomodulanti. È però noto che i meccanismi patogenetici in gioco sono tanti, per cui l'infiammazione c'è, anche se è un'infiammazione probabilmente diversa - diffusa ma confinata da una barriera ematoencefalica intatta - che coinvolge anche l'immunità innata. Entrano poi in gioco anche altri aspetti relativi all'attivazione di astrociti, al danno ossidativo, alla distruzione mitocondriale (17). Quindi si deve forse iniziare a pensare che un singolo farmaco in qualche modo possa non essere sufficiente, mentre potrebbe invece essere necessaria una terapia di combinazione, basata su strategie antinfiammatorie, rigenerative e protettive. Una sfida è sicuramente quella di capire il relativo peso di questi meccanismi patogenetici in modo da verificare la possibilità di un farmaco di modificare il meccanismo in questione.

- Finora vari farmaci immunomodulanti efficaci nelle forme recidivanti remittenti non hanno invece dimostrato risultati significativi nelle fasi di progressione.
- Una recente meta-analisi di studi condotti con interferone o glatiramer acetato ha però verificato un effetto (hazard ratio: 0,49) di questi due farmaci nel rallentare o prevenire l'EDSS 6 a lungo termine. Promettente, inoltre, sembra laquinimod - farmaco per os che ha già dimostrato di ridurre la progressione della disabilità in trial di fase III su pazienti con forme recidivanti remittenti - e attualmente in studio di fase II in soggetti in fase primariamente progressiva di malattia.
- Data l'eterogeneità dei meccanismi patogenetici (infiammazione, autoimmunità, danno ossidativo e mitocondriale, attivazione microgliale) si fa sempre più strada nella comunità scientifica internazionale la convinzione che si dovranno impostare terapie di combinazione che agiscano su più fronti: antinfiammatorio, rigenerativo e protettivo.

Bibliografia essenziale

- 1] Noseworthy JH, Vandervoort MK, Penman M, et al. Cyclophosphamide and plasma exchange in multiple sclerosis. *Lancet*, 1991;337(8756):1540-1.
- 2] Hartung HP, Gonsette R, König n, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*, 2002;360(9350):2018-25.
- 3] Esposito F, Radaelli M, Martinelli V, et al. Comparative study of mitoxantrone efficacy profile in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2010;16(12):1490-9.
- 4] Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, et al. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler*, 2006;12(6):814-23.
- 5] Fassas A, Mancardi GL. Autologous hemopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: is it worthwhile? *Autoimmunity*, 2008;41(8):601-10.
- 6] Coles AJ, Cox A, Le Page E, et al. The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *J Neurol*, 2006;253(1):98-108.
- 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(4):460-71.
- 8] Wolinsky JS, et al. Efficacy of ocrelizumab in patients with PPMS with and without T1 gadolinium-enhancing lesions at baseline in a Phase III, placebo-controlled trial. Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) Forum 2016. Abstract LB1.3. LB148. Presented February 19, 2016.
- 9] Briken S, Gold SM, Patra S, et al. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult Scler*, 2014;20(3):382-90.
- 10] La Mantia L, Vacchi L, Rovaris M, et al. Interferon β for secondary progressive multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013;84(4):420-6.
- 11] Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*, 2007;61(1):14-24.
- 12] A Clinical Study of the Efficacy of Natalizumab on Reducing Disability Progression in Participants With Secondary Progressive Multiple Sclerosis (ASCEND in SPMS). *ClinicalTrials.gov*; id: NCT01416181.
- 13] Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2016;387(10023):1075-84.
- 14] Signori A, Gallo F, Bovis F, et al. Long-term impact of interferon or Glatiramer acetate in multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*, 2016;6:57-63.
- 15] A Phase 2 Clinical Study in Subjects With Primary Progressive Multiple Sclerosis to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Oral Doses of Laquinimod Either of 0.6 mg/Day or 1.5mg/Day (Experimental Drug) as Compared to Placebo. *ClinicalTrials.gov*; id: NCT02284568.
- 16] Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, et al. Effect of high-dose simvastatin on brain atrophy and disability in secondary progressive multiple sclerosis (MS-STAT): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*, 2014;383(9936):2213-21.
- 17] Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2015;14(2):183-93.



REAL LIFE NEGLI STUDI REGISTRATIVI: CLINICAL ENDPOINT E PATIENT REPORTED OUTCOMES

Moderatore

Prof.ssa Maria Giovanna Marrosu, *Professore Ordinario
di Neurologia, Clinica Neurologia Ospedale S. Giovanni, Cagliari*

Relatori

Giacomo Lus, *Centro Sclerosi Multipla, II Clinica Neurologica,
Seconda Università di Napoli*

Lucia Moiola, *Centro Sclerosi Multipla, Dipartimento
di Neurologia – INSPE, Università Vita-Salute
Ospedale San Raffaele di Milano*

Real life negli studi registrativi: clinical endpoints

Questo è un argomento assolutamente attuale perché ci si trova di fronte a una condizione in cui la valutazione di outcomes clinici diventa molto importante, non potendosi più accontentare probabilmente del patrimonio di elementi che nel tempo sono stati proposti. Le nuove molecole e i nuovi studi portano infatti a spunti più moderni e attuali.

L'evoluzione dei disegni degli studi e degli endpoints

Nei trial effettuati in passato sostanzialmente il confronto avveniva tra un braccio attivo e un trattamento placebo e l'endpoint era quello della componente di attività di malattia. Ciò è abbastanza semplicistico e ha portato certamente a una serie di pattern che poi venivano valutati e riscontrati nella real life. Attualmente c'è sempre più necessità di confrontarsi con bracci molto più attivi



Dr.ssa Lucia Moiola

GUARDA L'INTERVISTA

cioè sostanzialmente con un confronto su molecole che abbiano già un'attività precisata e codificata; questo comporta ovviamente una precisazione maggiore degli obiettivi degli studi e già qualcosa in tal senso sta cambiando. In futuro si avrà sempre qualcosa di diversificato perché gli obiettivi diventeranno sempre più precisi: si sa sempre di più come la malattia si vada a caratterizzare e per elementi sempre più multifattoriali e probabilmente questi elementi multifattoriali dovranno essere sempre più esaltati. Quindi, riprendendo un vecchio concetto: in uno studio di fase 3 l'obiettivo è praticamente quello di cercare di evitare un evento nocivo per il



