

S m ILE

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 4
N. 1 - 2020

1

Riabilitazione ospedaliera della persona
con sclerosi multipla: evidenze e vantaggi

Marco Rovaris

2

Focus sulla sclerosi multipla pediatrica

Monica Margoni

8

Lo studio della via ottica nella sclerosi multipla

Silvia Miante

13

Inerzia terapeutica e sclerosi multipla

Maurizio Maddestra

17



intervista a... Dott. Fioravante Capone

Centro SM del Policlinico Universitario
Campus Bio-Medico, Roma

20

La crescita della figura dell'infermiere nella gestione
della persona con sclerosi multipla

Pasquale Scognamiglio

24

!RASSEGNA
BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione*

27

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8,00-20,00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

adveva®

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.



Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze

www.smilejournal.it

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLA
ANNO 4 – N. 1 – 2020

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.
Via Giovanni Antonelli 47 - 00197 Roma
Tel. +39 06 21129605 - P.IVA 14476051009
info@medimay.it - www.medimay.it

Direttore Responsabile

Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale

Pietro IAFFALDANO
Fabio MARCHIORETTO
Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Iscrizione al R.O.C.

N. 30782 8/01/2018

Registrazione Tribunale di Roma

N. 8/2018 25/01/2018

ISSN 2533-2546

Stampa

Industria Grafica Umbra S.r.l.
Via Umbria, 148/7 - 06059 Todi (PG)

Finito di stampare nel mese di febbraio 2020

Gli articoli rispecchiano esclusivamente l'esperienza degli Autori. Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte. La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dall'Autorità competente.



© Copyright 2018 - Tutti i diritti riservati
MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Indice

Riabilitazione ospedaliera della persona con sclerosi multipla: evidenze e vantaggi

Marco Rovaris 2

Focus sulla sclerosi multipla pediatrica

Monica Margoni 8

Lo studio della via ottica nella sclerosi multipla

Silvia Miante 13

Inerzia terapeutica e sclerosi multipla

Maurizio Maddestra 17

 **intervista a...** Dott. Fioravante Capone

Centro SM del Policlinico Universitario
Campus Bio-Medico, Roma

20

La crescita della figura dell'infermiere nella gestione della persona con sclerosi multipla

Pasquale Scognamiglio 24

 **RASSEGNA BIBLIOGRAFICA** a cura della Redazione 27

Riabilitazione ospedaliera della persona con sclerosi multipla: evidenze e vantaggi

Marco Rovaris

Unità Operativa Riabilitazione Neuromotoria

Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi, Milano

Per riabilitazione si intende “*un processo che ha lo scopo di aiutare la persona a raggiungere e mantenere il massimo potenziale di capacità fisiche, psicologiche e sociali e della qualità della vita in relazione alle menomazioni presenti, all'ambiente in cui vive e alle inclinazioni e obiettivi personali*”⁽¹⁾. In quest'ottica, la riabilitazione della persona con sclerosi multipla (SM) può mirare alla riduzione dell'impatto della patologia su almeno tre diversi ambiti:

- a) sul deficit di strutture o funzioni corporee (ad esempio, i deficit stenici o sensoriali);
- b) su abilità di primaria importanza quali il cammino, la manualità e le capacità cognitive;
- c) sull'indipendenza nelle attività della vita quotidiana anche attraverso l'adattamento dell'ambiente fisico e sociale.

Anche per la persona con SM le proposte terapeutiche devono soddisfare alcuni prerequisiti definiti come

capisaldi della riabilitazione neurológica⁽²⁾: la specificità, ovvero la definizione di un trattamento non generico ma mirato al deficit funzionale che si intende riabilitare; il carico di lavoro, ovvero la possibilità di fornire un numero di sedute adeguato per portare un miglioramento significativo; l'intensità e la difficoltà delle attività proposte, in grado di stimolare al meglio il processo di riapprendimento e recupero.

Esistono numerose evidenze sull'efficacia dell'intervento riabilitativo nella persona con SM^(3,4), che dimostrano un effetto positivo su disfunzioni e abilità tra cui la faticabilità, il disequilibrio ed il cammino; la riabilitazione può avere un impatto favorevole anche sulla capacità di svolgere attività della vita quotidiana ed è associata ad un significativo miglioramento di indicatori di qualità di vita. Non esiste, tuttavia, un consenso sulla *best practice* riabilitativa per la cura della persona con SM e l'entità dei suoi effetti positivi è talvolta trascurabile e non duratura.

Queste considerazioni sottolineano la necessità di un'accurata valutazione e di un'oculata scelta delle proposte terapeutiche per assicurare che il trattamento sia personalizzato per ogni paziente con SM e possa avere una “intensità” sia qualitativa (tipologia di interventi), sia quantitativa (frequenza e durata) sufficiente a determinare effetti clinicamente rilevanti⁽⁵⁾.

Tra le variabili determinanti dell'intervento riabilitativo, un ruolo di primo piano è ricoperto dal cosiddetto *setting*, ossia dal contesto (ambiente) dove la riabilitazione stessa viene effettuata. I *setting* principali sono quello domiciliare, ambulatoriale (territoriale o ospedaliero, semplice o complesso) e quello di ricovero. A *setting* diversi corrispondono innanzitutto diversi livelli di complessità. Tradizionalmente, il *setting* domiciliare è offerto a soggetti anziani, gravemente disabili o con difficoltà di raggiungimento delle strutture sul territorio, quando gli obiettivi si limitano

a un mantenimento di funzioni già compromesse o alla prevenzione di complicanze secondarie alla malattia. La gestione “tradizionale” della riabilitazione (legata alla presenza di un operatore) limita fortemente le scelte e la varietà di interventi erogabili a domicilio, ma garantisce una continuità e il presidio di cronicità sul territorio. La disponibilità di ambienti e attrezzature idonee rende il *setting* ambulatoriale più adatto alla gestione di programmi multidisciplinari, ma il paziente deve organizzare la propria mobilità da e verso la struttura con mezzi di trasporto adeguati alla sua condizione e alla distanza da coprire, il che può essere limitante e in qualche modo penalizzante per pazienti affetti da SM, nei quali l'affaticabilità è un problema frequente. Esiste inoltre una differenza “qualitativa” tra la riabilitazione ambulatoriale gestita in Centri puramente territoriali e quella gestita in Centri ospedalieri, dato che questi ultimi possono più facilmente proporre al paziente interventi coordinati in ambiti diversi (riabilitazione motoria, logopedia, terapia occupazionale, etc.), eventualmente in regime di degenza diurna (*Day Hospital*). La complessità più elevata è garantita dal *setting* ospedaliero in regime di ricovero ordinario, associato ad una residenzialità e ad un'assistenza medico-infermieristica strutturata per la gestione di pazienti complessi o in fase post-acuta di malattia, tipicamente quelli affetti da *stroke*. Il *setting* ospedaliero possiede tutti i requisiti per garantire una reale multidisciplinarietà ed una intensità di intervento riabilitativo erogate nel breve periodo, per cui il ricovero deve porsi un obiettivo, condiviso con paziente e *caregiver*, il cui



raggiungimento sia ipotizzabile entro una “soglia” di degenza, che per la SM è pari a 60 giorni, salvo imprevisti. La soglia di degenza è un limite gestionale che regola la valorizzazione del ricovero stesso, calcolata in base alle giornate di degenza effettiva. Da queste premesse risulta già evidente come il *setting* ospedaliero abbia criteri di appropriatezza e priorità di accesso che dipendono dalla gravità clinica, dalla complessità dell'intervento atteso, ma anche dalla modificabilità a breve termine (in senso migliorativo) del potenziale funzionale del paziente, quest'ultima, come vedremo, non necessariamente e non esclusivamente sul piano motorio.

La scelta del *setting* riabilitativo adatto a un paziente con SM dipende innanzitutto dal progetto e dal programma (contenuti ed obiettivi), ma può essere limitata anche da condizioni di offerta sul territorio, da problemi di accessibilità e, nel caso dell'Italia, da diversa regolamentazione a livello regionale. Un recente studio promosso dall'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM) ⁽⁶⁾

ha cercato di analizzare la situazione italiana per quanto riguarda l'utilizzo dei servizi di riabilitazione attraverso la raccolta di questionari distribuiti a circa 1.700 pazienti tra il 2011 e il 2013. Di questi, più del 50% non aveva avuto accesso a prestazioni riabilitative negli ultimi 3 mesi, specialmente tra coloro con bassa disabilità (punteggio EDSS tra 0 e 3). L'analisi di variabili socio-demografiche raccolte dai partecipanti rivela che l'accesso alla riabilitazione era significativamente più frequente in chi risiedeva nelle regioni del Nord ed aveva un decorso progressivo di malattia. Tra i possibili *setting* di erogazione, la maggior parte dei pazienti trattati (circa il 60%) aveva beneficiato di riabilitazione ambulatoriale, circa il 30% di riabilitazione domiciliare e meno del 15% di trattamenti in regime di ricovero. Quest'ultimo *setting*, tuttavia, era associato al maggior grado di complessità e alla maggior frequenza di erogazione di trattamenti che andassero oltre la fisioterapia, come la terapia occupazionale, la logopedia, la riabilitazione di disturbi sfinterici

e cognitivi o la rivalutazione di ausili, tutti presenti con frequenze almeno tre volte più elevate di quelle riportate per i percorsi ambulatoriali e domiciliari. Pur con i limiti di un'indagine retrospettiva ed osservazionale, questo studio conferma, a mio parere, che il *setting* ospedaliero è garanzia di multidisciplinarietà, pur non fornendo elementi per giudicare l'appropriatezza degli interventi e la loro adeguatezza agli standard di qualità raccomandati dalle linee guida.

Da queste premesse, è evidente che la scelta del *setting* ospedaliero nella riabilitazione della persona con SM può essere limitata non solo dall'appropriatezza, ma anche da problemi dovuti ai costi elevati e alle priorità di accesso che altre patologie acute e subacute hanno. Per tutelarne la specificità e i vantaggi occorre quindi, a mio parere, basarsi su presupposti sia normativi che di evidenza. Una valutazione di questo tipo aiuta ad identificare la tipologia di pazienti con SM che può e potrà beneficiarne al meglio, nell'ottica sia di ottimizzare l'utilizzo delle risorse a disposizione, sia di evitare sperequazioni e disparità di trattamento. Per quanto riguarda l'Italia, l'accesso ai diversi *setting* di cure riabilitative è regolato da linee guida formulate per la prima volta nel 1998, oggetto di revisione nel 2011 e recentemente dettagliate nel contesto di un documento rilasciato dal Ministero della Salute ("Linee di indirizzo per l'individuazione di percorsi appropriati nella rete di riabilitazione"), che è ancora all'esame delle singole regioni per definirne le modalità attuative. In estrema sintesi, il documento individua, nell'ambito degli interventi ospedalieri di riabilitazione, almeno tre livelli di in-

tensità assistenziale in relazione al momento di sviluppo della disabilità (evento indice), all'intensità e complessità delle attività sanitarie riabilitative e alla quantità e qualità delle risorse assorbite. Sembra quindi configurarsi, per il futuro, la necessità di giustificare l'appropriatezza di ricoveri riabilitativi in base ad indicatori di significativa restrizione dell'attività del paziente (per la scala di Barthel è proposta una soglia di 60 o meno, ma si fa riferimento alla possibilità di utilizzare altre scale validate e anche sistemi come l'ICF – *International Classification of Functioning*) e presenza di evento acuto determinante ricovero ospedaliero. Tuttavia, per quanto riguarda quest'ultimo requisito, il documento definisce possibili eccezioni nel caso di patologie croniche invalidanti (come appunto la SM), per le quali si ammette che la riabilitazione della disabilità possa anche essersi verificata a domicilio o che sussistano situazioni invalidanti di recente insorgenza che possano essere prese in carico direttamente da un reparto riabilitativo senza un ricovero in reparto per acuti.

La normativa vigente in Italia sembra, quindi, confermare che i capisaldi di un ricovero riabilitativo ospedaliero siano modificabilità (ossia presenza di un recente cambiamento del quadro funzionale in senso peggiorativo), gravità e complessità assistenziale, a garanzia di un utilizzo appropriato delle risorse di intervento multidisciplinari che il ricovero stesso può garantire. Nel caso della SM, esiste anche un'evidenza scientifica a supporto di questa scelta di *setting*, pur essendo limitata a pochi articoli pubblicati *in extenso* ⁽⁷⁻¹²⁾ (Tab. 1). Alcuni di questi studi ^(7,9,11) sono stati condot-

ti in altri Paesi europei, ma ben tre lavori ^(8, 10, 12) sono il frutto di ricerche portate a termine in Italia e sono quindi ancora più utili per un'analisi contestualizzata del problema. Tra i contributi europei, degno di nota è lo studio di Boesen *et al.* ⁽¹¹⁾, condotto su oltre 400 pazienti con SM in due ospedali danesi, con un disegno randomizzato controllato (ricovero riabilitativo *vs.* lista d'attesa) che prevedeva un *follow-up* a 6 mesi. Pur tenendo presenti le differenze di gestione rispetto al sistema italiano (ricoveri con una durata massima di 4 settimane, ma con una media di 3,5 ore al giorno di attività riabilitative multidisciplinari distribuite nei primi 5 giorni della settimana, possibilità per il paziente di trascorrere il weekend a casa), lo studio è importante nel dimostrare che la riabilitazione multidisciplinare in regime di ricovero è efficace nel migliorare la qualità di vita di pazienti con SM fino a 6 mesi dopo il ricovero stesso. L'effetto su altri indicatori funzionali, come le scale FAMS (*Functional Assessment of Multiple Sclerosis*) e MSIS-29 (*Multiple Sclerosis Impact Scale-29*), non raggiunge significatività statistica ma presenta un *trend* a favore del trattamento. I tre studi italiani ^(8, 10, 12) sono concordi nel dimostrare un effetto positivo della riabilitazione ospedaliera su *outcome* funzionali (scala di Barthel e scala FIM – *Functional Independence Measure*) e anche su indicatori di disabilità locomotoria (*Rivermead Mobility Index* – RMI - ma anche EDSS). Nessuno di essi ha un gruppo di controllo non trattato, né prevede una valutazione di *follow-up* dopo il ricovero, ma tutti si sono posti l'obiettivo di identificare possibili predittori di risposta analizzando il profilo clinico dei pazienti

PAESE DI SVOLGIMENTO DELLO STUDIO (REFERENZA)	DISEGNO DELLO STUDIO	SOGGETTI PARTECIPANTI	TIPOLOGIA DELL'INTERVENTO	DURATA MEDIA DELL'INTERVENTO	MISURE DI EFFICACIA	TEMPISTICA DI VALUTAZIONE	RISULTATI	FATTORI PREDITTIVI DI EFFICACIA
Australia ⁽⁷⁾	Randomizzato controllato (vs. lista d'attesa)	49 trattati, 52 controlli	Multidisciplinare in regime di degenza (5 giorni la settimana; n=25) o ambulatoriale (n=24)	34 giorni	FIM, MSIS-29, GHQ	Basale, 12 mesi	Effetto significativo su FIM globale e motoria e su percentuale dei soggetti migliorati	Non valutati
Italia ⁽⁸⁾	Longitudinale	200	Multidisciplinare in regime di degenza ordinaria	63 giorni	BI, RMI	Basale, fine ricovero	Miglioramento significativo in entrambe le scale	EDSS basale <70
Austria ⁽⁹⁾	Randomizzato controllato (vs. lista d'attesa)	10 trattati, 9 controlli	Multidisciplinare in regime di degenza	Non specificata	TWT, 9HPT, FAMS, EDSS, RMI, BBS	Basale, 3 mesi	Effetto significativo su velocità di cammino, TWT 50 metri e 6 minuti	Non valutati
Italia ⁽¹⁰⁾	Longitudinale	212	Multidisciplinare in regime di degenza ordinaria	40 sessioni motorie, tempo di ricovero fra 3 e 7 settimane	FIM motoria, EDSS	Basale, fine ricovero	Miglioramento significativo in entrambe le scale; miglioramento FIM e/o EDSS nel 75% dei soggetti	SM-RR, minor durata di malattia, minor punteggio FIM e maggior EDSS basale, minor punteggio SF cerebellare
Danimarca ⁽¹¹⁾	Pragmatico randomizzato controllato (vs. lista d'attesa)	214 trattati, 213 controlli	Multidisciplinare in regime di degenza (5 giorni la settimana)	19 giorni	FAMS, MSIS-29, EQ-5D-5L, 15D	Basale, fine ricovero, follow-up a 2 mesi e 6 mesi	Effetto significativo su MSIS-29 (items psicologici) e 15D (qualità della vita) (valutazione a 6 mesi)	Non valutati
Italia ⁽¹²⁾	Longitudinale retrospettivo	655	Multidisciplinare in regime di degenza ordinaria	36 giorni	BI, EDSS, NRS dolore	Basale, fine ricovero	Miglioramento significativo di BI/EDSS/NRS nel 65/22/89% dei soggetti, rispettivamente; miglioramento di BI o di EDSS nel 68% dei soggetti	Minor durata di malattia, minor punteggio EDSS basale e sostegno psicologico (BI); SM-RR, minor durata di malattia, sesso femminile e ricovero più lungo (EDSS)

Abbreviazioni: **FIM** = Functional Independence Measure; **MSIS-29** = Multiple Sclerosis Impact Scale; **GHQ** = General Health Questionnaire; **BI** = Barthel Index; **RMI** = Rivermead Mobility Index; **EDSS** = Expanded Disability Status Scale; **TWT** = Time Walking Test; **9HPT** = 9-Hole Peg Test; **FAMS** = Functional Assessment In Multiple Sclerosis; **RR** = Recidivante-Remittente; **SF** = Sistema Funzionale; **EQ-5D-5L** = EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels; **15-D** = Quindici dimensioni (scala di qualità di vita); **NRS** = Numerical Rating Scale.