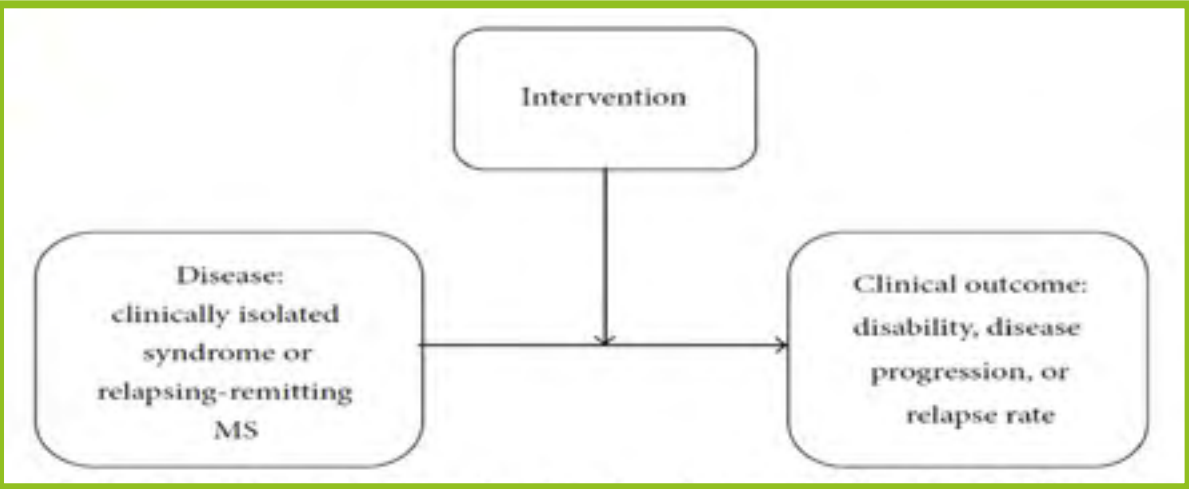


Figura 1 – Schema semplificato di disegno di un trial per la sperimentazione clinica di un farmaco: da una condizione di partenza di malattia (a sinistra), attraverso un intervento farmacologico (in alto) si cerca di raggiungere gli outcomes clinici (a destra) (da Lavery AM, et al. Mult Scler Int, 2014).

paziente (1). Questo obiettivo è molto semplicistico ma è sempre quello attuale, al quale sostanzialmente miriamo.

Uno schema semplificato proposto da Lavery et al. nel 2014 (2) evidenzia come da una malattia, soprattutto (si spera) in fase assolutamente precoce come per esempio una CIS, o una forma definita di sclerosi multipla, attraverso l'intervento farmacologico si riescono a raggiungere gli outcomes (**Figura 1**) che, come si vede, classicamente sono quelli della disabilità, della progressione oppure del tasso di recidive.

Aspetti negativi e positivi degli outcomes primari

In effetti questi dati, se ci si pone in una condizione critica, probabilmente non bastano più. Mettendo a confronto gli elementi classici delle misure di outcome primario (**Tabella 1**) come l'EDSS, si nota che se si valuta la sensibilità di questo dato di outcome si ha una sensibilità che si potrebbe definire come medio-bassa, così come la riproducibilità. Quindi l'EDSS ha bisogno di un controllo e di una componente per poter esaminare che sia abbastanza uniforme, cosa che normalmente non avviene. Tutti gli studi di fase 3 comunque utilizzano ovviamente l'EDSS. Anche la quantificazione globale degli outcomes presenti all'interno dell'outcome MSFC (Multiple Sclerosis Functional Composi-

	EDSS	MSFC	LCLA
sensibilità	+/-	+	++
riproducibilità	+/-	+	++
quantificazione globale	+/-	+/-	-
trials clinici	tutti fase III	FREEDOMS BENEFIT AFFIRM RITUXIMAB add-on (fase II)	AFFIRM SENTINEL

Tabella 1 – Confronto tra misure di outcome primario di sensibilità crescente da sinistra a destra. EDSS: Expanded Disability Status Scale. MSFC: Multiple Sclerosis Functional Composite. LCLA: Low-Contrast Letter Acuity.

te) non è così precisa come ci si potrebbe aspettare. La prima necessità è quella di andare su qualcosa che abbia forse una minore espansione di outcome ma abbia una maggiore focalizzazione dell'attenzione. Valutando per esempio il MSFC si vede che dà la possibilità di valutare aspetti di mobilità degli arti superiori, degli arti inferiori, più un aspetto di tipo cognitivo: sembra tutto molto semplicistico però più ci si avvicina ad outcomes più realizzabili e più riproducibili, con maggiore probabilità si avrà un quadro della condizione più attendibile. Infatti, valutando la sensibilità di questo tipo di outcome, si rileva che è più alta rispetto all'EDSS, così come la riproducibilità, ma anche qui la quantificazione globale è sicuramente molto scarsa, anche andando ancora più a restringere il campo di valutazione. Andando a essere più selettivi rivolgendoci verso aspetti di outcomes precisi - come per esempio quello dell'acuità visiva, che dà la possibilità di essere affidabilissimi nel poter dire quando un paziente ha un problema in un determinato sistema funzionale - allora si hanno un'altissima sensibilità e riproducibilità ma la quantificazione globale è assolutamente assente.

Da ciò deriva la necessità di integrare gli outcomes che normalmente si utilizzano e in questo senso, per esempio, studiosi napoletani hanno proposto un interessante articolo submitted

recentemente (3) in cui si è integrato all'interno dell'EDSS, soprattutto in quell'item chiamato funzione cerebrale che è molto aspecifico e che non viene quasi mai quantificato, un altro item ovvero quello della componente cognitiva attraverso un handycam, quindi di facile applicabilità. Che cosa cambia? Si nota sostanzialmente come l'aspetto relativo alla porzione cerebrale dell'EDSS (ovvero la piccola striscia nera in basso) se è arricchita con la BICAMS (Brief International Assessment for Multiple Sclerosis) diventa molto più importante e molto più pesante e questo peso diventa sempre maggiore soprattutto nel gruppo di pazienti con EDSS sempre più basso, cioè al di sotto di 3 (**Figura 2**). Questo significa che se si vanno a modificare gli outcomes all'interno di un outcome così composto come l'EDSS e lo si precisa in maniera sempre maggiore, si ottiene una sensibilità di raccolta del dato che diventa sempre maggiore.

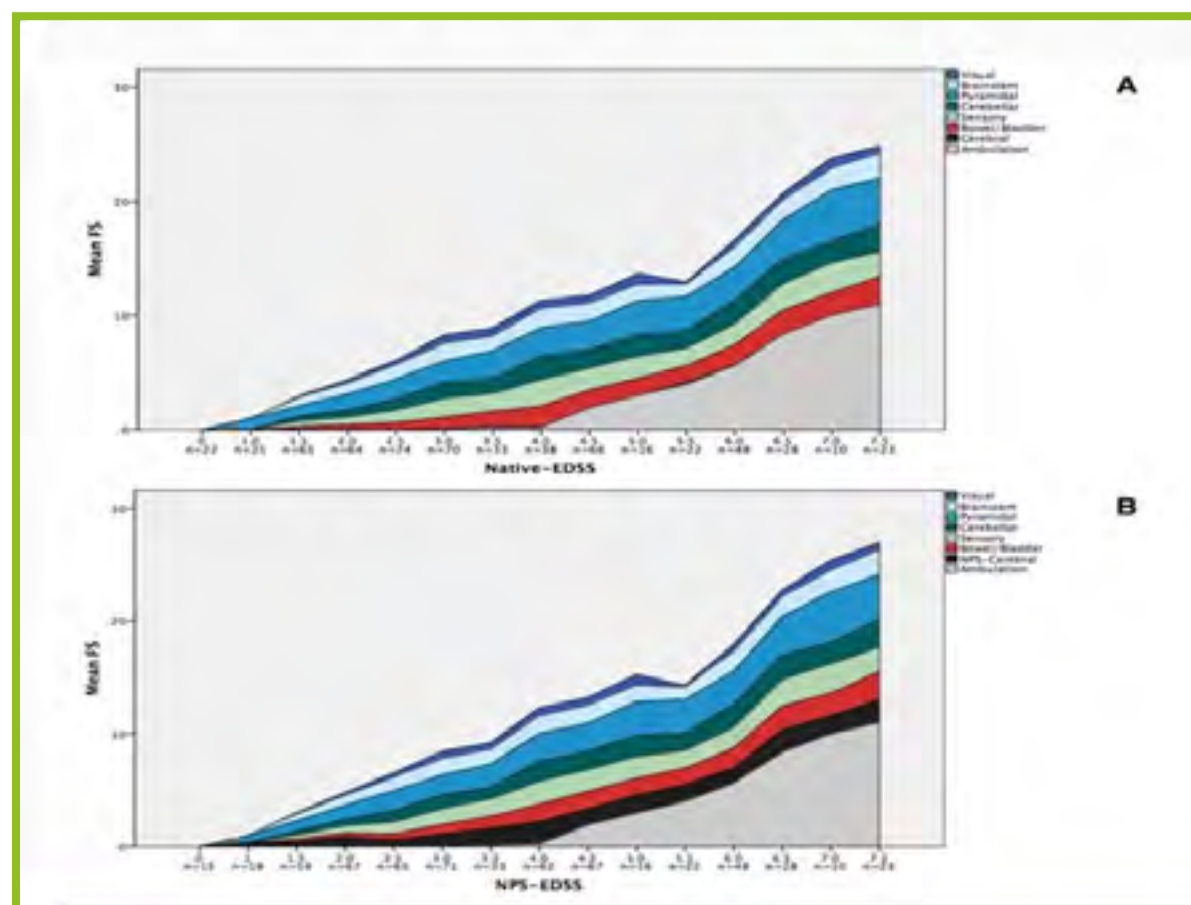


Figura 2 – Esempio di aumento di sensibilità di una misura i outcome, ottenuta integrando all'EDSS nativo (grafico in alto) il BICAMS, che permette di espandere l'item cognitivo dell'EDSS (striscia nera in basso). (da: Saccà F, et al. submitted)

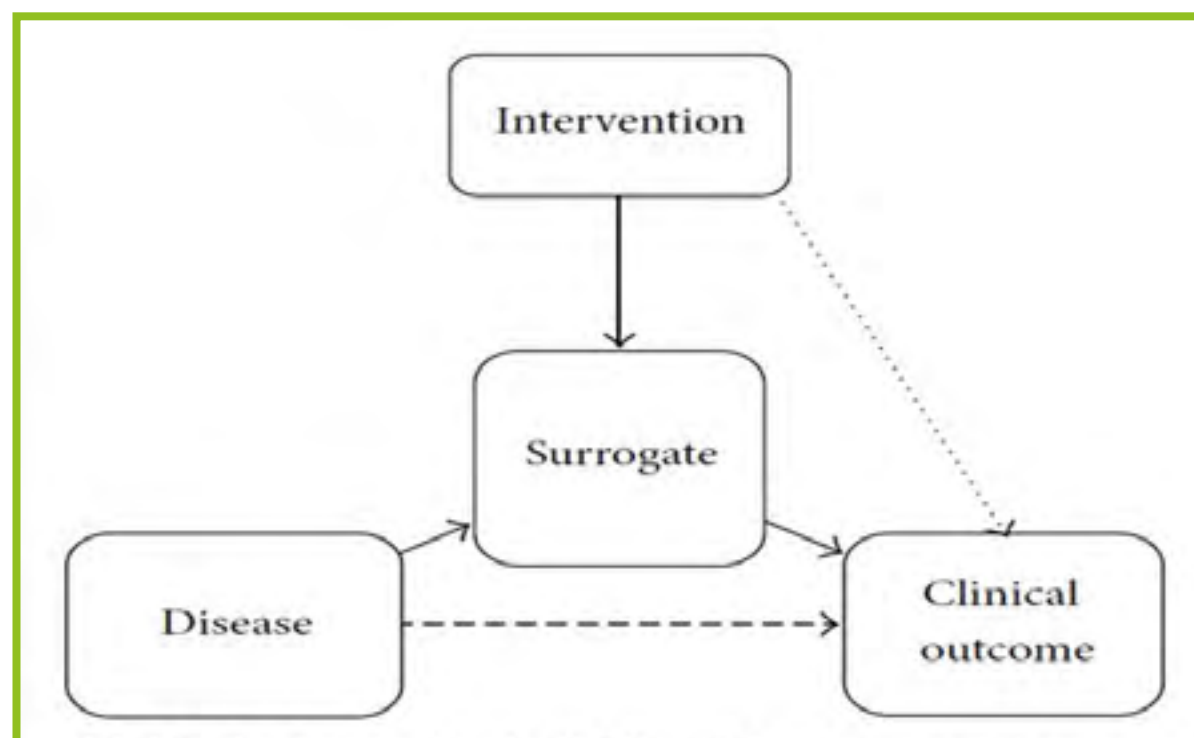


Figura 3 – Schema esemplificativo del significato di marker surrogato (da Lavery AM, et al. Mult Scler Int, 2014).