Tabella 1. Principali studi sull'efficacia della riabilitazione ospedaliera nella sclerosi multipla.

trattati. Grasso *et al.* ⁽⁸⁾, studiando un campione di 200 pazienti ricoverati per riabilitazione, concludono che l'efficacia dell'intervento riabilitativo sia sulla Barthel, sia sulla RMI è significativamente maggiore in quelli con disabilità lieve o moderata (EDSS tra 2 e 6.5) che in quelli con disabilità severa (EDSS tra 7.0 e 8.5) all'inizio del ricovero; come atteso, anche la durata del ricovero è significativamente più breve nei primi due gruppi rispetto al terzo (con valori medi di 52, 59 e 67 giorni, rispettivamente). Nello studio di Liberatore *et al.* ⁽¹⁰⁾, circa il 75% dei pazienti ricoverati per un periodo variabile tra 3 e 7 settimane mostra alla dimissione un miglioramento significativo negli *outcome* motori della scala FIM o nel punteggio EDSS; l'analisi dei predittori di risposta identifica un decorso recidivante-remittente della SM, una maggiore compromissione funzionale all'ingresso, una più breve durata di malattia e una minore disfunzione dell'equilibrio come caratteristiche significativamente associate ad una più elevata probabilità di successo dell'intervento riabilitativo.

Il nostro gruppo di ricerca ⁽¹²⁾ ha recentemente pubblicato i risultati dell'analisi retrospettiva di una popolazione di ben 655 pazienti con SM ricoverati in regime di riabilitazione intensiva con un programma individualizzato di intervento multidisciplinare che poteva includere fisioterapia, riabilitazione cognitiva, logopedia, terapia occupazionale, terapia fisica e *counseling* psicologico, oltre a valutazioni specialistiche come quella urologica e respiratoria. Dopo un ricovero della durata media di 36 giorni, abbiamo riscontrato un miglioramento significativo della scala di Barthel nel 65% dei

pazienti e del punteggio EDSS nel 22% dei casi. Nell'ambito della rilevazione *standard* del dolore, effettuata con scala numerica soggettiva (NRS) all'ingresso e alla dimissione, a fronte di un'elevata percentuale (80%) di soggetti che lamentavano sintomatologia dolorosa, una riduzione della stessa era osservata nell'89% dei casi alla dimissione.

La quasi totalità (98%) dei nostri pazienti proveniva da domicilio, così come quella dello studio di Grasso *et al.* ⁽⁸⁾, e la loro disabilità media all'ingresso era di entità grave-moderata, soprattutto da un punto di vista locomotorio (EDSS pari a 6.5, Barthel pari a 55). L'analisi dei predittori di risposta ha dato i seguenti risultati: per il miglioramento della Barthel, i fattori associati ad un'aumentata probabilità erano minore durata di malattia, minore punteggio EDSS all'ingresso e percorso di sostegno psicologico durante il ricovero; per una diminuzione del punteggio EDSS, la probabilità era maggiore per pazienti con minore durata di malattia, decorso recidivante-remittente della SM, sesso femminile e maggior durata del ricovero.

Gli studi pubblicati sembrano concordi nel mostrare che la riabilitazione in regime di ricovero è in grado di modificare favorevolmente (aumentare) il livello di autonomia di pazienti con SM e che l'effetto è evidente in una significativa proporzione di soggetti alla dimissione dal ricovero. Con l'eccezione dello studio di Boesen *et al.* ⁽¹¹⁾, manca però una rilevazione di *follow-up* che sia informativa sulla durata di questo effetto, auspicabile per un'adeguata valutazione del rapporto costo/benefici dell'intervento. Sembra, inoltre, che caratteristiche come

una minor durata di malattia ed un decorso recidivante-remittente della stessa, insieme ad un minor grado di disabilità neurologica (alla scala EDSS), siano associate ad una maggior probabilità di successo della riabilitazione.

Una prima spiegazione è che, in soggetti con queste caratteristiche, sia maggiore il potenziale di recupero legato ad una parziale preservazione del sistema nervoso e alla conseguente migliore neuroplasticità compensatoria, che sappiamo essere stimolata dalla riabilitazione ⁽¹³⁾. Non dobbiamo però dimenticare che una valutazione di risultato basata su *outcome* principalmente motori può essere insufficiente a dimostrare l'impatto positivo della riabilitazione sulle molteplici disfunzioni dei pazienti più compromessi ⁽¹⁴⁾, per i quali il miglioramento può riguardare ambiti quali ad esempio la manualità, i disturbi cognitivi e la gestione degli ausili, oltre che la percezione di qualità di vita. In quest'ottica, nuovi studi prospettici e controllati, in cui gli indicatori di risultato siano sia clinici (di tipo multidimensionale) ⁽¹⁴⁾, sia paraclinici (come la risonanza magnetica, soprattutto funzionale) ⁽¹³⁾, sono auspicabili per fornire ulteriori evidenze a supporto dell'intervento e della sua appropriatezza.

La riabilitazione multidisciplinare in regime di ricovero si propone, quindi, come un intervento di provata efficacia su parametri come la disabilità e il livello di qualità di vita nella cura del paziente affetto da SM. Pur presentando limiti di accessibilità ed appropriatezza prescrittiva (ancorché tuttora declinata con differenti accezioni a livello regionale) e costi più elevati di altri *setting*, la riabilitazione in regime di ricovero

deve rimanere parte delle opzioni per il paziente con SM, soprattutto quando sussistono condizioni di alta complessità dell'intervento e di maggiore fragilità del paziente.

Tra gli sviluppi futuri a supporto della complessità, andranno sempre più considerate modalità di intervento ad alta specializzazione tecnologica ⁽¹⁵⁾, come la riabilitazione robotica, l'utilizzo di realtà virtuale, in ambito sia motorio che cognitivo, e l'identificazione e prescrizione di ausili avanzati.

Nei pazienti più fragili, il *setting* di ricovero garantisce continuità e multidisciplinarietà "reale", oltre che la necessaria intensità di assistenza, senza dimenticare che, in caso di ricadute invalidanti o di gravi peggioramenti neurologici legati ad altri eventi indice, esso può favorire il recupero funzionale garantendo al tempo stesso il monitoraggio di situazioni di instabilità clinica.

Per una ottimale gestione delle risorse è auspicabile che la riabilitazione in regime di ricovero dei

pazienti con SM sia gestita in Centri ad alta specializzazione di riferimento all'interno della rete di cura della malattia. È infatti importante garantire alle persone con SM l'accesso a tutti i livelli di assistenza riabilitativa, qualora ne sussista l'indicazione, così come garantirne la continuità per lo stesso individuo, per non vanificare i risultati ottenuti con interventi di più elevata intensità, costi e complessità, come i ricoveri in regime di riabilitazione specialistica ■

Bibliografia

- Kraft GH, Johnson KL, Yorkston K, et al. Setting the agenda for multiple sclerosis rehabilitation research. *Mult Scler.* 2008;14(9):1292-7.
- Hornby TG, Straube DS, Kinnaird CR, et al. Importance of specificity, amount, and intensity of locomotor training to improve ambulatory function in patients poststroke. *Top Stroke Rehabil.* 2011;18(4):293-307.
- Haselkorn JK, Hughes C, Rae-Grant A, et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2015;85(21):1896-903.
- Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(2):353-67.
- Dobkin BH. Strategies for stroke rehabilitation. *Lancet Neurol.* 2004;3(9):528-36.
- Tacchino A, Brichetto G, Zaratin P, et al. Multiple sclerosis and rehabilitation: an overview of the different rehabilitation settings. *Neurol Sci.* 2017;38(12):2131-2138.
- Khan F, Pallant JF, Brand C, Kilpatrick TJ. Effectiveness of rehabilitation intervention in persons with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(11):1230-5.
- Grasso MG, Pace L, Troisi E, et al. Prognostic factors in multiple sclerosis rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2009;45(1):47-51.
- Salhofer-Polanyi S, Windt J, Sumper H, et al. Benefits of inpatient multidisciplinary rehabilitation in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2013;33(2):285-92.
- Liberatore G, Clarelli F, Nuara A, et al. Predictors of effectiveness of multidisciplinary rehabilitation treatment on motor dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(7):862-70.
- Boesen F, Nørgaard M, Trénel P, et al. Longer term effectiveness of inpatient multidisciplinary rehabilitation on health-related quality of life in MS patients: a pragmatic randomized controlled trial - The Danish MS Hospitals Rehabilitation Study. *Mult Scler.* 2018;24(3):340-9.
- Groppo E, Signori A, Sormani MP, et al. Predictors of hospital-based multidisciplinary rehabilitation effects in persons with multiple sclerosis: a large-scale, single-centre study. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2019;5(2):2055217319843673.
- Prosperini L, Di Filippo M. Beyond clinical changes: rehabilitation-induced neuroplasticity in MS. *Mult Scler.* 2019;25(10):1348-62.
- Barin L, Vaney C, Puhan MA, von Wyl V. Recommended outcome measures for inpatient rehabilitation of multiple sclerosis are not appropriate for the patients with substantially impaired mobility. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;22:108-14.
- Feys P, Straudi S. Beyond therapists: Technology-aided physical MS rehabilitation delivery. *Mult Scler.* 2019;25(10):1387-93.

Focus sulla sclerosi multipla pediatrica

Monica Margoni

Centro Regionale Sclerosi Multipla, Università degli Studi di Padova

Introduzione

La sclerosi multipla (SM), malattia immuno-mediata infiammatoria, demielinizante e neurodegenerativa cronica del Sistema Nervoso Centrale (SNC), viene comunemente diagnosticata nel (giovane) adulto, ma può essere diagnosticata anche nei bambini/adolescenti. La sclerosi multipla pediatrica, anche chiamata sclerosi multipla ad esordio pediatrico o sclerosi multipla ad esordio precoce, è generalmente definita quando l'esordio clinico avviene prima dei 16 anni (o sotto i 18 anni). Tra il 3 ed il 10% dei pazienti con SM presenta il primo sintomo sotto i 16 anni e meno dell'1% sotto i 10 anni di età⁽¹⁾.

La SM pediatrica presenta caratteristiche cliniche ed un andamento di malattia diversi rispetto alla malattia con esordio in età adulta. Infatti, sia la forma primaria progressiva che la secondaria progressiva sono rare nei bambini/adolescenti. Nel 98% dei casi la malattia si presenta con un andamento a ricadute e remissioni, rispetto all'84% dei pazienti con esordio

in età adulta⁽²⁾. Inoltre, le ricadute cliniche di malattia risultano essere più frequenti nell'esordio pediatrico rispetto all'esordio nell'adulto.

Caratteristiche cliniche

La presentazione clinica all'esordio di malattia differisce da quella dell'adulto, poiché è caratterizzata da un'elevata attività di malattia⁽³⁾; i sintomi sono generalmente polifocali⁽⁴⁾ e si assiste ad un più alto tasso di ricadute nell'anno successivo alla diagnosi⁽⁵⁾.

Tuttavia, nel complesso, i bambini tendono ad avere un'evoluzione migliore dopo il primo attacco clinico di malattia⁽⁶⁾. Presentano, inoltre, una progressione di disabilità più lenta: rispetto agli adulti, il raggiungimento della fase secondaria progressiva avviene dieci anni più tardi⁽¹⁾. Questo sembra essere dovuto, in parte, ai meccanismi di plasticità cerebrale che permettono di recuperare i sintomi/segni derivanti dalle ricadute cliniche. Sebbene il raggiungimento di una progressione confermata di malattia avvenga in un tempo relativamente

lungo, il raggiungimento dei *milestones* di disabilità avviene più precocemente. Il danno assonale compare precocemente nella SM e contribuisce alla disabilità clinica; nella forma pediatrica si assiste ad un danno assonale più esteso rispetto all'adulto⁽⁷⁾. Accanto ai sintomi clinici che sono tipici della demielinizzazione, la SM pediatrica presenta un importante coinvolgimento cognitivo.

In uno studio condotto nel 2008 da Amato *et al.*, coinvolgente 63 pazienti, il 31% (19 pazienti) presentava un deficit cognitivo⁽⁸⁾.

Due studi successivi, pubblicati dallo stesso gruppo di lavoro, hanno documentato un peggioramento delle *performance* cognitive in 42 (75%) pazienti su 56 dopo un periodo di *follow-up* di 2 anni⁽⁹⁾, e nel 56% dei pazienti dopo un *follow-up* di 5 anni⁽¹⁰⁾.

Prevalenza ed incidenza

La prevalenza ed incidenza a livello mondiale della SM pediatrica sono ad oggi sconosciute. Sono tuttavia disponibili dati in letteratura derivanti da

esperienze in diversi Centri (Tab.1). Diversi studi indicano come almeno il 5% della popolazione affetta da SM abbia avuto l'esordio in età pediatrica. Gli studi su popolazione hanno dimostrato che tra l'1.7% e il 5.6% della popolazione affetta da SM ha presentato l'esordio di malattia al di sotto dei 18 anni di età⁽²⁾. L'incidenza, in generale, risulta essere maggiore nella fascia di età tra i 13 ed i 16 anni.

Fattori di rischio

Nella patogenesi della malattia sembra possa giocare un ruolo il virus di Epstein-Barr (EBV). Questo è stato suggerito da uno studio osservazionale multicentrico che ha coinvolto 137 pazienti con SM pediatrica provenienti da 17 Paesi di Nord-Sud America ed Europa⁽³⁾. I controlli erano *matchati* con un rapporto 1:1 per anno di nascita con un paziente affetto da SM, nato nella stessa regione. Sono stati quindi analizzati, tramite ELISA, gli anticorpi IgG diretti contro EBV, citomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster virus, e herpes simplex virus. Centootto (86%) pazienti, indipendentemente dalla regione di provenienza, sono risultati positivi per un'infezione remota da EBV, rispetto al 64% dei controlli sani ($p = 0.0259$). Solo i titoli dell'antigene nucleare anti-EBV erano più alti rispetto ai controlli sani ($p = 0.003$).