Altri aspetti riguardanti gli outcomes primari sono quelli relativi al tasso di recidive e alla progressione. Classicamente viene utilizzato il tasso analizzato di recidive, o ARR (che presenta una serie di bias i quali sono soprattutto la regressione alla media e la necessità di lunghi tempi di osservazione). Più interessante invece è la valutazione del tempo alla prima recidiva (TTFR): questo dà una convenienza maggiore e un'affidabilità maggiore. La maggiore convenienza deriva dai tempi di osservazione che sono molto più brevi e dal fatto che si ha una minore numerosità del campione e soprattutto una minore necessità di confronto in studi con gruppi placebo che pongono alcune volte problematiche di tipo etico. Un terzo outcome, che deriva sostanzialmente dal TTFR, è la conversione dalla CIS a una forma clinicamente definita di sclerosi multipla (CDMS) che, in questo senso, delinea un quadro ancora più preciso del tempo che occorre per poter definire una patologia e quindi un outcome della massima affidabilità.

Vantaggi e svantaggi degli endpoints surrogati

Dal grafico precedente si passa a questo tipo di grafico (Figura 3) in cui compaiono i cosiddetti endpoints surrogati. Che cosa significano? Trovandosi di fronte a una condizione in cui non si ha un quadro preciso di come poter valutare l'azione di un intervento terapeutico si ha bisogno alcune volte di elementi intermedi e il surrogato rappresenta qualcosa che, in un certo senso, non va ad agire direttamente sul meccanismo patogenetico della malattia ma può essere in qualsiasi caso rappresentativo di qualcosa che sta succedendo: per esempio il passaggio da una condizione di malattia, visibile grazie al surrogato, a cui segue un intervento che va direttamente sul surrogato e quest'ultimo che dà un clinical outcome.

Questo, però, non è sempre realizzabile in quanto il surrogato non diventa mai così prezioso da poter raggiungere l'importanza di un outcome primario. Ciò, per esempio, lo vediamo valutando i principali surrogati che vengono utilizzati (Tabella 2).

La risonanza magnetica, per esempio, dal punto di vista quantitativo, dà la possibilità di valutare il numero delle lesioni, le lesioni attive e anche le nuove lesioni: questi dati presentano una forte correlazione con l'attività di malattia e la progressione della disabilità. È noto anche come la formazione di "black hole" diventa un marker importante soprattutto in relazione alla possibilità di un'azione neuroprotettiva. Lo stesso vale per il volume delle lesioni T2 e il volume cerebrale. Tutti elementi che sono importanti: però tutti questi elementi rimangono confinati all'interno di un meccanismo che, appunto, non ha ancora la caratteristica

Magnetic Resonance Imaging	
MRI Lesion Counts T1-weighted gadolinium-enhancing lesions, new T2 lesions, or active (i.e., new or enlarging) T2 lesions	forte correlazione con attività di malattia e progressione della disabilità
"Black Hole" Formation	potenziale marker di efficacia neuroprotettiva
T2 Lesion Volume	marker di attività di malattia possibile marker di progressione della disabilità
Brain Volume	correla con disabilità e disturbi della cognitivtà marker di neuroprotezione
Tutti i dati relativi all'utilizzo di tali surrogati nei trials clinici non ne hanno confermato la validità (i.e. paradosso clinico radiologico; non totale specificità nel dimostrare la patogenesi del danno)	
Optical Coherence Tomography	
RNFL layer thickness	marker regionale (nervo ottico) e globale (intero encefalo) di perdita assonale

Tabella 2 – Elenco dei principali endpoints surrogati impiegati nella diagnostica e nel trattamento della sclerosi multipla.

dell'outcome primario e in sostanza non rappresentano un elemento che va a influire in maniera più o meno diretta sul meccanismo patogenetico. Essendo la sclerosi multipla una malattia che ha più componenti patogenetiche con questi surrogati probabilmente ci si sofferma soltanto a valutare singoli aspetti di questo elemento di evoluzione. Aggiungendo come marker surrogato l'OCT (Optical Coherence Tomography) si ha anche in questo caso un elemento di valutazione, probabilmente del danno che si può creare a livello cerebrale, seppure molto focale e che sostanzialmente dà un'idea molto indiretta di tale danno.

In sostanza il problema è che tutti questi dati sono in un certo senso ancora non concretizzabili e utilizzabili perché il surrogato si trova di fronte a condizioni, dal punto di vista clinico, come quello per esempio della dissociazione tra attività clinica e risonanza magnetica (che rimane un aspetto molto importante e da valutare). In effetti, quindi, l'obiettivo sarebbe quello di poter far esplodere il campo dei surrogati in maniera maggiore, renderli il più attendibili e affidabili possibile e portarli sempre più verso la componente di outcome primario. In tal senso uno studio clinico avrebbe sempre più possibilità di diventare affidabile.