Storia naturale di malattia

Ad oggi, in letteratura, non sono presenti molti studi di storia naturale della forma pediatrica di SM, in parte dovuto a problemi metodologici. Nella coorte di Mosca, 67 neo-diagnosi di SM pediatrica sono state osservate per un *follow-up* di 2-13 anni, mentre, nella *coorte* di Vancouver^(1,11), che consisteva di 116 casi, il *follow-up* era di 1-47 anni.

Paese	Numero pazienti	Età	Criteri diagnostici	Prevalenza	Incidenza
Germania	126	< 15 anni	Mc Donald 2005	-	0.64
Olanda	86	< 18 anni	Krupp 2007	-	0.66
Inghilterra	125	1-15 anni	Krupp 2007	-	0.98
Italia (Sardegna)	21	0-18 anni	Krupp 2013	26.92	2.85
Stati Uniti	81	0-18 anni	Krupp 2007	-	1.66
Brasile	125	0-18 anni	Krupp 2007	5.5%*	0.51
Iran	88	0-18 anni	-	-	0.19
Kuwait	122	< 18 anni	Krupp 2013	6	2.1

* Percentuale di pazienti con esordio pediatrico sul totale della popolazione affetta da SM

Tabella 1. Incidenza e prevalenza della sclerosi multipla pediatrica: risultati da diverse coorti.

Entrambe le coorti sono state comparate con una corrispettiva coorte di adulti, al fine di valutare il rischio di progressione di disabilità, utilizzando l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS). Nella coorte pediatrica, il tempo medio di raggiungimento di un EDSS di 3 e 6 era, rispettivamente, di 23 e 28 anni dall'esordio, rispetto ai 10 ed i 18 anni del gruppo comparatore.

In un altro studio longitudinale prospettico⁽¹²⁾ è stato dimostrato come l'intervallo fra la prima e la seconda ricaduta clinica sia più lungo nei pazienti pediatrici rispetto ai pazienti con esordio in età adulta (5.0 vs 2.6 anni, $p = 0.04$) e che la forma primaria progressiva sia molto meno comune (0.9% vs 8.5%, $p = 0.003$).

La forma secondaria progressiva viene raggiunta più lentamente rispetto all'adulto (32 vs 18 anni, $p = 0.0001$), ma vengono raggiunti i *milestones* di disabilità 7-12 anni prima rispetto all'adulto (EDSS 4.0, 23.8 vs 15.5 an-

ni, $p < 0.0001$; EDSS 6.0, 30.8 vs 20.4 anni, $p < 0.00001$; EDSS 8.0, 44.7 vs 39 anni, $p = 0.02$). Inoltre, dallo studio emerge come un più alto tasso di ricadute all'esordio possa predire una progressione più rapida. Un completo recupero, dall'altro lato, riduce il rischio di progressione (EDSS 4.0) nel lungo termine.

Rischio di conversione

I bambini/adolescenti con una diagnosi all'esordio di Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) presentano un più elevato rischio di convertire in SM rispetto ai pazienti che esordiscono con una encefalomyelite acuta disseminata (ADEM). In uno studio combinato retro- e prospettico su 123 pazienti di età inferiore a 18 anni (mediana 61.5 mesi), la percentuale di conversione da CIS a SM era del 38.8% (26/67 pazienti); da ADEM a SM dell'8.5% (4/47)⁽¹³⁾. Il genere femminile, il coinvolgimento del tronco encefalico ed i criteri neuroradiologici di Callen so-

no risultati predittivi della diagnosi di SM. Inoltre, uno studio condotto su 770 CIS pediatriche⁽¹⁴⁾ ha concluso che il sesso femminile ed un esordio polifocale costituiscono dei fattori di rischio per lo sviluppo di un secondo attacco di SM.

La presenza di bande oligoclonali nel liquido cefalorachidiano, invece, non è risultata un buon indicatore di conversione.

Parametri di risonanza magnetica nucleare

I parametri di risonanza magnetica possono rappresentare un buono strumento per predire il rischio di conversione a SM nei pazienti pediatrici con CIS. In uno studio prospettico condotto in 23 Centri in Canada⁽¹⁵⁾, 284 pazienti eleggibili sono stati seguiti per 3.9 anni. Cinquantasette (20%) pazienti sono stati diagnosti-

cati con SM dopo un periodo di 188 giorni. La presenza alla risonanza magnetica nucleare (RMN) cerebrale di una lesione in T1 (HR 20.6) o di una o più lesioni periventricolari (HR 3.34) si associava ad un aumentato rischio di diagnosi di SM pediatrica.

Prognosi

I pazienti con esordio pediatrico raggiungono la fase secondaria progressiva ed i *milestones* di disabilità dieci anni prima rispetto ai pazienti con un esordio in età adulta, anche se con una progressione più lenta⁽²⁾.

In uno studio multicentrico italiano⁽¹⁴⁾ su un'ampia popolazione pediatrica, è stato evidenziato come il trattamento precoce sia il più importante fattore protettivo nel rallentare la progressione dell'EDSS. Le ricadute cliniche dopo la diagnosi, invece, sono risultate essere il fattore di rischio

principale per raggiungere un avanzamento dell'EDSS.

Criteri diagnostici

Diversi criteri diagnostici sono stati proposti per la diagnosi di SM pediatrica. Il criterio più insidioso da soddisfare è rappresentato dalla *no better explanation* in quanto, talvolta, risulta complesso distinguere la SM da altre sindromi demielinizzanti che possono comparire in adolescenza. La classificazione proposta dal *Pediatric International Study Group*⁽¹⁶⁾ è stata utilizzata in diversi studi poiché, al suo interno, sono descritte le varie sindromi demielinizzanti acquisite (ADS), che possono essere il primo segno di SM pediatrica. La classificazione delle ADS, che nasce nel 2007 e ha subito un aggiornamento nel 2013, prevede la descrizione delle seguenti entità: SM pediatrica, neurite ottica,

L'app per rimanere sempre aggiornato...



...sulla terapia della Sclerosi Multipla!



mielite trasversa, sindrome clinicamente isolata, neuromielite ottica, encefalomielite acuta disseminata.

Diversi studi hanno inoltre supportato l'applicazione dei criteri di McDonald del 2010, e successivamente del 2017, per acquisire la diagnosi di SM nei bambini al di sopra degli 11 anni ⁽¹⁷⁾.

Diagnosi differenziale

Come nell'adulto, la disseminazione nel tempo e nello spazio sono criteri essenziali da soddisfare. La SM deve essere differenziata dall'ADEM o dalla neuromielite ottica, ma ci sono anche altre patologie da escludere, come il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), la neurosarcoidosi, la sindrome di Sjögren, le leucodistrofie, i disordini metabolici ereditari o le meningo-encefaliti.

Un aspetto estremamente interessante ed importante è rappresentato dall'evoluzione di un iniziale evento demielinizzante a SM. In letteratura sono presenti delle *red flags* da tenere in considerazione, in particolare: la presenza di encefalopatia con febbre, la progressione sin dall'esordio, il coinvolgimento del sistema nervoso periferico o altri organi, l'assenza delle bande oligoclonali nel liquor (il 40-50% dei pazienti con SM pediatrica presenta le bande, una percentuale inferiore rispetto all'adulto) e valori elevati di globuli bianchi e proteine nel liquor ⁽¹⁸⁾.

L'ADEM, tipicamente, presenta un andamento monofasico e generalmente è indotta da infezioni virali o vaccinazioni, come ad esempio varicella virus o morbillovirus.

Crisi epilettiche o disturbi del comportamento sono un sintomo comune d'esordio nell'ADEM. Il quadro neuroradiologico gioca un ruolo fondamentale nella diagnosi differenziale



tra SM e ADEM. Due o più lesioni periventricolari, l'assenza di un *pattern* lesionale diffuso bilaterale e la presenza di *black holes* sono caratteristiche suggestive di SM ⁽¹⁹⁾.

Inoltre, la comparsa di nuove lesioni al *follow-up* suggerisce, a sua volta, una diagnosi di SM.

Disease-modifying therapies

Il trattamento con farmaci di prima linea prevede l'utilizzo dell'interferone beta o del glatiramer acetato. Questi due farmaci presentano un buon profilo di sicurezza, anche nei bambini. In uno studio multicentrico ⁽²⁰⁾ condotto in sette Paesi, non sono stati evidenziati eventi avversi nei 44 bambini studiati. L'età media all'avvio della terapia era di 13 anni; 8 pazienti presentavano meno di 10 anni. Gli effetti indesiderati più frequentemente lamentati erano rappresentati dalla *flu-like syndrome* (35%), dall'incremento degli enzimi epatici (26%) e da reazioni nel sito di iniezione (21%).

In uno studio retrospettivo (REPLAY) condotto su 307 pazienti, emerge come le dosi di IFN β -1a (44 e 22 μ g, tre

volte alla settimana) erano generalmente ben tollerate da bambini e adolescenti, senza la comparsa di reazioni avverse ⁽²¹⁾.

L'esperienza con glatiramer acetato, invece, è molto limitata.

Per quanto riguarda i trattamenti di seconda linea, ad oggi l'unico trattamento approvato per la SM pediatrica è rappresentato da fingolimod. Nel *trial* PARADIGMS ⁽²²⁾, in cui viene confrontata l'azione di fingolimod vs IFN β -1a su una popolazione di 215 pazienti, emerge la superiorità di fingolimod in termini di efficacia. Infatti, fingolimod riduceva maggiormente il tasso di ricadute e l'accumulo di lesioni alla RMN cerebrale rispetto all'interferone in un *follow-up* di 2 anni. Tuttavia, dai risultati emerge una maggior incidenza di effetti indesiderati, fra cui infezioni, leucopenia e convulsioni.

Diversi sono i *trials* clinici randomizzati attualmente in corso: TERIKIDS (teriflunomide), FOCUS (dimetilfumarato) e CONNECT (dimetilfumarato vs IFN β -1a), LEMKIDS (alemtuzumab).

Inoltre, in letteratura, esistono di-

versi studi osservazionali *real-life* di pazienti pediatrici trattati con natalizumab, da cui emerge un buon profilo di efficacia e sicurezza di questo farmaco. In particolare, è stata dimostrata un'elevata azione nel sopprimere l'attività infiammatoria di malattia, con riduzione dell'EDSS da 2.7 a 1.9 ($p < 0.001$)⁽²³⁾.

In uno studio recente condotto su una coorte di 20 pazienti *naïve* trattati con

natalizumab⁽²⁴⁾, è stata dimostrata la *no evidence of disease activity plus* (assenza di ricadute cliniche, incremento di disabilità, attività radiologica e declino cognitivo) a 2 anni dell'80% (16/20 pazienti).

Conclusioni

La SM pediatrica è stata per lungo tempo sottodiagnosticata e sotto-trattata. Presenta peculiari caratte-

ristiche, e l'andamento di malattia è diverso rispetto alla SM con esordio in età adulta. La progressione può essere più lenta rispetto all'adulto grazie alla plasticità cerebrale presente nel bambino/adolescente, ma la disabilità viene raggiunta ad un'età più precoce.

È quindi importante avviare un trattamento precoce al fine di rallentare l'accumulo di disabilità ■

Bibliografia

- Boiko A, Vorobeychik G, Paty D, et al. Early onset multiple sclerosis: a longitudinal study. *Neurology*. 2002;59(7):1006-10.
- Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, et al; Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med*. 2007;356(25):2603-13.
- Banwell B, Krupp L, Kennedy J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):773-81.
- Gadoth N. Multiple sclerosis in children. *Brain Dev*. 2003;25(4):229-32.
- Yeh EA, Chitnis T, Krupp L, et al; US Network of Pediatric Multiple Sclerosis Centers of Excellence. Pediatric multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(11):621-31.
- Chitnis T, Krupp L, Yeh A, et al. Pediatric multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011;29(2):481-505.
- Pfeifenbring S, Bunyan RF, Metz I, et al. Extensive acute axonal damage in pediatric multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2015;77(4):655-67.
- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features of childhood and juvenile MS. *Neurology*. 2008;70(20):1891-7.
- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al; Multiple Sclerosis Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and psychosocial features in childhood and juvenile MS: two-year follow-up. *Neurology*. 2010;75(13):1134-40.
- Amato MP, Goretti B, Ghezzi A, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Neuropsychological features in childhood and juvenile multiple sclerosis: five-year follow-up. *Neurology*. 2014;83(16):1432-8.
- Gusev E, Boiko A, Bikova O, et al. The natural history of early onset multiple sclerosis: comparison of data from Moscow and Vancouver. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002;104(3):203-7.
- Harding KE, Liang K, Cossburn MD, et al. Long-term outcome of paediatric-onset multiple sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(2):141-7.
- Peche SS, Alshekhlee A, Kelly J, et al. A long-term follow-up study using IPMSSG criteria in children with CNS demyelination. *Pediatr Neurol*. 2013;49(5):329-34.
- Iaffaldano P, Simone M, Lucisano G, et al; Italian iMedWeb Registry and the MSBase Registry. Prognostic indicators in pediatric clinically isolated syndrome. *Ann Neurol*. 2017;81(5):729-39.
- Verhey LH, Branson HM, Shroff MM, et al; Canadian Pediatric Demyelinating Disease Network. MRI parameters for prediction of multiple sclerosis diagnosis in children with acute CNS demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011;10(12):1065-73.
- Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al; International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19(10):1261-7.
- Hacohen Y, Brownlee W, Mankad K, et al. Improved performance of the 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in children in a real-life cohort. *Mult Scler*. 2019 Jul 18;1352458519863781.
- Rubin JP, Kuntz NL. Diagnostic criteria for pediatric multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(6):354.
- Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology*. 2009;72(11):968-73.
- Banwell B, Reder AT, Krupp L, et al. Safety and tolerability of interferon beta1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(4):472-6.
- Tenembaum SN, Banwell B, Pohl D, et al; REPLAY Study Group. Subcutaneous interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis: a retrospective study. *J Child Neurol*. 2013;28(7):849-56.
- Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al; PARADIGMS Study Group. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1017-27.
- Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al; Italian MS Study Group. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler*. 2013;19(8):1106-12.
- Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, et al. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naïve pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol*. 2020;267(1):100-5.

Lo studio della via ottica nella sclerosi multipla

Silvia Miante

Centro Regionale Sclerosi Multipla, Università degli Studi di Padova

La retina può essere considerata un “prolungamento” del Sistema Nervoso Centrale (SNC), condividendone l'origine embrionale e affinità importanti in termini anatomici. È caratterizzata, inoltre, da un *pattern* specifico di molecole di superficie e citochine, e da meccanismi immunologici simili a quelli presenti a livello dell'encefalo e del midollo spinale ⁽¹⁾. La via ottica, formata sia da sostanza bianca (nervi ottici, radiazione ottica), sia da sostanza grigia (corteccia visiva, nuclei genicolati laterali), costituisce una sede privilegiata per approfondire i complessi meccanismi infiammatori e neurodegenerativi che sottendono la patogenesi della Sclerosi Multipla (SM), all'interno di un sistema anatomicamente e funzionalmente ben definito. È noto che numerose patologie neurologiche oltre alla SM possono dare un coinvolgimento oculare, determinando la comparsa di sintomi che possono precedere anche di anni la diagnosi. Sembra, inoltre, che alterazioni retiniche possano essere

riscontrabili più precocemente rispetto a quelle che si possono rilevare a livello cerebrale. Per di più, la retina rappresenta una porzione del SNC facilmente accessibile per essere studiata *in vivo*, con il crescente sviluppo negli ultimi anni di metodiche non invasive come l'*Optical Coherence Tomography* (OCT), con un possibile impiego anche nella pratica clinica in termini diagnostici e prognostici.

La via ottica può essere suddivisa in due porzioni connesse tra loro a livello del nucleo genicolato laterale: (i) la via ottica anteriore, che comprende nervo ottico, chiasma e tratto ottico, e (ii) la via ottica posteriore, formata dalla radiazione ottica e dalla corteccia visiva (V1). Da un punto di vista strumentale, le due porzioni della via ottica possono essere studiate tramite l'OCT, per la parte anteriore, e la RMN cerebrale per la parte posteriore. Combinando le metodiche, è possibile valutare la presenza e l'entità del danno indotto dalla SM sull'intera via.

La via ottica è frequentemente colpita nella SM: la neurite ottica (NO) si può presentare sia all'esordio, sia durante la storia naturale di malattia; in particolare, la neurite ottica retrobulbare (NOR) rappresenta la prima manifestazione clinica in circa il 20% dei pazienti, mentre il 60% dei pazienti sviluppa almeno un episodio di NOR in corso di malattia ⁽²⁾. Inoltre, fino al 90% dei pazienti che non hanno mai riportato sintomatologia clinica compatibile con NO presenta lesioni a carico della via ottica all'esame autoptico ⁽³⁾. In tali pazienti, il coinvolgimento della via ottica può essere documentato anche *in vivo*, oltre che attraverso il riscontro di reperti obiettivabili al *fundus oculi*, da un aumento della latenza dell'onda P100 nei Potenziali Evocati Visivi (PEV) e da un'alterazione del campo visivo, anche attraverso l'esame con OCT. L'OCT è una tecnica di indagine morfologica non invasiva, riproducibile, poco costosa e ben tollerata, in grado di fornire informazioni

qualitative e quantitative sulla retina; per queste proprietà è stata paragonata a una biopsia retinica *in vivo* ⁽⁴⁾. Questa tecnica è stata introdotta nel 1991 per lo studio della patologia retinica e del disco ottico, mentre dalla fine degli anni '90 ha trovato applicazione nello studio della SM. L'OCT sfrutta un raggio di luce a bassa coerenza e analizza la luce riflessa dai tessuti per ottenere delle immagini in sezione della retina (tomogramma). Un *software* ricostruisce l'immagine della retina o del nervo ottico in 2D (*time domain*, TD-OCT) o in 3D e permette di distinguere tutti i 10 strati retinici con un margine d'errore di circa 4-6 μm ⁽⁵⁾.

Gli strati più studiati e maggiormente "informativi" per quanto riguarda la SM sono gli strati retinici interni, cioè lo strato delle fibre nervose retiniche (*Retinal Nerve Fiber Layer*, RNFL), lo strato delle cellule ganglionari (*Ganglion Cell Layer*, GCL), lo strato plessiforme interno (*Inner Plexiform Layer*, IPL) e lo strato nucleare interno (*Inner Nuclear Layer*, INL).

L'RNFL è formato dagli assoni non mielinizzati delle cellule ganglionari retiniche che, decorrendo parallelamente alla superficie della retina, convergono verso il disco ottico, dove passano attraverso la lamina cribrosa acquisendo il rivestimento mielinico e formando il nervo ottico. La più alta densità di assoni si trova a livello del fascio papillo-maculare, che rappresenta la porzione più informativa raccogliendo gli assoni delle cellule ganglionari maculari. Lo spessore dell'RNFL è soggetto ad una notevole variabilità inter-individuale e tende, inoltre, fisiologicamente, a ridursi per effetto dell'invecchiamento (circa 0.017% l'anno). In seguito alla neurite ottica

si può osservare un assottigliamento di questo strato soprattutto a livello temporale (circa -20 μm) ⁽⁴⁾. Tuttavia, anche nei pazienti senza storia clinica conclamata di NO è descritta una riduzione dell'RNFL nel tempo.

Il GCL contiene il soma delle cellule ganglionari retiniche con interposte cellule amacrine e astrocitiche. I dendriti delle cellule ganglionari contraggono sinapsi a livello dell'IPL con le cellule bipolari e le cellule amacrine. Il GCL viene generalmente analizzato insieme all'IPL (GCIPL o GCIP). Il GCIP, a differenza dell'RNFL, non risente della stasi del flusso asso-plasmatico, ed è pertanto informativo fin dalle fasi più precoci anche nei pazienti con neurite ottica, quando la misurazione dell'RNFL non è affidabile poiché inficiata dall'edema dell'infiammazione acuta. L'INL è formato da una varietà di cellule che costituiscono una rete neuronale complessa: le cellule bipolari, che collegano le cellule ganglionari retiniche con i fotorecettori; le cellule amacrine e le cellule orizzontali che si interconnettono con le sinapsi delle cellule bipolari, ganglionari e dei fotorecettori. In questo strato si trovano anche le cellule di Muller, che si distribuiscono dalla membrana limitante interna alla membrana limitante esterna. Le cellule di Muller mantengono l'omeostasi retinica, compreso il bilancio idrico, e si pensa svolgano un ruolo centrale nell'estensione del sistema glinfatico del SNC a livello della retina ⁽⁶⁾.

I meccanismi eziopatogenetici alla base dell'atrofia retinica nella SM, riscontrabile in pazienti con e senza storia di neurite ottica, non sono ancora del tutto chiariti. Sappiamo che la neurite ottica acuta causa la comparsa di una severa atrofia retinica, che si traduce in una riduzione del-

lo spessore dell'RNFL in media di 10-40 μm , apprezzabile con l'OCT a partire dai 3 mesi dall'evento (l'atrofia a livello del GCIP è invece quantificabile già a partire da 1 mese). Il meccanismo alla base di questo danno potrebbe essere il risultato di una degenerazione assonale retrograda (dal nervo ottico agli strati retinici), anche se non è escludibile un contributo di meccanismi di degenerazione trans-sinaptica ⁽⁷⁾.

Esistono ad oggi, invece, pochi lavori che hanno studiato i pazienti senza storia di neurite ottica conclamata, esprimendo spesso risultati discordanti: alcuni Autori non hanno riscontrato un assottigliamento dell'RNFL, né del GCIP in pazienti studiati all'esordio di malattia ⁽⁸⁾, mentre altri hanno descritto una riduzione del GCIP ma non dell'RNFL (con OCT acquisito a circa 8 mesi dall'esordio clinico), concludendo per la presenza di una patologia retinica precoce anche in pazienti senza pregressa neurite ottica ⁽⁹⁾.

Quali potrebbero essere i meccanismi alla base del riscontro di atrofia delle fibre nervose retiniche in pazienti che non hanno mai sperimentato un episodio di neurite ottica?

Numerose ipotesi sono considerate, tra cui processi neurodegenerativi diffusi che coinvolgono anche i neuroni retinici parallelamente alla sostanza grigia cerebrale e meccanismi di degenerazione trans-sinaptica dovuti alla presenza di lesioni nella via ottica posteriore. Quindi, nel modello di degenerazione trans-sinaptica retrograda, un danno alla via ottica posteriore si trasmetterebbe per via trans-sinaptica alla retina, con conseguente atrofia degli strati retinici interni; viceversa, nel modello di degenerazione trans-sinaptica ante-

rograda, un episodio di neurite ottica potrebbe indurre, a distanza di tempo, una degenerazione a carico della via visiva posteriore.

Diversi studi hanno evidenziato come, infatti, nei pazienti con un precedente episodio di neurite ottica, il danno strutturale non rimanga confinato alla via ottica anteriore ma si propaghi posteriormente coinvolgendo la radiazione ottica ⁽¹⁰⁾ e la corteccia visiva ⁽¹¹⁾.

Nel 2014 Gabilondo *et al.* hanno riscontrato atrofia della corteccia visiva in pazienti con grave neurite ottica e, in minor misura, anche in quelli con neurite ottica di lieve entità. Secondo gli Autori, il volume della corteccia visiva, il valore dell'N-Acetil-Aspartato (NAA) alla spettroscopia nell'area visiva primaria e il volume delle lesioni all'interno della radiazione ottica influenzavano in modo significativo l'assottigliamento dell'RNFL, sia all'inizio, sia dopo un anno di *follow-up*, indipendentemente da altri fattori confondenti, come la neurite ottica ⁽¹²⁾.

Rocca *et al.* hanno analizzato l'effetto sulla radiazione ottica di lesioni locali e distali utilizzando tecniche di

diffusion MRI. I pazienti sono stati suddivisi in base alla storia clinica di neurite ottica e alla presenza di lesioni in T2 a carico della radiazione ottica; sono state quindi valutate differenze della *normal-appearing white matter* (NAWM) e della distribuzione topografica delle lesioni a carico della radiazione ottica. Da questo studio è emerso che le anomalie di diffusione a carico della NAWM della radiazione ottica erano più severe nei pazienti con lesioni in T2 a carico della radiazione ottica (RO+) e nei pazienti con storia di neurite ottica. Rispetto ai pazienti senza lesioni in T2 a livello della radiazione ottica (RO-), i pazienti con lesioni mostravano un *pattern* di alterazioni di diffusione più distribuito lungo la radiazione. Inoltre questi pazienti, con o senza storia di neurite ottica, mostravano alterazioni di diffusione nella porzione centrale della radiazione, in corrispondenza delle lesioni focali ⁽¹³⁾. Sulla base di questi dati, gli Autori concludevano che il danno a carico della radiazione ottica potesse essere attribuibile a due meccanismi diversi: (i) degenerazione walleriana in seguito alle

lesioni infiammatorie focali nella radiazione ottica e (ii) degenerazione trans-sinaptica secondaria al danno acuto nella via ottica anteriore.

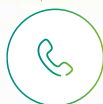
Contro l'ipotesi dell'esistenza di meccanismi di degenerazione trans-sinaptica, invece, uno studio di Raz *et al.*, condotto su una popolazione di pazienti con SM-RR ed episodio di neurite ottica, ha dimostrato che l'evento infiammatorio a carico del nervo ottico si trasmette al tratto ottico (degenerazione walleriana) ma non procede sino alla radiazione ottica ⁽¹⁴⁾. Questi risultati supporterebbero l'ipotesi che il danno a carico della radiazione ottica sia dovuto a meccanismi infiammatori locali indipendenti dalla via ottica anteriore, in accordo con quanto osservato da altri Autori.

Per quanto riguarda l'INL, numerosi studi hanno descritto la presenza di alterazioni di tale strato retinico, che può presentarsi transitoriamente ispessito anche in pazienti senza neurite ottica. Tale ispessimento si associa frequentemente al riscontro di edema maculare microcistico (soprattutto nei pazienti con NO). È stata inoltre descritta un'associazione



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

Da sempre
ti siamo vicini.

Ora, ancora di più.

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.



MERCK

tra l'ispessimento dell'INL all'OCT basale e l'attività infiammatoria di malattia (valutata come aumento del carico lesionale in T2 e delle lesioni gadolinio-captanti) e, viceversa, una riduzione di questo strato nel tempo in pazienti con un'ottimale risposta terapeutica (espressa come raggiungimento del NEDA), paragonabile alla "pseudoatrofia" descritta a livello cerebrale secondariamente all'avvio di alcuni DMDs ⁽¹⁵⁾.

In merito al possibile ruolo prognostico dell'OCT, inoltre, numerosi lavori hanno approfondito una possibile relazione tra l'atrofia degli strati retinici e la storia di malattia, in particolare per quanto riguarda la progressione della disabilità. Lo studio multicentrico dell'IMVISUAL Consortium del 2016 ha incluso più

di 800 pazienti per un *follow-up* medio di 2 anni ⁽¹⁶⁾. Gli Autori hanno individuato uno spessore di RNFL di 88µm all'OCT basale come *cut-off* predittivo di progressione di disabilità (misurata come peggioramento dell'EDSS): pazienti che presentavano all'entrata nello studio un RNFL <88µm avevano un rischio raddoppiato di aumento dell'EDSS nel *follow-up* successivo. A febbraio 2019, il gruppo di Calabresi ha ulteriormente ribadito la possibilità di sfruttare i parametri acquisiti con l'OCT come marcatori prognostici, dimostrando che il volume maculare totale basale può predire la disabilità nei successivi 10 anni ⁽¹⁷⁾.

Conclusioni

La letteratura a oggi non presen-

ta risultati uniformi, ma più spesso emergono dati disomogenei e discordanti. Questo è da imputare anche alle diverse caratteristiche delle popolazioni di studio, che spesso includono sia forme a ricadute e remissioni, sia forme progressive, pazienti con lunga storia di malattia, in trattamento con farmaci immunomodulanti o immunosoppressori da molti anni, elevata disabilità. Si rendono pertanto necessarie ulteriori indagini, che dovrebbero privilegiare lo studio di popolazioni il più possibili omogenee, non trattate con DMDs, e all'esordio clinico di malattia. Con queste premesse, l'OCT si conferma una tecnica estremamente promettente, anche come possibile strumento diagnostico e prognostico nella pratica clinica ■

Bibliografia

- London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(1):44-53.
- Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005;4(2):111-21.
- Ikuta F, Zimmerman HM. Distribution of plaques in seventy autopsy cases of multiple sclerosis in the United States. *Neurology*. 1976;26(6, Part 2):26-8.
- Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):921-32.
- Sergott RC, Frohman E, Glanzman R, Al-Sabbagh A; OCT in MS Expert Panel. The role of optical coherence tomography in multiple sclerosis: expert panel consensus. *J Neurol Sci*. 2007; 263(1-2):3-14.
- Petzold A. Retinal glymphatic system: an explanation for transient retinal layer volume changes? *Brain*. 2016; 139(11):2816-2819.
- Costello F, Hodge W, Pan Yi, et al. Tracking retinal nerve fiber layer loss after optic neuritis: a prospective study using optical coherence tomography. *Mult Scler*. 2008;14(7):893-905.
- Knier B, Berthele A, Buck D, et al. Optical coherence tomography indicates disease activity prior to clinical onset of central nervous system demyelination. *Mult Scler*. 2016;22(7):893-900.
- Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2013;19(14):1887-95.
- Kolasinski J, Stagg CJ, Chance SA, et al. A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology. *Brain*. 2012;135(Pt 10): 2938-51.
- Audoin B, Fernando KTM, Swanton JK, et al. Selective magnetization transfer ratio decrease in the visual cortex following optic neuritis. *Brain*. 2006;129(Pt 4):1031-9.
- Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Martínez-Heras E, et al. Trans-synaptic axonal degeneration in the visual pathway in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75(1):98-107.
- Rocca MA, Mesaros S, Preziosa P, et al. Wallerian and trans-synaptic degeneration contribute to optic radiation damage in multiple sclerosis: a diffusion tensor MRI study. *Mult Scler*. 2013;19(12):1610-7.
- Raz N, Bick A, Ben-Hur T, Levin N. Focal demyelination and neighboring white matter integrity: an optic neuritis study. *Mult Scler*. 2015;21(5): 562-71.
- Knier B, Schmidt P, Aly L, et al. Retinal inner nuclear layer volume reflects response to immunotherapy in multiple sclerosis. *Brain*. 2016;139(11):2855-2863.
- Martínez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016;15(6):574-84.
- Rothman A, Murphy OC, Fitzgerald KC, et al. Retinal measurements predict 10-year disability in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(2):222-32.

Inerzia terapeutica e sclerosi multipla

Maurizio Maddestra

UOC Neurologia, Ospedale "F. Renzetti", Lanciano (CH)

Introduzione

Il fallimento dei medici nell'iniziare o intensificare la terapia in modo tempestivo, nonostante il riconoscimento del problema, è diventato noto come "inerzia clinica". L'inerzia clinica, inizialmente definita nel 2001 da Phillips ⁽¹⁾, si identifica ogni volta che il medico non avvia o non intensifica la terapia in modo appropriato quando gli obiettivi terapeutici non sono raggiunti: "riconoscimento del problema, ma incapacità di agire". Con la stessa definizione, Okonofua ha introdotto il termine "inerzia terapeutica" nel 2006 ⁽²⁾ e da allora i termini "inerzia clinica" e "inerzia terapeutica" vengono utilizzati indistintamente. L'inerzia terapeutica può far riferimento anche alla mancata interruzione o riduzione della terapia se non è più benefica. Giugliano ha dichiarato: "L'inerzia clinica può anche applicarsi al fallimento dei medici nell'interrompere o ridurre la terapia non più necessaria" ⁽³⁾, una situazione per la quale Rodrigo ha proposto il termine specifico "momentum terapeutico" o "impulso terapeutico" ⁽⁴⁾. Reach, inoltre, ha proposto il

termine "miopia clinica" quando vengono privilegiati i benefici immediati e tangibili dell'inerzia, anziché i benefici a lungo termine ⁽⁵⁾. Comunque, il mancato inizio o intensificazione del trattamento o l'adozione di misure terapeutiche che non seguono le linee guida *evidence-based*, è un fenomeno frequente ed è più evidente nelle malattie croniche asintomatiche, anche se può influenzare la gestione di qualsiasi condizione patologica. Poiché è noto che essa porta a fallimenti terapeutici e a rischi di complicanze secondarie della malattia primaria, l'inerzia terapeutica determina importanti implicazioni per la salute dei singoli pazienti, la salute pubblica e, di conseguenza, le spese sanitarie complessive.