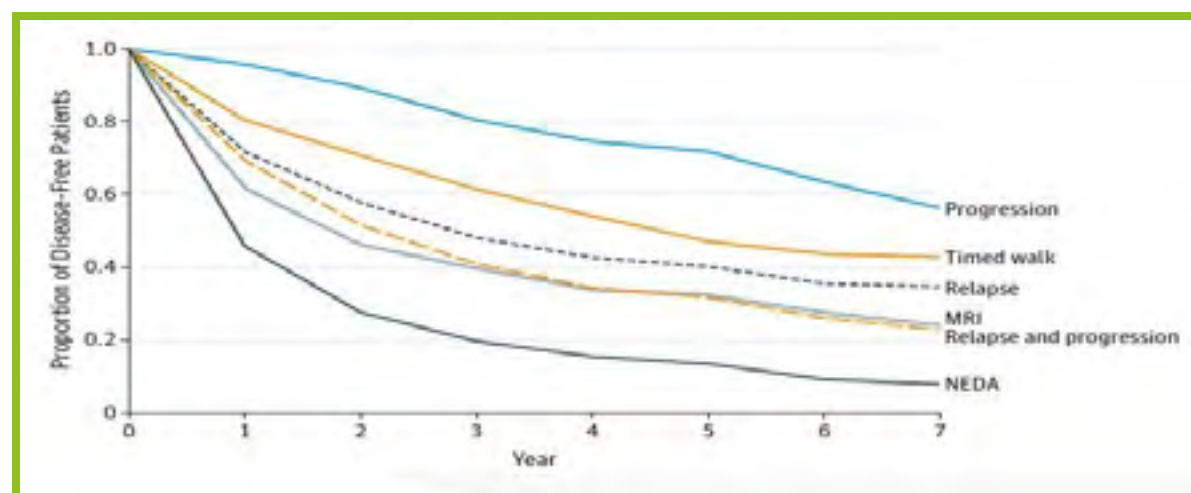


Figura 4 – Evoluzione dell'outcome NEDA nel corso di uno studio di coorte longitudinale di 7 anni, con decremento nel tempo superiore a quello delle singole componenti dell'endpoint composito (da Rotstein DL, et al. JAMA Neurol, 2015).

Le obiezioni mosse al recente outcome NEDA

Un'ultima osservazione su un outcome chiamato NEDA. Quest'ultimo probabilmente diventa un outcome importante, un obiettivo, un elemento da dover aggiungere; questa componente, però, presenta già delle criticità. È presente una serie di osservazioni di letteratura tra le quali soprattutto una valutazione del NEDA in 7 anni di una coorte in uno studio longitudinale (4). Il grafico non è diviso per farmaci (**Figura 4**) ma quello che si vede sostanzialmente è come viene utilizzato il NEDA quale outcome e come nel corso degli anni questo tende man mano a decrementare.

Se però si smembrano gli elementi all'interno del NEDA e si rivalutano gli outcome primari citati prima, cioè la progressione, il numero di recidive, la risonanza magnetica (quindi alcuni

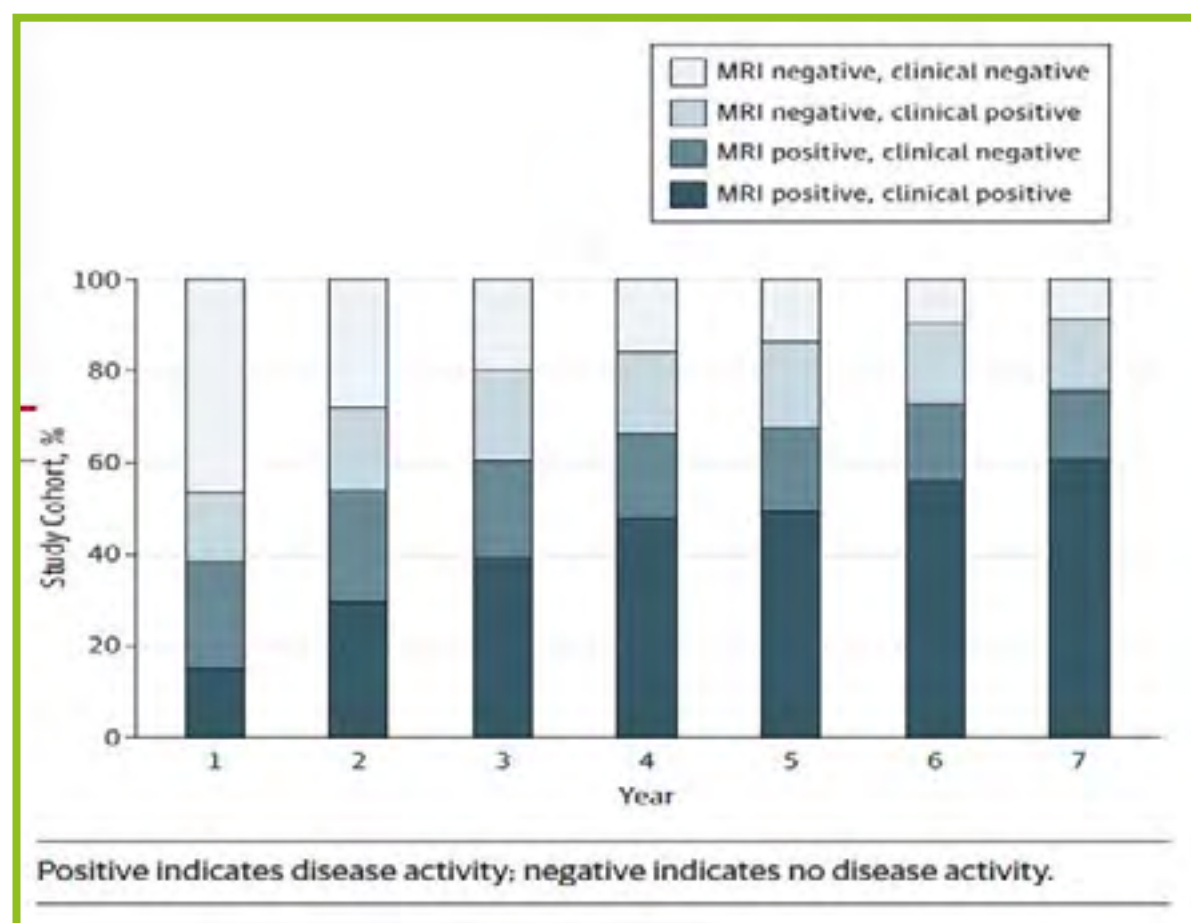


Figura 5 – Rappresentazione istografica dei risultati dello studio riportato in Figura 4. La scomposizione del composito secondo positività o negatività clinica e di risonanza magnetica offre indicazioni maggiori rispetto all'outcome NEDA (da Rotstein DL, et al. JAMA Neurol, 2015).

surrogati), si nota che questi probabilmente offrono un aspetto che è migliore e di mantenimento della condizione dal punto di vista clinico rispetto a un dato globale come il NEDA. La stessa cosa è visibile in un altro grafico (**Figura 5**) dove quell'obiettivo che si ha nella barra superiore bianca, cioè di avere nessun tipo di attività clinica e di risonanza magnetica che nel tempo va decrementandosi; si nota però che, considerando una barra intermedia (indicativa di una positività di risonanza magnetica e una negatività clinica) la tenuta della banda è sicuramente maggiore rispetto a quella del NEDA.