Definizione

È stato sostenuto che per identificare l'inerzia terapeutica devono essere presenti tre condizioni:

- gli obiettivi clinici sono riconosciuti;
- esiste una terapia raccomandata che può essere utile al raggiungimento degli obiettivi clinici;

- il lasso di tempo è appropriato per l'inizio o l'intensificazione della terapia. Tuttavia, le definizioni *standard* potrebbero non essere sufficienti per determinare se la decisione di modificare la terapia è appropriata per un determinato paziente. Senza ulteriori informazioni sulla logica del medico, i risultati clinici o le fasi intermedie che portano a decisioni specifiche sul trattamento, qualsiasi processo decisionale terapeutico che sembra rappresentare l'inerzia terapeutica può essere solo un'inerzia "apparente" e può, di fatto, riflettere una buona pratica clinica per il paziente specifico. Pertanto, è stata proposta la seguente rigorosa definizione di inerzia terapeutica: "Il comportamento del medico rientra nell'inerzia terapeutica se, e solo se":

- esiste una linea guida implicita o esplicita;
- il medico è a conoscenza delle linee guida;
- il medico ritiene che le linee guida si possano applicare al paziente;
- il medico ha le risorse per applicare la linea guida;

- tutte queste condizioni sono soddisfatte, ma il medico non segue le linee guida attinenti al caso dello specifico paziente.

Pertanto, è stato suggerito che l'inerzia terapeutica può anche rappresentare una "salvaguardia clinica" in alcune situazioni, soprattutto se le linee guida non forniscono risposte definitive per pazienti specifici. Poiché la pratica clinica comporta incertezze e complessità di gestione per un dato paziente, è importante separare la vera inerzia clinica da quella apparente.

L'inerzia terapeutica è un fenomeno frequente

Numerosi studi suggeriscono che l'inerzia terapeutica è un fenomeno frequente, osservato a volte nella metà degli incontri paziente-medico. È importante che gli operatori sanitari imparino a superare l'inerzia terapeutica; tuttavia, questo può essere fatto solo quando si comprendono i meccanismi che la determinano. Phillips originariamente attribuiva l'inerzia clinica a una varietà di fattori, tra cui la sopravvalutazione dell'intervento terapeutico fornito, la dipendenza dal "ragionamento moderato", per giustificare l'incapacità di intensificare la terapia e la necessità di una migliore istruzione, formazione o organizzazione dei sistemi sanitari. Numerosi Autori hanno suggerito che i principali fattori che contribuiscono all'inerzia terapeutica possono essere classificati in quelli relativi al medico (contributo relativo del 50%), al paziente (30%) e al sistema assistenziale sanitario (20%) (Tab. 1).

Fattori correlati al medico

Si presume che questi fattori siano quelli più comuni che contribuiscono all'inerzia terapeutica e includono vincoli di tempo e risorse, preoccupazioni relative all'eliminazione degli effetti colla-

terali del trattamento, sottostima della necessità di terapia del paziente e incapacità di stabilire e/o monitorare i progressi verso gli obiettivi del trattamento.

Fattori correlati al paziente

I fattori correlati al paziente che partecipano al determinismo dell'inerzia terapeutica comprendono gli effetti collaterali dei farmaci, l'incapacità di seguire regimi di trattamento complessi, la mancanza di riconoscimento della gravità della malattia, la scarsa comunicazione medico-paziente e la bassa alfabetizzazione sanitaria.

Fattori correlati al sistema sanitario

Includono uno scarso coordinamento tra i membri del *team* sanitario, tecnologie di supporto inadeguate, standard differenti regionali o specifici che incidono sull'accesso alle cure. L'inerzia terapeutica può, quindi, essere esacerbata anche dalla resistenza intrinseca al

cambiamento da parte dei sistemi che devono affrontare complessità e richieste concorrenti.

L'inerzia terapeutica come divario tra i principi della medicina basata sull'evidenza e il ragionamento medico

Un concetto importante che dovrebbe essere riconosciuto in qualsiasi valutazione delle cause dell'inerzia terapeutica e delle soluzioni per minimizzare il fenomeno è il divario tra i principi della medicina basata sull'evidenza e il ragionamento usato dai medici nelle proposte di cura. L'attuale pratica medica è ampiamente influenzata dalla medicina basata sull'evidenza, ma i principi che applica introducono semplificazioni del processo decisionale che non concordano con le complesse considerazioni di medici e pazienti. Questo problema è ben conosciuto: i medici

Fattori che contribuiscono all'inerzia terapeutica correlati al medico, al paziente e al sistema sanitario

Fattori correlati al medico

- Mancata fissazione di obiettivi chiari
- Mancato avvio del trattamento
- Mancata identificazione e gestione delle comorbidità
- Tempo insufficiente
- Assistenza reattiva piuttosto che proattiva
- Sottovalutazione delle necessità del paziente

Fattori correlati al paziente

- Negazione della malattia
- Negazione della gravità della malattia
- Bassa alfabetizzazione sanitaria
- Troppi farmaci
- Effetti collaterali dei farmaci
- Scarsa comunicazione tra medico e paziente
- Mancanza di fiducia nel medico
- Depressione o abuso di sostanze
- Stile di vita
- Assenza di sintomi

Fattori relativi al sistema sanitario

- Mancanza di linee guida
- Nessuna attività di sensibilizzazione attiva per i pazienti
- Nessuna assistenza decisionale
- Scarsa comunicazione all'interno del *team* di cura

Tabella 1. Fattori che contribuiscono all'inerzia terapeutica.

conoscono le linee guida, ma non sempre le seguono in quanto non riflettono la complessità delle situazioni della vita reale. Cambiamenti fondamentali, come ad esempio un modello di assistenza centrato sulla persona, possono aiutare a trovare modi per affrontare le sfide della non aderenza del paziente e dell'inerzia terapeutica.

Inerzia terapeutica nel nuovo panorama della cura della sclerosi multipla

L'inerzia terapeutica è un fenomeno ben noto che influenza i medici che gestiscono pazienti con patologie croniche, a cui non fa eccezione la Sclerosi Multipla (SM). Il panorama del trattamento della SM è in continua evoluzione ed è cambiato notevolmente negli ultimi anni. I neurologi e i pazienti hanno accolto con favore l'introduzione delle terapie modificanti la malattia (DMTs) a metà degli anni '90. Gli agenti iniettabili, tutti con profili di rischio/beneficio piuttosto simili, hanno dominato la scena per oltre un decennio. L'approvazione del natalizumab ha segnato un cambiamento di paradigma con l'introduzione di un'opzione di trattamento più efficace, ma anche con maggiori rischi (ad esempio, rischio di PML). Le successive alternative terapeutiche hanno introdotto un'ulteriore eterogeneità sia nell'efficacia, sia nei rischi ad esse associate. L'attuale sfida dei clinici è di personalizzare il trattamento in base a: (i) livello di attività della malattia, (ii) rischio di progressione, (iii) preferen-

ze e caratteristiche dei singoli pazienti, (iv) profilo di rischio e (v) competenza personale, per identificare l'ottimale equilibrio tra sicurezza ed efficacia. Sulla base dei suddetti fattori, i neurologi che si prendono cura dei pazienti con SM affrontano scelte importanti in ogni incontro medico:

- continuare con lo stesso trattamento;
- iniziare o intensificare la terapia con un agente più efficace o più sicuro;
- o considerare una rivalutazione entro pochi mesi per l'incertezza dell'attuale stato del paziente.

In tale contesto, cresce l'interesse per la comprensione e l'affrontare i fattori che regolano il processo decisionale. Un fattore chiave nelle scelte terapeutiche dei pazienti riguarda l'applicazione della teoria della prospettiva. Essa descrive il modo in cui le persone scelgono le alternative tra rischio e probabilità dei risultati. Questa teoria può essere applicata anche al trattamento della SM: i pazienti con un basso rischio di progressione o attacchi non disabilitanti possono essere meno disposti a scegliere trattamenti rischiosi (meno sicuri), mentre quelli con un alto rischio di progressione sono più disponibili ad un trattamento efficace, ma che comporta un rischio maggiore di complicanze. Un altro concetto importante è la tendenza umana allo *status quo* (tendenza a mantenere le scelte precedenti) e il pregiudizio predefinito (mantenere l'opzione preselezionata da altri). Esempi comuni includono la tendenza delle persone a mantenere la stessa

assicurazione, compagnia telefonica o *provider* Internet nonostante siano disponibili altre opzioni più vantaggiose. I pazienti e i medici non sono immuni da tali pregiudizi e possono rischiare di perdere opportunità di miglioramento. D'altro canto, questo fenomeno può spiegare la resistenza a modificare le terapie nei pazienti con SM in condizioni di incertezza (ad esempio, situazioni controverse o prove non chiare).

Educazione medica

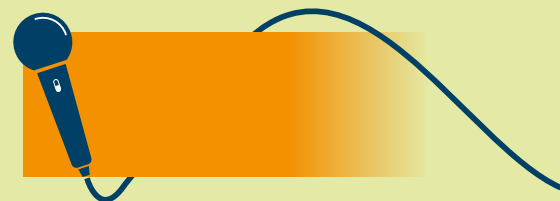
Il primo passo nella lotta contro l'inerzia terapeutica dovrebbe essere la diffusione nella comunità medica di informazioni su di essa, suggerendo che qualsiasi medico può essere vulnerabile a tale comportamento in qualsiasi momento della sua pratica clinica. Le Scuole di medicina e le Istituzioni scientifiche dovrebbero essere coinvolte, visto il loro ruolo guida nella formazione medica. Importante è anche l'educazione dei pazienti e la condivisione nelle decisioni mediche, al fine di contrastare l'inerzia clinica e la non aderenza terapeutica. Uno dei principali ostacoli all'adeguatezza delle cure, infatti, sembra essere proprio la mancanza di una comunicazione aperta tra pazienti e medici. Una buona comunicazione infatti consentirebbe di comprendere meglio la gravità della diagnosi e l'impegno nelle scelte, nonché conforterebbe il paziente aiutandolo a comprendere meglio che le revisioni e le modifiche regolari della terapia non sono segno di fallimento ■

Bibliografia

1. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med.* 2001;135(9):825-34.
2. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, et al. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension.* 2006;47(3):345-51.
3. Giugliano D, Esposito K. Clinical inertia as a clinical safeguard. *JAMA.* 2011;305(15):1591-2.
4. Rodrigo C, Amarasuriya M, Wickramasinghe S, Constantine GR. Therapeutic momentum: a concept opposite to therapeutic inertia. *Int J Clin Pract.* 2013;67(1):97-8.
5. Reach G. Patient non-adherence and healthcare-provider inertia are clinical myopia. *Diabetes Metab.* 2008;34(4 Pt 1):382-5.

L'intervista a...

*Dott. Fioravante Capone
Centro SM del Policlinico Universitario
Campus Bio-Medico, Roma*



Il Centro SM del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma è dedicato all'assistenza e alla cura delle persone affette da malattie infiammatorie del sistema nervoso centrale e, in particolare, da Sclerosi Multipla. Il Centro SM è nato circa 10 anni fa, poco dopo l'inaugurazione del Policlinico Universitario, avvenuta a marzo 2008. Dal 2014, anno in cui la regione Lazio ha approvato il PDTA

che ha riorganizzato la rete dei Centri regionali SM, il nostro Centro ha avuto un progressivo incremento di pazienti e attualmente seguiamo circa 200 persone con SM. In accordo con la *mission* dell'Università Campus Bio-Medico di Roma, che è quella di promuovere il benessere della persona in tutti i suoi aspetti, cerchiamo di creare una relazione "speciale" e "personale" con tutti i pazien-

ti che si rivolgono a noi. Partendo dall'ascolto delle necessità e dei bisogni di ciascuno, lavoriamo per creare un clima di fiducia e stima reciproca, che è essenziale per aiutare le persone con SM ad affrontare le difficoltà e le sfide che la malattia quotidianamente mette davanti. Il Centro è coordinato dal sottoscritto, coadiuvato dagli specializzandi e i dottorandi che lavorano presso la UOC di Neu-



In questa pagina una veduta del Centro SM del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma, nella pagina a fianco l'ingresso del Policlinico Universitario e un particolare dell'interno.



rologia del Policlinico.

L'attività del Centro è prevalentemente gestita in regime ambulatoriale e di *Day Hospital*. L'ambulatorio specialistico si occupa del *follow-up* dei pazienti e del monitoraggio delle terapie, mentre il *Day Hospital* è dedicato alla fase diagnostica iniziale, come la rachicentesi e gli esami ematici, e alle terapie infusionali. Tali attività si svolgono all'interno dei locali del *Day Hospital* medico multispecialistico, dove abbiamo a disposizione una sala terapia dotata di poltrone infusionali, sistemi di monitoraggio e una stanza con letto per la visita e l'esecuzione della rachicentesi.

Il Centro SM, inoltre, può avvalersi di tutte le attività e i servizi presenti nell'UOC di Neurologia: in particolare, la neurofisiologia clinica per l'esecuzione dei potenziali evocati motori, somato-sensoriali e visivi, l'EEG,



l'elettromiografia; un ambulatorio dedicato all'infiltrazione di tossina botulinica, per il trattamento della spasticità. In caso di necessità, i pazienti possono contattare il Centro telefonicamente o attraverso la posta elettronica.

L'attività del nostro Centro è caratterizzata da una forte multidisciplinarietà.

Essa è notevolmente favorita dall'organizzazione degli spazi di lavoro, che prevede la condivisione di ambulatori e uffici tra specialisti di diverse aree. Pertanto, il nostro Centro si può avvalere di tutte le specializzazioni e le competenze presenti all'interno di un Policlinico Universitario quali, ad esempio, Ematologia, Oncologia,

Cardiologia, Epatologia, Fisioterapia, Urologia, Oculistica, Otorinolaringoiatria, Reumatologia, Pneumologia, Medicina Interna, Neuroradiologia.

La collaborazione con le altre aree si realizza attraverso la possibilità di richiedere consulenze ed esami strumentali con percorsi facilitati e posti riservati e anche di discutere casi e condividere strategie diagnostico-terapeutiche sia in maniera informale, sia in *meeting* multidisciplinari dedicati.

In particolare, in collaborazione con l'area di reumatologia e medicina clinica, è stato istituito un ambulatorio integrato di neuro-immunologia in cui, con cadenza settimanale, le visite sono svolte contemporanea-

mente dal neurologo e dal reumatologo.

Il nostro Centro è inserito nella rete dei Centri SM della Regione Lazio, con i quali esiste una consolidata e proficua collaborazione. In accordo con quanto stabilito dal PDTA regionale del 2014, presso il nostro Centro vengono prescritte tutte le terapie sintomatiche e i farmaci DMDs di prima linea, mentre i pazienti possono essere indirizzati ai Centri di secondo livello per terapie di seconda linea.

La ricerca scientifica rappresenta un elemento fondante del nostro Centro e, più in generale, del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma.

La stretta collaborazione con la Facoltà di Ingegneria Bio-

medica del nostro Ateneo rappresenta un significativo valore aggiunto in alcuni dei filoni di ricerca in cui siamo più attivi: basti pensare alle tecniche di neuromodulazione per promuovere la plasticità cerebrale; allo sviluppo di dispositivi indossabili per il monitoraggio dei pazienti, soprattutto per quanto riguarda la deambulazione e l'equilibrio; e l'uso della *digital technology* per promuovere il benessere psico-fisico delle persone con SM. In particolare, in quest'ultimo ambito, abbiamo recentemente ricevuto il premio Merck in Neurologia 2019 per un progetto intitolato MIND4MS che, attraverso l'utilizzo di strumenti tecnologici innovativi, vuole dare ai pazienti con sclerosi multipla la



Equipé del Centro SM del Policlinico Universitario Campus Bio-Medico di Roma. Da sinistra: Dott.ssa Mariagrazia Rossi, Prof Vincenzo Di Lazzaro, Dott. Fioravante Capone, Dott. Francesco Motolese, Dott.ssa Emma Falato.

possibilità di usufruire dei benefici della *mindfulness* nella vita quotidiana in autonomia, ovvero senza la presenza costante del terapeuta.

Attualmente, i principali argomenti sui cui stiamo lavorando sono lo studio dei meccanismi patogenetici della fatica e la farmacogenomica per identificare i pazienti a rischio di sviluppare epatotossicità durante trattamento con farmaci DMDs. Per quanto riguarda il futuro, il principale obiettivo che ci poniamo come Centro SM è quello di continuare a crescere sia nel numero di pazienti, sia nella qualità delle cure che prestiamo loro. Il PDTA regionale, approvato nel 2014, ha classificato il nostro Centro come di primo livello.

Auspichiamo che l'impegno e i risultati che abbiamo ottenuto in questi anni possano essere riconosciuti e che a breve il nostro Centro SM possa essere classificato come di secondo livello. La possibilità di effettuare tutte le terapie all'interno del Centro potrà sicuramente migliorare sempre di più l'assistenza che forniamo ai nostri pazienti. Infine, grande attenzione riserva-

mo alla formazione dei futuri neurologi. Tutti gli specializzandi che si formano nella nostra scuola hanno la possibilità di frequentare il nostro Centro SM e di collaborare con i Centri di altri importanti ospedali nazionali e internazionali, con i quali sono in essere reti ufficiali di formazione e/o rapporti consolidati di amicizia e collaborazione ■



Leggi il QR Code dal tuo dispositivo per visualizzare l'intervista al *Dott. Fioravante Capone*



La crescita della figura dell'infermiere nella gestione della persona con sclerosi multipla

Pasquale Scognamiglio

Centro Sclerosi Multipla, A.O.U. Sant'Andrea, Roma

Attualmente, è ancora molto diffusa l'opinione che la professione dell'infermiere si espliciti esclusivamente nell'ambito dell'attività ospedaliera, ovvero che sia limitata a fornire l'assistenza di base al paziente in regime di ricovero.

Appare quindi necessario informare la comunità di come, dal 2000 ad oggi, la professione dell'infermiere sia evoluta in modo considerevole.

Nel 1999 il Ministero dell'Istruzione dell'Università e della Ricerca (MIUR) ha disciplinato le professioni sanitarie in Italia e la figura dell'infermiere è compresa tra queste; è stata unificata e quindi eliminata la suddivisione in infermiere generico e professionale, con obbligo della formazione universitaria. La formazione scientifica particolarmente approfondita e la tradizionale dedizione per la cura del paziente rendono questa professione unica nel suo genere.

Nell'ambito della sclerosi multipla (SM), l'infermiere ricopre un ruolo fondamentale nella gestione del paziente. Dall'inizio del nuovo secolo,

con l'arrivo delle prime terapie iniettive, l'infermiere ha sempre avuto il compito di favorire l'aderenza dei pazienti ai protocolli, diventando così una sorta di tutor, con lo scopo di formare i pazienti, ad esempio, all'uso in autonomia di particolari dispositivi medicali per la somministrazione del farmaco. È chiaro, quindi, come il ruolo dell'infermiere non si limiti alla somministrazione di farmaci e procedure tecniche. Le esigenze espresse dai pazienti lo coinvolgono sempre più in ambiti di supporto psicologico. Ad esempio, quando viene diagnosticata la patologia, l'infermiere è il principale sostegno per il paziente, che spesso attraversa una fase di rifiuto della malattia che potrebbe tradursi in un rifiuto ad assumere i farmaci necessari per tenere sotto controllo il processo patologico. Con un linguaggio più accessibile rispetto al medico, l'infermiere riesce a trovare le parole giuste per superare le angosce del paziente creando i presupposti per l'accettazione della malattia e della relativa terapia. Con il passare del tempo, la ricer-

ca scientifica ha raggiunto traguardi importanti, proponendo terapie infusionali che risultano molto efficaci contro la progressione della malattia. Tali terapie, pur rappresentando un validissimo aiuto, devono essere somministrate e monitorate scrupolosamente per evitare gli effetti indesiderati, e ciò richiede l'applicazione di diverse attenzioni al fine di sostenere il paziente durante tutto il percorso terapeutico (ad esempio, monitorando il paziente durante le ore dell'infusione, pianificando gli appuntamenti per i controlli clinici e per le successive somministrazioni).

Di conseguenza, negli ultimi anni è aumentata sempre di più la necessità di convogliare le persone affette da SM all'interno di Centri di riferimento specializzati nella cura e nell'assistenza dei pazienti affetti dalla patologia.

Il Ministero della Salute dichiara che circa 2,2 milioni di persone nel mondo siano affette da SM:

- 750.000 in Europa
- 122.000 in Italia, dove la malattia colpisce 1 persona ogni 500, ad ec-

cezione della Sardegna che mostra una prevalenza più elevata, con 1 caso ogni 250 persone.

- 1 nuovo caso ogni 3 ore

Ogni anno nel nostro Paese più di 3.400 persone ricevono una diagnosi di sclerosi multipla. Da ormai circa 10 anni il nostro Paese è impegnato nell'organizzare al meglio la gestione delle persone affette da SM, con risultati soddisfacenti, ma certamente perfettibili.

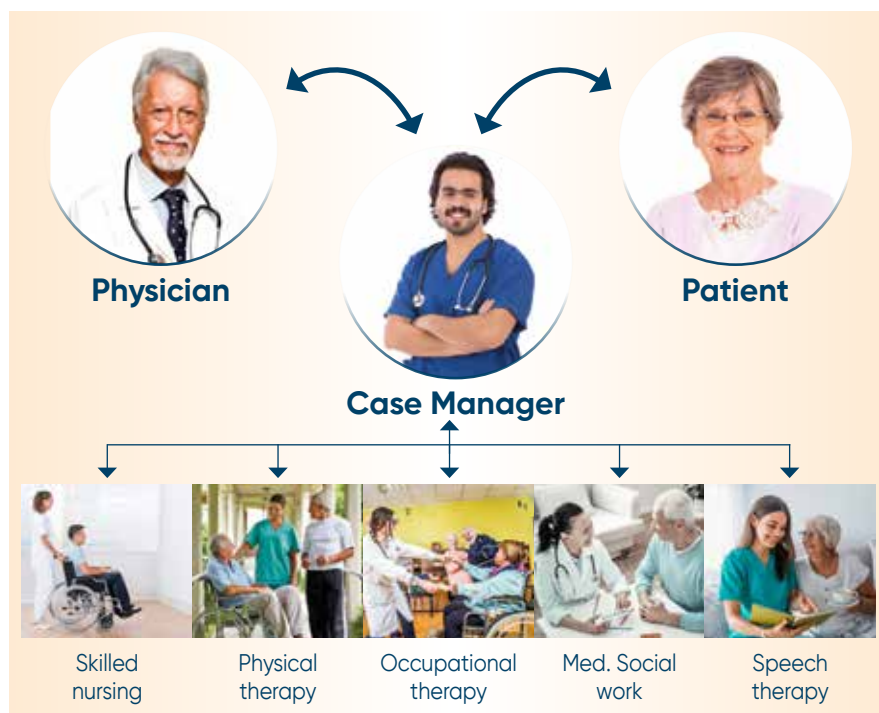
Gli oltre 200 Centri SM di riferimento in Italia garantiscono l'assistenza per circa il 70% dei pazienti.

La rete dei Centri clinici segue oltre 80.000 persone, cui sono dedicati 500 neurologi e oltre 400 infermieri.

Il rapporto tra infermiere dedicato alla SM (presente nel 96% delle strutture) e paziente è pari a 1:195, dato che oscilla tra 1:101 nei Centri più piccoli e 1:1.172 nei grandi Centri, in relazione al crescere del volume dei pazienti seguiti. Purtroppo, al crescere del volume dei pazienti non corrisponde un incremento proporzionale delle figure messe a disposizione e del tempo dedicato.

Numerose evidenze dimostrano che il supporto assicurato dagli infermieri dedicati garantisce una migliore capacità di accettazione della malattia ed una migliore qualità di vita nelle persone con SM. Per tale motivo è fondamentale investire con continuità nella crescita professionale e accrescere il numero di unità disponibili.

Le numerose attività di formazione proposte permettono di essere informati sulle nuove terapie, sulle nuove procedure e sulle nuove azioni da intraprendere. In particolar modo, in occasione degli eventi nazionali dedicati, ogni infermiere ha la possibilità di confrontarsi con le diverse realtà del Paese, così da poter migliorare la propria attività lavorativa.



Un plauso va rivolto all'Industria farmaceutica, sempre molto attenta alle necessità dello staff infermieristico. Oltre a sponsorizzare Congressi nazionali, sempre utili al fine di formare ed aggiornare i professionisti, sviluppa piattaforme *on-line* destinate ad agevolare il lavoro del *team* del Centro SM. Data l'esigenza di pianificare numerosissimi appuntamenti ed archiviare centinaia di dati, questi *software* con estrema semplicità riescono a mettere in contatto i pazienti con il medico e/o l'infermiere di riferimento, con conseguente risparmio di tempo ed energia. Attualmente, i Centri SM dispongono di un *team* multidisciplinare disponibile per ogni esigenza.

Sono presenti neuropsicologo, fisiatra, fisioterapista, nutrizionista e, ove possibile, tutte le altre figure professionali utili a soddisfare i bisogni dei pazienti. Il principio fondamentale è sostenere il paziente in ogni momento. È chiaro che il paziente identifica l'infermiere come la persona più vicina a sé, anche perché è con essa che trascorre la maggior parte del tempo sia durante la somministrazione dei farmaci, sia

nell'attesa dei colloqui con gli specialisti. Il rapporto diventa in tal modo solido e confidenziale. Il paziente molto spesso si interfaccia con il medico per questioni prettamente inerenti al decorso della patologia e per chiarimenti in merito alla terapia; è proprio con l'infermiere, infatti, che riesce ad affrontare discorsi di ogni genere. Dal dialogo infermiere-paziente è possibile comprendere in maniera approfondita il livello di qualità di vita del paziente. Grazie alla fiducia ed alla stima nei confronti dell'infermiere, il paziente si sente a proprio agio e riesce ad esprimere tutte le proprie emozioni ed esigenze.

È compito dell'infermiere, con la massima professionalità, riuscire a consigliare ed indirizzare il paziente verso la figura più idonea a soddisfare il bisogno espresso.

Da qui nasce l'esigenza di ottenere il supporto di una nuova figura infermieristica, definita *infermiere case manager* (ICM). Nell'ambito di questo ruolo complesso, l'ICM deve garantire la continuità delle cure, seguendo il paziente nei diversi contesti clinici e

rendendo accessibili, ad ogni professionista che si trova ad occuparsi del paziente, le informazioni sul suo stato di salute, in modo tale da garantire un'assistenza quanto più possibile personalizzata e specialistica. L'*infermiere case manager*, in sintesi, gestisce e pianifica le modalità di trattamento e gli interventi necessari, in collaborazione con il *team* multidisciplinare, al fine di soddisfare i bisogni dei pazienti e delle loro famiglie, con attività di coordinamento e facilitazione.

Questa figura è nota in Italia già dalla fine del secolo scorso e da diversi anni è riconosciuta a livello universitario come Master di I livello. Con molte difficoltà sta crescendo la richiesta dell'ICM nelle varie realtà ospedaliere e territoriali; purtroppo nei Centri SM ad oggi non sempre è presente. In alcuni casi, in special modo nei Centri più grandi, si cerca di compensare questa lacuna affidando ulteriori carichi di lavoro e responsabilità al "vecchio" infermiere dedicato. Resta l'obiettivo da raggiungere per molti Centri, di ottenere nei prossimi anni più infermieri dedicati, più neurologi ed almeno 1 ICM che possa fare da collegamento tra tutti i professionisti presenti.

Colmare queste mancanze risulta urgente perché a livello nazionale, e in maniera più specifica a livello delle singole regioni, è stato definito il Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale (PDTA), per assicurare una continuità assistenziale ospedale-ter-

ritorio ed un'adeguata integrazione socio-sanitaria.

La nostra etica professionale ci impone di dover seguire ed indirizzare il cliente nella struttura specifica per poter ottenere la cura adeguata a superare uno specifico problema.

Ad esempio, una delle maggiori difficoltà per i pazienti con SM è il riscontro di *fatigue* (astenia cronica, detta anche fatica centrale). La quasi totalità dei pazienti si trova a confrontarsi con questa sensazione di spossatezza eccessiva, mancanza di energia che viene percepita come inusuale o anormale e che non viene alleviata dal riposo. Questo sintomo è molto comune ma anche molto disabilitante, poiché a causa della stanchezza fisica e/o psicologica il paziente ha grande difficoltà nello svolgere le abituali attività di vita quotidiana.

La *fatigue* nel paziente affetto da SM può causare profondi effetti negativi: i soggetti tendono al ritiro sociale per evitare di svolgere attività che richiedono sforzo fisico prolungato; l'attività fisica diminuisce con l'aumento della spasticità e l'avvento dell'osteoporosi; il lavoro è compromesso data la minore capacità di concentrazione.

In questi casi va posta massima attenzione perché, se trascurata, la fatica cronica può produrre stato depressivo e limitazione funzionale, compromettendo gravemente la qualità di vita del paziente. In questo preciso momento è indispensabile la figura dell'*infermie-*

re case manager, per pianificare una stretta collaborazione tra neurologo, fisioterapista, psicologo, nutrizionista e terapeuta occupazionale al fine di poter organizzare una serie di attività, tra le varie strutture specialistiche ed il domicilio del paziente, rivolte a garantire il suo benessere.

È necessario che la professione dell'infermiere continui a crescere. Risulta doveroso fondare le Scuole di Specializzazione: dopo i tre anni universitari, dovrebbe essere data la possibilità di intraprendere un percorso di formazione aggiuntiva e differenziante. Ad oggi, esiste la possibilità di iscriversi ad un corso di Laurea Magistrale per una formazione prettamente dirigenziale, mentre servirebbero infermieri molto esperti in diverse aree specialistiche. L'Università dovrebbe istituire la specializzazione in area neurologica, cardio-respiratoria, chirurgica, critica e così via, in modo da poter formare figure infermieristiche altamente qualificate capaci di erogare prestazioni assistenziali specifiche.

I bisogni degli utenti aumentano progressivamente negli anni con il crescere dell'incidenza di malattie cronicodegenerative e di patologie sempre più complesse sul piano della gestione territoriale ed ospedaliera. L'apporto e la competenza di infermieri specializzati permetteranno, in futuro, di ottenere e preservare adeguatamente il benessere del paziente, realizzando un progetto personalizzato di cura e assistenza ■

Letture consigliate

- Burke T, Dishon S, McEwan L, Smrka J. The evolving role of the multiple sclerosis nurse: an international perspective. *nt J MS Care*. 2011 Fall;13(3):105-12.
- Mattiello A, Re LG. Il ruolo dell'infermiere nella gestione e nel trattamento della *fatigue* nel paziente con Sclerosi Multipla. *Revisione della letteratura*. IJN. 2015;14:20-7.
- Rahn AC, Köpke S, Backhus I, et al. Nurse-led immunotreatment DEcision Coaching In people with Multiple Sclerosis (DECIMS) - Feasibility testing, pilot randomised controlled trial and mixed methods process evaluation. *Int J Nurs Stud*. 2018;78:26-36.
- Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, Montalban X, et al. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler*. 2019;25(5):627-36.
- Ahmadi Z, Sadeghi T. Application of the Betty Neuman systems model in the nursing care of patients/clients with multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017;3(3):2055217317726798.