In altre parole, in questo caso l'obiettivo è quello di dire "il paziente clinicamente va bene" anche se la risonanza magnetica non mostra quella stabilità che la clinica intanto ci fa vedere. Questo, in un certo senso, viene anche confermato da una serie di studi in cui l'obiettivo del NEDA diventa molto complicato da poter raggiungere nel corso anche di poco tempo in studi di osservazione, cioè almeno nel giro di un paio d'anni.

Conclusioni

In conclusione, essendo la sclerosi multipla una malattia assolutamente eterogenea si può affermare che: 1) i criteri di inclusione devono essere esaminati attentamente quando vengono applicati singolarmente ai pazienti; 2) la malattia passa da una fase infiammatoria a una fase neurodegenerativa e per questo gli outcomes clinici di efficacia devono essere diversi nella fase iniziale di malattia rispetto agli stadi avanzati, devono cioè essere in un certo senso dinamici rispetto all'evoluzione della malattia; 3) inoltre un surrogato può sembrare un elemento indicativo di correlazione positiva con il trattamento ma il rapporto potrebbe essere attribuito ad altri meccanismi; infatti se il surrogato non interagisce nel meccanismo patogenetico potrebbe essere anche solo casuale e comportare errori di valutazione dei risultati ottenuti. Se non si hanno tanti surrogati che possono coprire la molteplicità di eventi patogenetici probabilmente questi non potranno mai avere la sensibilità di un outcome primario.



- Nella sperimentazione di farmaci per la sclerosi multipla si ricorre normalmente ad outcomes clinici che si caratterizzano per differenti valori di sensibilità, specificità e possibilità di quantificazione.
- Data l'evoluzione della patologia da una fase iniziale infiammatoria a una successiva neurodegenerativa, occorrono outcomes diversificati per pazienti all'esordio di malattia o in stadio avanzato.
- Comune è anche l'uso di endpoints surrogati che sono correlati indirettamente all'attività, alla progressione e ad altri aspetti di malattia. Pur essendo utili hanno lo svantaggio di rappresentare elementi che non influiscono direttamente sul meccanismo patogenetico.

Real life negli studi registrativi: patient reported outcomes

Questo è un tema molto ampio e molto dibattuto. Il concetto base è la “patient centered care”, cioè il paziente è sempre più al centro della sua malattia e della sua cura; lo richiama anche l’Organizzazione Mondiale della Sanità e noi stessi parliamo sempre dei pazienti con sclerosi multipla al centro di una serie di figure professionali con cui c’è una continua interazione (**Figura 6**).

Per valutare l’attività di malattia si possono usare parametri fisiologici come i biomarkers, parametri clinici o paraclinici oppure anche si può valutare l’esperienza del paziente e quella del

caregiver; qui ci si sofferma sull’esperienza del paziente.

Il PRO (patient reported outcome), ovvero il punto di vista del paziente

Le agenzie regolatori, sia l’EMA sia l’FDA, dicono quanto sia importante tenere presente il punto di vista del paziente nel processo di approvazione dei nuovi farmaci e questo si può fare utilizzando i cosiddetti “patient reported outcome” (PRO). Il PRO è la misura di un qualsiasi aspetto dello stato di salute del paziente che deriva direttamente dal paziente senza interferenze del medico o di un parente; quindi sono elementi di “Functioning and Feelings”, rappresentano il cosiddetto ‘sentito’, ‘percepito’, ‘vissuto’ del paziente nei vari aspetti della sua malattia e del suo



Figura 6 – Schema illustrativo del concetto di “patient centered care”, con il paziente al centro della sua malattia e della sua cura da parte di una serie di figure professionali con cui c’è interazione continua.

trattamento. Questi PRO sono raccolti nei trials clinici soprattutto ma non solo da questionari che diventano i cosiddetti “PRO instruments” ed esaminano concetti specifici che possono essere semplici (come valutare un sintomo quali la fatica o il dolore) o complessi (mirati a valutare per esempio la qualità della vita o la soddisfazione rispetto a un trattamento). Solo i PRO che riescono a dare delle misure del beneficio del trattamento vengono considerati nel processo di approvazione di un nuovo farmaco. Nel 2000 ci sono stati tanti articoli per cercare di dare delle linee guida per capire quali sono i PRO da usare. L’FDA nel 2009 ha stilato delle linee guida formali sull’uso dei PRO (5) che servono per l’approvazione del farmaco mentre l’EMA in un ‘reflection paper’ non stila delle guida formali ma dà delle raccomandazioni sull’uso di uno dei PRO, che quello relativo alla qualità della vita (6), e poi suggerisce sempre di usare specifici

“Per ‘patient reported outcome’ (PRO) si intende la valutazione di qualsiasi aspetto dello stato di salute del paziente visto solo dal malato, senza intermediazione del medico o dei caregiver. I ‘patient reported outcome’ rappresentano quindi il sentito, il vissuto e il percepito del paziente riguardo la sua malattia e i suoi diversi aspetti” sintetizza la dott.ssa **Lucia Moiola**. “La valutazione dei PRO viene effettuata nei trial clinici attraverso questionari per la valutazione della qualità della vita, dei sintomi della malattia e della soddisfazione al trattamento legata all’aderenza alla terapia”.

PRO per specifiche malattie. Infatti i PRO possono essere generici, e quindi applicabili a diverse malattie, oppure specifici per malattia e qui parliamo di quelli della sclerosi multipla.

Il peso specifico dei PRO nei pazienti con sclerosi multipla

Perché ci interessano i PRO? Perché la sclerosi multipla porta un impatto negativo nell’attività della vita quotidiana del paziente e nella sclerosi multipla è un ‘burden’, un peso nella vita dei pazienti dal punto di vista sociale, dal punto di vista familiare, dal punto di vista lavorativo. Quindi i PRO possono aiutare a quantificare il vissuto, l’esperienza del paziente e soprattutto anche gli effetti del trattamento.

Attraverso il PRO dobbiamo sentire il percepito del paziente e cogliere diversi aspetti della sua malattia. I PRO sono tantissimi e suddivisi in categorie (**Tabella 3**): abbiamo per esempio i PRO che valutano la qualità della vita e i questionari sulla qualità della vita sono numerosissimi; poi ci sono i PRO che valutano lo stato funzionale cioè come il paziente si comporta nella quotidianità e, in particolare, c’è questo “Patient Determined Disease Steps” (PDDS) che valuta la deambulazione, i movimenti fini delle mani, gli aspetti cognitivi ed è considerato un surrogato dal punto di vista del paziente dell’EDSS; poi ci sono anche i PRO che valutano sintomi specifici come la fatica o il dolore o altri che valutano il comportamento nella vita sociale, nella vita familiare e altri ancora importanti sono quelli che valutano la soddisfazione al trattamento.

I limiti e gli ‘unmet needs’ dei PRO

Quindi i PRO sono tanti e hanno anche dei limiti proprio perché sono tanti e pochi sono fatti in maniera costante tanto da essere validati e tanti esaminano gli stessi aspetti e questo porta confusione nella selezione e nell’interpretazione dei risultati: per esempio nel MFIS (Modified Fatigue Impact Scale) viene interrogato il paziente sul fatto se ha dimenticato qualcosa e la

PRO Category	Main Characteristics	Strengths	Limitations	Examples of PRO Measures Used in MS	Relevance to PRO Category
Health-Related Quality of Life¹¹	- Multidimensional - Can be generic or condition-specific	Global summary of well-being	HRQoL may not be considered a sufficiently specific construct	Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) ¹² Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQoL-54) ¹² EuroQoL in Five Dimensions (EQ-5D) ^{14,15} Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29) ^{16,17} Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory (MSQLI) ¹⁸ Leeds Multiple Sclerosis Quality of Life Scale (LMSQoL) ^{19,20}	- All scales are multi-dimensional instruments that measure QoL - All scales are MS-specific, with the exception of the EQ-5D
Functional Status¹¹	Address ability to perform specific activities	Can be used in addition to performance-based measures of function	Self-reported capability and actual performance of activities may vary	PDDS ⁸	- MS-specific tool - Measures abilities with 6 tests of ambulation/physical function^a and 2 tests of cognitive processing^b
Symptoms and Symptom Burden¹¹	- Specific to type of symptom of interest - May identify symptoms not otherwise captured by medical work-up	Best assessed through self-report	May fail to capture general, global aspects of well-being considered important to patients	Guy's Neurological Disability Scale (GNDS) ²¹ MSIS-29 ^{16,17} EQ-5D ^{14,15} PDDS ⁸ Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) ^{22,23}	- All scales are MS-specific with the exception of the GNDS and EQ-5D - Capture information about physical, cognitive, and psychosocial symptoms
Health Behaviors¹¹	- Specific to type of behavior - Typically measures frequency of behavior	Targeted to specific behavior categories	- Validity may be affected by social desirability - May be potential patient discomfort in reporting socially undesirable behaviors	EQ-5D ^{14,15} Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Survey (SF-36) ^{24,25} MusiQoL ²⁶	- All scales are generic with the exception of the MusiQoL - Include evaluation of behavior across categories such as self-care, social functioning, and interpersonal dynamics
Patient Experience¹¹	- Satisfaction with healthcare delivery, treatment recommendations, and medications (or other therapies) - Actual experiences with healthcare services - Patient activation	- Essential component of patient-centered care - Valued by patients, families and policymakers - Related to treatment adherence - Related to health behaviors and health outcomes	- May be a complex, multidimensional construct - Confidentiality is required to ensure patient comfort in disclosing negative experiences - Insufficient evidence that activation enhances healthcare decision-making	Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM) ²⁷	- Generic scale - Assesses patient satisfaction with treatment

Tabella 3 – Elenco dei PRO suddivisi per categorie con descrizione delle caratteristiche principali, della forza, dei limiti, della rilevanza e alcuni esempi di questionari usati nella sclerosi multipla.

stessa domanda viene posta all'MSQoL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life-54). Poi bisogna tener presente che c'è anche il cosiddetto 'recall period', perché quando noi sottoponiamo dei questionari al paziente magari chiediamo se sente dolore in questo momento, se ha sentito dolore nelle ultime due settimane e dobbiamo considerare che questi pazienti possono avere anche deficit affettivi e di memoria e possono avere anche una difficoltà a ricordare. Poi c'è un problema dello scoring perché in alcuni PRO uno score alto significa miglioramento, in altri significa peggioramento; adesso sempre più i nuovi PRO tendono

ad andare da 0 (bad) a 100 (perfect). Serve poi un'unità numerica per misurare la quantità di qualità di vita persa o guadagnata con lo specifico trattamento. Inoltre ci sono tanti fattori confondenti. Per esempio se sottoponiamo il paziente questionari dobbiamo dargli il tempo, dobbiamo fare in modo che sia in un ambiente calmo, dargli spiegazioni, la possibilità di ripetere perché ci sono problemi di fatica, di concentrazione, di memoria e anche per questo motivo sempre più si usano PRO elettronici che si possono compilare al domicilio del paziente. Quindi ci sono delle necessità non soddisfatte e la ricerca di

PRO validati, sensibili e affidabili per misurare la progressione o determinati sintomi della malattia. In un poster che è stato presentato all'ultimo meeting dell'American Academy of Neurology (7) sono stati analizzati più di 8.000 articoli che riguardavano trials clinici, in particolare anche studi osservazionali, dove più di 1.100 di questi articoli avevano valutato almeno un PRO. Però la conclusione di questo poster è che pochi appunto sono usati in maniera consistente e quindi il suggerimento è di arrivare a misure validate. Un altro lavoro invece valuta PRO non solo attraverso questionari ma anche attraverso la funzionalità del paziente e nella vita quotidiana mediante il PDDS score che, come accennato prima, può essere considerato un surrogato dell'EDDS visto dal punto di vista del paziente. Un'altra sfida potrebbe essere quella - come riporta un ulteriore articolo (8) - di prendere in considerazione i quattro PRO maggiormente usati, cercando di combinare tutte le informazioni in modo da stilare un PRO che valuti il funzionamento del paziente moderatamente disabile possibilmente in un corto periodo di tempo, che non sia troppo oneroso per il paziente.

La raccolta dei dati: dal cartaceo alla rivoluzione telematica

I dati dei PRO venivano raccolti per via cartacea, per via telefonica, poi sempre più i dati vengono raccolti per via elettronica quindi attraverso gli i-Pad, i telefoni mobili e i computer con i vantaggi di essere pratici e soprattutto di avere minori rischi di 'data entry errors' mentre gli svantaggi consistono nel fatto che possono essere più costosi, a volte possono esserci problemi di rete, e sempre meno ci può essere discomfort del paziente con i supporti tecnologici. Però ci sono sempre più devices elettronici invece che piacciono molto ai pazienti giovani che ci permettono di vedere se i pazienti sono aderenti alla terapia. In Msdialog è un device che permette non solo di vedere l'aderenza al trattamento ma il paziente compila dei questionari a casa circa la qualità di vita, la fatigue o il dolore che poi vengono scaricati in sede di visita: quindi c'è tutto un flusso di informazioni che ar-

riva al clinico. Da citare infine l'ongoing HI-Tec(h) protocol che è uno studio osservazione che valuta la qualità del sonno attraverso un braccialetto che viene dato al paziente; al tempo stesso il paziente compila un questionario sulla qualità del sonno in modo che i dati possono essere comparati. Questo per dire che andiamo sempre più verso la telemedicina e verso il remote controlling.

L'importanza attuale dei PRO e prospettive di sviluppo

Perché i PRO sono importanti? Perché spesso ci permettono di identificare anche degli effetti dei trattamenti che sono noti solo al paziente e non al clinico, ci permettono di capire quali sono gli aspetti importanti per i pazienti, ci permettono soprattutto con i devices elettronici di avere un flusso di informazioni e poi possono essere di supporto nell'economia sanitaria perché se noi riusciamo a capire o a far sì che il paziente sia aderente alla terapia allora verosimilmente il paziente avrà meno ricadute, meno accessi al day hospital, meno giornate lavorative perse, e da qui il fatto che il paziente è considerato appunto al centro. I suggerimenti quali sono? Bisogna trovare dei PRO validati e affidabili che vengono attualmente usati soprattutto nei trials di fase 4 ma dovrebbero essere usati sempre di più nei trials di fase 3 perché potrebbero generare anche l'approvazione di un trattamento. La domanda finale è: possiamo usarli nella pratica clinica? Sì, questo è molto interessante. Certo, però dobbiamo trovare prima dei PRO corti e validati e soprattutto, visto il tempo che abbiamo in visita ambulatoriale, sarebbe importante che questi PRO potessero essere raccolti in via elettronica in modo da non doverli necessariamente valutare dopo la visita ma in determinati momenti di attenzione.



“I PRO sono importanti per vari motivi” sottolinea la dott.ssa **Lucia Moiola**. “Prima di tutto perché ci sono degli effetti del trattamento che sono noti solo al paziente. La compilazione dei questionari riesce a fornire al medico un flusso di informazioni che spesso in una singola visita non può essere valutato. Inoltre, se usati correttamente, potrebbero essere utili anche dal punto di vista economico, perché se il paziente è aderente alla terapia avrà meno ricadute, meno giornate di lavoro perse, etc. e questo ha sicuramente un risvolto economico”.

- Il PRO (patient reported outcome) è un questionario compilato dal paziente che rispecchia il suo vissuto riguardo alla malattia e i suoi diversi aspetti. Nello sviluppo di un farmaco il punto di vista del malato è importante, come sostenuto anche da FDA ed EMA.
- I PRO sono importanti perché offrono informazioni su effetti del trattamento noti solo al paziente; inoltre, trasmessi mediante dispositivi telematici, forniscono un flusso di dati al clinico il quale può anche monitorare l'aderenza al trattamento.
- I PRO presentano alcuni limiti: non sono usati con costanza, i metodi di scoring non sono uniformi ed esistono possibili fattori confondenti in caso di somministrazione ambulatoriale.

Bibliografia essenziale

1] Fleming TR, DeMets DL. Surrogate end points in clinical trials: are we being misled? *Ann Intern Med*, 1996;125(7):605-13.

2] Lavery AM, Verhey LH, Waldman AT. Outcome measures in relapsing-remitting multiple sclerosis: capturing disability and disease progression in clinical trials. *Mult Scler Int*, 2014;2014:262350.

3] Saccà F, Costabile T, Carotenuto A, et al. The EDSS integration with the Brief International Cognitive assessment for Multiple Sclerosis and Orientation Tests. (submitted)

4] Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*, 2015;72(2):152-8.

5] Food and Drug Administration (FDA). PRO – Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labelling Claims. December 2009.

6] European Medicines Agency (EMA) – Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. January 2006.

7] Khurana V, Callan A, Medin J. Patient reported outcomes in multiple sclerosis: a review of literature (P2.134). *Neurology*, 2016;86(16):Supplement P2.134.

8] Chua AS, Glanz BI, Guarino AJ, et al. Patient-reported outcomes in multiple sclerosis: Relationships among existing scales and the development of a brief measure. *Mult Scler Relat Disord*, 2015;4(6):598-606.



The background of the slide features a close-up photograph of a laboratory setting. A person wearing a white lab coat and safety goggles is using a blue pipette to transfer liquid into several small, clear glass vials arranged in a row. The scene is illuminated with a cool blue light, creating a professional and scientific atmosphere.

Il nostro impegno in Neurologia

Tra le prime aziende al mondo nel settore farmaceutico, Teva è da sempre impegnata nel rendere accessibili terapie di alta qualità attraverso lo sviluppo, la produzione e la commercializzazione di farmaci equivalenti, farmaci innovativi, specialità farmaceutiche e principi attivi.

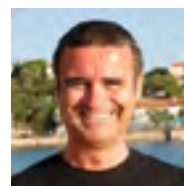
*Con i nostri farmaci
curiamo il presente
per sostenere il futuro.*

PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



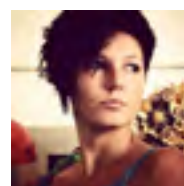
DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



COORDINAMENTO EDITORIALE E VIDEO

Elisa Spelta



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT