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Burkill S, Vattulainen P, Geissbuehler Y, Sabido Espin M, Popescu C, Suzart-Woischnik K, Hillert J, Artama M, Verkkoniemi-Ahola A, Myhr KM, Cnattingius S, Korhonen P, Montgomery S, Bahmanyar S.

The association between exposure to interferon-beta during pregnancy and birth measurements in offspring of women with multiple sclerosis

PLoS One. 2019 Dec 30;14(12): e0227120.

- Background** Interferon-beta (IFN-beta) is a commonly used treatment for multiple sclerosis (MS). Current guidelines recommend cessation of treatment during pregnancy, however the results of past studies on the safety of prenatal exposure to IFN-beta have been conflicting. A large scale study of a population of MS women is therefore warranted.
- Objectives** To assess whether, among those born to women with MS, infants prenatally exposed to IFN-beta show evidence of smaller size at birth relative to infants which were not prenatally exposed to any MS disease modifying drugs.
- Methods** Swedish and Finnish register data was used. Births to women with MS in Sweden and Finland between 2005-2014 for which a birth measurement for weight, height, and head circumference was available were included. The exposure window was from 6 months prior to LMP to the end of pregnancy.
- Results** In Sweden, 411 pregnancies were identified as exposed to IFN-beta during the exposure window, and 835 pregnancies were counted as unexposed to any MS DMD. The corresponding numbers for Finland were 232 and 331 respectively. Infants prenatally exposed to interferon-beta were on average 28 grams heavier ($p = 0.17$), 0.01 cm longer ($p = 0.95$), and had head circumferences 0.14 cm larger ($p = 0.13$) in Sweden. In Finland, infants were 50 grams lighter ($p = 0.27$), 0.02 cm shorter ($p = 0.92$) and had head circumferences 0.22 cm smaller ($p = 0.15$) relative to those unexposed.
- Conclusions** This study provides evidence that exposure to IFN-beta during pregnancy does not influence birth weight, length, or head circumference.

Gli ultimi dati dei Registri di Malattia di Svezia e Finlandia confermano la sicurezza dell'interferone beta (IFN β) in gravidanza. Il farmaco non ha alcun impatto significativo su specifici e importanti *outcome* neonatali, quali il peso, la lunghezza e la circonferenza cranica.

L'analisi osservazionale ha valutato comparativamente neonati da donne non esposte prima del parto ad alcun farmaco per la SM (oltre 800) con un'ampia coorte di oltre 400 gravide con malattia esposte all'IFN β in una "finestra" compresa tra 6 mesi prima dell'ultima mestruazione e il termine della gravidanza. La terapia interferonica non ha quindi alcun impatto sfavorevole sulla crescita fetale, né sull'età gestazionale media alla nascita; quest'ultima è uno dei fattori critici più importanti per le misure neonatali, essendo stimato in 24-26 g/die l'aumento del peso fetale nel terzo trimestre di gravidanza "a basso rischio".

Una plausibile spiegazione dell'assenza di impatti sfavorevoli dell'IFN β è correlata alla farmacocinetica del farmaco; la placenta, infatti, è permeabile soltanto a sostanze a basso peso molecolare (tra 600 e 800 Dalton), ovvero molto più piccole degli IFN β -1b (18,5 kDa) e IFN β -1a (22kDa).

I dati finali dei Registri nordici e dell'*European IFN Beta Pregnancy Registry* (EUPAS13054 – vedi anche Hellwig K, et al. *ECTRIMS Online Library* 2018, 228131 e P1753) – del tutto rassicuranti anche per anomalie congenite e aborti spontanei – hanno portato recentemente l'Autorità Regolatoria Europea (EMA) a rimuovere la controindicazione specifica per l'IFN β di cui ora, "se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso durante la gravidanza".

È stata rimossa anche la raccomandazione sulle misure contraccettive da usare durante il trattamento con IFN β . Da notare, infine, che l'EMA ha ribadito che l'IFN β "può essere utilizzato durante l'allattamento", considerando che "le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'IFN β nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'IFN β ", suggeriscono che i livelli del farmaco escreti nel latte materno sono trascurabili e che quindi "non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno".

Le decisioni dell'EMA rendono disponibile un'opzione di trattamento importante per la gestione della malattia nelle donne che desiderano una gravidanza ■

IT/NOINI/0719/0021 - 08/07/2019



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

adveva®
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.

Messmer Uccelli M, Ponzio M, Traversa S.

What factors influence feeling competent as a parent with multiple sclerosis?

Chronic Illn. 2019 Dec 22:1742395319895310

Objective	To identify factors that influence the perception parents with multiple sclerosis have of their competence in parenting.
Method	Subjects were parents of a child with a maximum of 18 years of age recruited through a national multiple sclerosis organization's social media channels. Data on demographic and disease information, mood, coping, quality of life and perceived social support were collected using an anonymous online questionnaire. Univariate and multivariate analyses were performed to assess associations between these variables and subjects' perception of parenting sense of competence.
Results	The sample consisted of 285 parents with multiple sclerosis, with a mean age of 41 years and a mean disease duration of 10.4 years. In the multivariate analysis, independent determinants of lower parenting sense of competence were anxiety (p 0.012), depression (p 0.001) and dysfunctional coping (p 0.005). Problem-focused coping (p 0.029) and higher physical and mental scores on the SF-12 (p 0.006, p < 0.001, respectively) were related to a higher parenting sense of competence. Higher parent age correlated with a lower sense of parenting competence (p 0.002).
Conclusions	The perception parents with multiple sclerosis have of their parenting competence was most strongly correlated with mood, coping strategies and health-related quality of life, factors that are potentially modifiable.

Sono ancora molte le donne con sclerosi multipla (SM) che decidono di non procreare per preoccupazioni legate alla malattia o alle quali viene addirittura sconsigliata la gravidanza, non raramente dallo stesso specialista curante. Una mole crescente di evidenze ha da tempo sconfessato definitivamente “falsi miti” – primo fra tutti l'inevitabile progressione della malattia - e oggi una pianificazione responsabile della gravidanza è possibile e va discussa sin dalla diagnosi. Di fatto, da una recente indagine dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM), realizzata in collaborazione con il CENSIS e riportata sul “Barometro della Sclerosi Multipla 2019” (disponibile nel sito dell'Associazione), emerge che “gravidanza” è tra le parole chiave più frequentemente ricercate nel *web* dalle persone con SM. Il desiderio di genitorialità appare quindi un bisogno importante della coppia che convive con la SM, un desiderio che lo specialista non può eludere e che può adeguatamente fronteggiare soltanto se aggiornato su questi delicati aspetti della malattia.

Lo studio di Messmer Uccelli *et al.*, patrocinato dalla Fondazione dell'AISM (AISM-FISM, www.aism.it/aism_e_fism), è foca-

lizzato su un aspetto trascurato ma “critico” per la decisione di procreare, ovvero sulla percezione della propria “competenza genitoriale” in donne/coppie con SM che hanno già avuto un figlio. Dall'analisi emerge che significativi fattori modificabili che portano a sentirsi “inadeguati” come genitori sono le alterazioni dell'umore e le strategie di *coping*. Ne consegue la necessità di sostenere la coppia con SM che desidera un figlio con un programma di pianificazione responsabile che integri azioni di supporto psicologico. L'obiettivo è veicolare informazioni corrette *evidence-based* che ribadiscano che il decorso nel lungo periodo della malattia non è di fatto influenzato dalla gravidanza e che la maggior parte delle madri e dei padri con SM è perfettamente in grado di badare ai figli. È questo il senso di sempre più numerose iniziative mirate, tra le quali si segnala la campagna “Genitori si può” (www.genitoriconsclerosimultipla.it), la cui piattaforma *online* ha sezioni dedicate alle “risposte degli esperti” ed a “storie di coppie”, le cui esperienze “reali” valgono, per certi aspetti, più del colloquio con il curante, peraltro imprescindibile ■

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Rebif® 44 microgrammi/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni cartuccia preimpilata contiene 132 microgrammi (36 MUI*) di interferone beta-1a** in 1,5 mL di soluzione, corrispondenti a 88 microgrammi/mL.

* Milioni di Unità Internazionali, misurate con saggio biologico dell'effetto citopatico (CPE) contro uno standard interno di interferone beta-1a, a sua volta calibrato contro il vigente standard internazionale NIH (GB-23-902-531).

** prodotto tramite cellule ovariche di criceto cinese (CHO-K1) con la tecnica del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti: 7,5 mg di alcool benzilico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

Soluzione da limpida ad opalescente, con pH da 3,7 a 4,1 e osmolalità da 250 a 450 mOsm/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di:

- pazienti che hanno manifestato un singolo evento demielinizante con processo infiammatorio attivo, se altri diagnosi sono state escluse e se sono considerati ad alto rischio per lo sviluppo di una sclerosi multipla clinicamente definita (vedere paragrafo 5.1);
- pazienti affetti da sclerosi multipla con recidive. Negli studi clinici, ciò veniva caratterizzato da due o più esacerbazioni nei due anni precedenti (vedere paragrafo 5.1).

Non è stata dimostrata l'efficacia nei pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva in assenza di esacerbazioni (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento della malattia. Per i pazienti che iniziano il trattamento con Rebif, è disponibile una confezione contenente Rebif 8,8 microgrammi e Rebif 22 microgrammi, che corrisponde alle necessità del paziente durante il primo mese di terapia.

Posologia

Quando si inizia per la prima volta il trattamento con Rebif, per permettere lo sviluppo della tachifilassi e quindi una riduzione delle reazioni avverse, si raccomanda di iniziare con la dose di 8,8 microgrammi per via sottocutanea e di aumentare il dosaggio nell'arco di 4 settimane fino a raggiungere la dose finale, secondo lo schema seguente:

	Titolazione raccomandata (% della dose finale)	Dose di titolazione per Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana (tiw)
Settimane 1-2	20%	8,8 microgrammi tiw
Settimane 3-4	50%	22 microgrammi tiw
Settimane 5+	100%	44 microgrammi tiw

Primo evento demielinizante

La posologia per i pazienti che hanno manifestato un primo evento demielinizante è di 44 microgrammi di Rebif somministrati tre volte a settimana tramite iniezione sottocutanea.

Sclerosi multipla recidivante

La posologia consigliata di Rebif è di 44 microgrammi tre volte a settimana per iniezione sottocutanea. Una dose inferiore, di 22 microgrammi, anch'essa tre volte a settimana per iniezione sottocutanea, è consigliabile per i pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato, secondo il parere del medico.

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, in uno studio di coorte retrospettivo in ambito pediatrico, sono stati raccolti, dalla documentazione clinica, dati di sicurezza relativi a Rebif in bambini (n=52) e adolescenti (n=255). I risultati di questo studio suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini (da 2 a 11 anni) e negli adolescenti (da 12 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi per via sottocutanea tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti. La sicurezza e l'efficacia di Rebif nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state ancora stabilite. Rebif non deve essere usato in questa fascia di età.

Modo di somministrazione

Rebif soluzione iniettabile per uso sottocutaneo in cartuccia è indicato per l'uso multidose con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide, dopo aver fornito istruzioni adeguate al paziente e/o a chi lo assiste. Nel colloquio con il paziente il medico deve stabilire quale dispositivo sia più idoneo. I pazienti con disturbi della vista non devono usare RebiSlide, a meno che non vengano assistiti da una persona con buona capacità visiva. Per la somministrazione, si devono seguire le istruzioni presenti nel foglio illustrativo e nei rispettivi manuali d'istruzioni (Istruzioni per l'uso) forniti con RebiSmart e RebiSlide. Prima di effettuare l'iniezione e 24 ore dopo ogni iniezione si consiglia di somministrare un analgesico antipiretico per attenuare i sintomi simil-influenzali associati alla somministrazione di Rebif.

Al momento non è noto per quanto tempo i pazienti devono essere trattati. La sicurezza e l'efficacia di Rebif non sono state dimostrate oltre 4 anni di trattamento. Si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 2 anni nei primi 4 anni di trattamento con Rebif, e la decisione di proseguire con una terapia a lungo termine deve essere presa dal medico in base alla situazione di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'interferone beta naturale o ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Depressione grave e/o ideazioni suicide (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Raccomandazioni generali

I pazienti devono essere informati sulle più frequenti reazioni avverse associate alla somministrazione di interferone beta, inclusi i sintomi della sindrome simil-influenzale (vedere paragrafo 4.8). Questi sintomi sono più evidenti all'inizio della terapia e diminuiscono in frequenza e gravità con il proseguire del trattamento.

Microangiopatia trombocitica (TMA)

Sono stati riferiti casi di TMA, che si manifesta come porpora trombocitica trombocitopenica (TTP) o sindrome

emolitica uremica (HUS), compresi casi fatali con prodotti a base di interferone-beta. Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi da diverse settimane a diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone-beta. Le caratteristiche cliniche iniziali comprendono trombocitopenia, ipertensione di nuova insorgenza, febbre, sintomi a carico del sistema nervoso centrale (ad es. confusione, paresi) e funzione renale compromessa. I risultati di laboratorio che suggeriscono la presenza di TMA comprendono la riduzione delle conte piastriatiche, l'aumento della lattato-deidrogenasi (LDH) nel siero dovuto ad emolisi e la presenza di schistociti (frammentazione degli eritrociti) su uno striscio ematico. Di conseguenza, se si osservano le caratteristiche cliniche della TMA, si raccomanda l'effettuazione di ulteriori esami dei livelli delle piastriache nel sangue, della LDH nel siero, degli strisci ematici e della funzione renale. Nel caso di diagnosi di TMA, è necessario il trattamento tempestivo (considerando lo scambio plasmatico) ed è raccomandata l'interruzione immediata di Rebif.

Depressione e ideazioni suicide

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con disturbi depressivi pregressi o in corso ed in particolare ai pazienti con precedenti ideazioni suicide (vedere paragrafo 4.3). È noto che depressione e ideazioni suicide sono presenti con maggior frequenza nella popolazione dei malati di sclerosi multipla ed in associazione con l'uso dell'interferone. I pazienti in trattamento con Rebif devono essere avvisati di riferire immediatamente al medico l'eventuale comparsa di sintomi depressivi o ideazioni suicide. I pazienti affetti da depressione devono essere tenuti sotto stretto controllo medico durante la terapia con Rebif e trattati in modo appropriato. La sospensione della terapia con Rebif deve essere presa in considerazione (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Disturbi di tipo epilettico

Rebif deve essere somministrato con cautela ai pazienti con una storia di crisi epilettiche, a quelli in trattamento con farmaci anti-epilettici ed in particolare se la loro epilessia non è adeguatamente controllata dagli anti-epilettici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Malattia cardiaca

I pazienti con malattia cardiaca, quale angina, scompenso cardiaco congestizio o aritmie, devono essere tenuti sotto stretto controllo per osservare eventuali peggioramenti delle loro condizioni cliniche durante l'inizio della terapia con interferone beta-1a. I sintomi della sindrome simil-influenzale associati alla terapia con interferone beta-1a possono essere fonte di stress nei pazienti con problemi cardiaci.

Necrosi in sede di iniezione

Sono stati descritti casi di necrosi in sede di iniezione (NSI) in pazienti in terapia con Rebif (vedere paragrafo 4.8). Per ridurre al minimo il rischio di necrosi in sede di iniezione i pazienti devono essere informati:

- di usare tecniche di iniezione asettiche,
- di variare il sito di iniezione ad ogni dose.

Le procedure per l'auto-somministrazione devono essere periodicamente riesaminate soprattutto se si sono verificate reazioni in sede di iniezione. Se il paziente presenta un qualsiasi tipo di lesione cutanea, accompagnata da edema o essudazione in sede di iniezione, il paziente deve essere avvisato di consultare il medico prima di continuare le iniezioni di Rebif. Se i pazienti presentano lesioni multiple, Rebif deve essere interrotto fino alla completa cicatrizzazione delle lesioni. I pazienti con lesioni singole possono continuare la terapia se la necrosi non è troppo estesa.

Disfunzione epatica

In studi clinici con Rebif aumenti asintomatici dei livelli delle transaminasi epatiche (in particolare alanina-aminotransferasi (ALT)) sono stati frequenti e una percentuale pari al 1-3% dei pazienti ha sviluppato incrementi delle transaminasi epatiche oltre 5 volte il limite superiore della norma. In assenza di sintomi clinici, i livelli sierici di ALT devono essere monitorati prima dell'inizio della terapia e a 1, 3 e 6 mesi dall'inizio della terapia, e in seguito, controllati periodicamente. Una riduzione della dose di Rebif deve essere presa in considerazione nel caso i livelli di ALT siano alti più di 5 volte il limite superiore della norma e la dose deve essere gradualmente riammentata quando i livelli enzimatici si normalizzano. Rebif deve essere somministrato con cautela nei pazienti con anamnesi di patologie epatiche significative o evidenza clinica di patologia epatica in forma attiva o abuso di alcool o incremento dei livelli di ALT (>2,5 volte i limiti superiori della norma). Il trattamento con Rebif deve essere interrotto in caso di comparsa di ittero o altri sintomi clinici di disfunzione epatica. Rebif, come altri interferoni beta, può causare danni epatici gravi, tra cui l'insufficienza epatica acuta (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte dei casi di danno epatico severo si è manifestata nei primi sei mesi di trattamento. Non è noto il meccanismo d'azione dei rari casi di disfunzione epatica sintomatica. Non sono stati identificati specifici fattori di rischio.

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

Durante il trattamento con prodotti a base di interferone beta sono stati segnalati casi di sindrome nefrosica con diverse nefropatie sottostanti, tra cui la glomerulosclerosi focale segmentaria collassante (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), la malattia a lesioni minime (minimal change disease, MCD), la glomerulonefrite membranosa-proliferativa (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) e la glomerulopatia membranosa (membranous glomerulopathy, MGN). Gli eventi sono stati segnalati in tempi diversi nel corso del trattamento e possono manifestarsi dopo diversi anni di trattamento con interferone beta. Si raccomanda il monitoraggio periodico dei segni o sintomi precoci, quali ad esempio edema, proteinuria e compromissione della funzione renale, in particolare nei pazienti a maggiore rischio di malattia renale. La sindrome nefrosica deve essere trattata tempestivamente e deve essere presa in considerazione l'eventuale interruzione del trattamento con Rebif.

Alterazioni degli esami di laboratorio

All'impiego di interferoni sono associate alterazioni degli esami di laboratorio. L'incidenza globale di queste alterazioni è leggermente più alta con Rebif 44 microgrammi che con Rebif 22 microgrammi. Pertanto, oltre ai test di laboratorio normalmente richiesti per monitorare i pazienti con sclerosi multipla, si raccomanda di eseguire il monitoraggio degli enzimi epatici, e la conta leucocitaria con formula e la conta delle piastriache ad intervalli regolari (1, 3 e 6 mesi) dopo l'inizio della terapia con Rebif e in seguito periodicamente anche in assenza di sintomi clinici. Questi controlli devono essere più frequenti quando si inizia la terapia con Rebif 44 microgrammi.

Disturbi della tiroide

I pazienti in trattamento con Rebif possono occasionalmente sviluppare alterazioni della tiroide o peggioramento di alterazioni preesistenti. Un test di funzionalità tiroidea deve essere effettuato al basale e, se alterato, ripetuto ogni 6-12 mesi dall'inizio del trattamento. Se i valori al basale sono normali, non è necessario un esame di controllo che deve invece essere effettuato qualora si manifesti una sintomatologia clinica di disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8).

Insufficienza renale o epatica severa e mielosoppressione severa

Cautela e stretta sorveglianza devono essere adottate nella somministrazione dell'interferone beta-1a a pazienti con insufficienza renale ed epatica severa e a pazienti con mielosoppressione severa.

Anticorpi neutralizzanti

Possono svilupparsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone beta-1a. L'esatta incidenza di tali anticorpi non è ancora definita. I dati clinici suggeriscono che tra i 24 e 48 mesi di trattamento con Rebif 44 microgrammi,

circa il 13-14% dei pazienti sviluppa anticorpi sierici persistenti contro l'interferone beta-1a. È stato dimostrato che la presenza di anticorpi attenua la risposta farmacodinamica all'interferone beta-1a (beta-2 microglobulina e neoptarina). Sebbene l'importanza clinica della comparsa degli anticorpi non sia stata completamente chiarita, lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti si associa ad una riduzione dell'efficacia su parametri clinici e di risonanza magnetica. Qualora un paziente dimostri una scarsa risposta alla terapia con Rebif ed abbia sviluppato anticorpi neutralizzanti, il medico deve rivalutare il rapporto beneficio/rischio per proseguire o meno il trattamento con Rebif. L'uso di vari metodi per la determinazione degli anticorpi sierici e le diverse definizioni di positività degli anticorpi limitano la possibilità di confrontare l'antigenicità tra prodotti differenti.

Altre forme di sclerosi multipla

Solo scarsi dati di sicurezza ed efficacia sono disponibili nei pazienti, non in grado di deambulare, affetti da sclerosi multipla. Rebif non è stato studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva e non deve essere usato in questi pazienti.

Alcool benzilico

Questo medicinale contiene 2,5 mg di alcool benzilico per ogni dose di 0,5 mL. Non deve essere somministrato a prematuri o neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattoidi nei lattanti e nei bambini di età inferiore a 3 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione con interferone beta-1a nell'uomo. È noto che gli interferoni riducono l'attività degli enzimi dipendenti dal citocromo epatico P450 nell'uomo e negli animali. Occorre prestare attenzione quando si somministra Rebif in associazione ad altri farmaci con stretto indice terapeutico e in larga misura dipendenti per la loro eliminazione dal sistema epatico del citocromo P450, quali antiepilettici ed alcune classi di antidepressivi. Non è stata studiata in maniera sistematica l'interazione di Rebif con corticosteroidi o con ormone adrenocorticotropico (ACTH). Studi clinici indicano che i pazienti con sclerosi multipla possono essere trattati con Rebif e corticosteroidi o ACTH durante le ricattizzazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati (più di 1.000 gravidanze esposte) derivati da registri e dall'esperienza post-marketing non ha evidenziato un aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite a seguito dell'esposizione all'interferone beta prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. Tuttavia, la durata dell'esposizione durante il primo trimestre è incerta, in quanto i dati sono stati raccolti quando l'uso dell'interferone beta era controindicato durante la gravidanza e il trattamento probabilmente interrotto al rilevamento e/o alla conferma della gravidanza.

L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata. Sulla base dei dati provenienti da studi condotti sugli animali (vedere paragrafo 5.3), esiste un possibile aumento del rischio di aborto spontaneo. Il rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'interferone beta non può essere valutato adeguatamente sulla base dei dati attualmente disponibili, ma i dati non suggeriscono finora un aumento del rischio. Se clinicamente necessario, è possibile considerare l'uso di Rebif durante la gravidanza.

Allattamento

Le limitate informazioni disponibili sul passaggio dell'interferone beta-1a nel latte materno, assieme alle caratteristiche chimiche/fisiologiche dell'interferone beta, suggeriscono che i livelli di interferone beta-1a escreti nel latte materno sono trascurabili. Non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno. Rebif può essere utilizzato durante l'allattamento.

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale associati all'uso dell'interferone beta (per esempio capogiri), possono alterare la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più alta incidenza di reazioni avverse associate al trattamento con Rebif è correlata alla sindrome simil-influenzale. I sintomi simil-influenzali tendono ad essere maggiori all'inizio del trattamento e a diminuire di frequenza con il proseguimento del trattamento. Durante i primi 6 mesi di trattamento con Rebif il 70% circa dei pazienti potrebbe manifestare i sintomi della sindrome simil-influenzale caratteristica dell'interferone. Nel 30% circa dei pazienti si osservano anche reazioni al sito di iniezione, quali lievi infiammazioni o eritema. Sono frequenti aumenti asintomatici dei parametri di funzionalità epatica e riduzioni della conta leucocitaria. La maggior parte delle reazioni avverse osservate durante il trattamento con l'interferone beta-1a sono lievi e reversibili, e rispondono bene a riduzioni del dosaggio. Nel caso di effetti indesiderati gravi o persistenti, a discrezione del medico, la dose di Rebif può essere temporaneamente ridotta o sospesa.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse qui riportate sono state riscontrate negli studi clinici e nei rapporti post-marketing (un asterisco [*] indica le reazioni avverse riscontrate durante la sorveglianza post-marketing). Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata d'ora in avanti: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia			microangiopatia trombotica, comprendente porpora trombotica trombocitopenica/sindrome uremico-emolitica* (effetto di classe per i prodotti a base di interferone-beta; vedere paragrafo 4.4), pancitopenia*	
Patologie endocrine			disfunzione tiroidea che si manifesta più frequentemente come ipotiroidismo o ipertiroidismo		
Disturbi del sistema immunitario				reazioni anafilattiche*	
Patologie epatobiliari	aumento asintomatico delle transaminasi	rialzo delle transaminasi di grado severo	epatite con o senza ittero*	insufficienza epatica* (vedere paragrafo 4.4), epatite autoimmune*	
Disturbi psichiatrici		depressione, insonnia		tentativo di suicidio*	
Patologie del sistema nervoso	cefalea		crisi convulsive*		sintomi neurologici transitori (ad esempio ipoestesia, spasmo muscolare, parestesia, difficoltà nel camminare, rigidità muscoloscheletrica) che possono mimare una esacerbazione da sclerosi multipla*
Patologie dell'occhio			disordini vascolari retinici (ad esempio retinopatia, macchia a fiocco di cotone, ostruzione dell'arteria o vena retinica)*		
Patologie vascolari			eventi tromboembolici*		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea*		ipertensione arteriosa polmonare* (definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare)
Patologie gastrointestinali		diarrea, vomito, nausea			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		prurito, rash, rash eritematoso, rash maculo-papulare, alopecia*	orticaria*	edema di Quincke (angioedema)*, eritema multiforme*, reazioni cutanee simil-eritema multiforme*, sindrome di Stevens Johnson*	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		mialgia, artralgia		lupus eritematoso iatrogeno*	
Patologie renali e urinarie				sindrome nefrosica*, glomerulosclerosi* (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	infiammazione in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione, sindrome simil-influenzale	dolore in sede di iniezione, astenia, brividi, febbre	necrosi in sede di iniezione, nodulo in sede di iniezione, ascesso in sede di iniezione, infezione in sede di iniezione*, sudorazione aumentata*	cellulite in sede di iniezione*	pannicolite (in sede di iniezione)

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi clinici formali o studi di farmacocinetica nei bambini e negli adolescenti. Limitati dati di sicurezza suggeriscono che il profilo di sicurezza nei bambini e negli adolescenti (da 2 a 17 anni) trattati con Rebif 22 microgrammi o 44 microgrammi tre volte alla settimana è simile a quello osservato negli adulti.

Effetti correlati alla classe farmacologica

La somministrazione di interferoni è stata associata alla comparsa di anoressia, capogiro, ansia, aritmie, vasodilatazione e palpitazioni, menorragia e metrorragia. Un'aumentata produzione di autoanticorpi può svilupparsi durante il trattamento con interferone beta.

Iperensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone beta. Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, anche diversi anni dopo l'inizio del trattamento con interferone beta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio i pazienti devono essere ricoverati in ospedale in osservazione e deve essere adottata una opportuna terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

Gli interferoni sono un gruppo di glicoproteine endogene dotate di proprietà immunomodulatorie, antivirali e antiproliferative. Rebif (interferone beta-1a) condivide la stessa sequenza aminoacidica dell'interferone beta umano endogeno. Viene prodotto in cellule di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) ed è quindi glicosilato come la proteina naturale. Indipendentemente dalla via di somministrazione, evidenti modificazioni della farmacodinamica sono associate alla somministrazione di Rebif. Dopo una dose singola, l'attività intracellulare e sierica della 2-5A sintetasi e le concentrazioni sieriche di beta2-microglobulina e neopterin aumentano entro 24 ore, e iniziano a diminuire entro i 2 giorni successivi. Le somministrazioni intramuscolari e sottocutanee producono risposte del tutto sovrapponibili. Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute ogni 48 ore per 4 volte, queste risposte biologiche rimangono elevate senza alcun segno di sviluppo di fenomeni di tolleranza. I marcatori biologici di risposta (per es. attività 2'-5' OAS, neopterin e beta 2-microglobulina) sono indotti dall'interferone beta-1a dopo somministrazioni sottocutanee in volontari sani. Il tempo alle concentrazioni di picco dopo una singola iniezione sottocutanea è stato pari a 24-48 ore per neopterin, beta 2-microglobulina e 2'-5' OAS, 12 ore per MX1 e 24 ore per l'espressione dei geni OAS1 e OAS2. Picchi con altezza e tempi simili sono stati osservati per la maggior parte dei marcatori dopo la prima e la sesta somministrazione. L'esatto meccanismo di azione del Rebif nella sclerosi multipla è ancora oggetto di studio.

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

È stato condotto uno studio clinico controllato con Rebif, della durata di 2 anni, in pazienti che hanno manifestato un singolo evento clinico suggestivo di demielinizzazione dovuta a sclerosi multipla. I pazienti arruolati nello studio clinico presentavano con almeno due lesioni clinicamente silenti nella RMI pesata in T2, di dimensioni pari ad almeno 3 mm, almeno una delle quali ovoidale o periventricolare o infratentoriale. Altre patologie diverse dalla sclerosi multipla, che potessero spiegare meglio i segni e i sintomi del paziente, dovevano essere escluse. I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco a Rebif 44 microgrammi somministrato tre volte a settimana, Rebif 44 microgrammi una volta a settimana o placebo. Nel caso di un secondo evento clinico demielinizzante a conferma di una sclerosi multipla definita, i pazienti sono passati alla posologia raccomandata di Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in aperto, mentre la randomizzazione iniziale è rimasta in cieco. I risultati di efficacia ottenuti in questo studio con Rebif 44 microgrammi tre volte alla settimana in confronto al placebo sono riportati di seguito.

2 sottogruppi (quelli con e quelli senza esacerbazioni nei 2 anni precedenti all'arruolamento nello studio) nel gruppo di pazienti senza esacerbazioni non si osserva alcun effetto sulla disabilità mentre nel gruppo di pazienti con esacerbazioni, la percentuale di quelli che hanno mostrato una progressione della disabilità alla fine dello studio è risultata ridotta dal 70% (placebo) al 57% (Rebif 22 microgrammi e Rebif 44 microgrammi). Questi risultati, ottenuti in un sottogruppo di pazienti in un'analisi a posteriori, devono essere interpretati con cautela.

Sclerosi multipla primariamente progressiva

Rebif non è stato ancora studiato in pazienti con sclerosi multipla primariamente progressiva, quindi non deve essere utilizzato in questi pazienti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Absorbimento

Nei volontari sani, dopo somministrazione endovena, l'interferone beta-1a presenta un declino multi-esponenziale rapido, con livelli sierici proporzionali alla dose somministrata. Ai fini dell'esposizione dell'organismo all'interferone beta, le vie di somministrazione sottocutanea e intramuscolare di Rebif sono equivalenti.

Distribuzione

Dopo iniezioni sottocutanee ripetute di Rebif a dosi di 22 e 44 microgrammi, le concentrazioni massime sono state osservate tipicamente dopo 8 ore, ma con un'elevata variabilità.

Eliminazione

Dopo somministrazioni sottocutanee ripetute in volontari sani, i principali parametri farmacocinetici (AUC_{0-24} e C_{max}) sono aumentati proporzionalmente all'aumento della dose da 22 microgrammi a 44 microgrammi. L'emivita apparente stimata è compresa tra 50 e 60 ore, in linea con l'accumulo osservato dopo somministrazione multipla.

Metabolismo

L'interferone beta-1a viene prevalentemente metabolizzato ed escreto dal fegato e dai reni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif. Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione.

Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo, Polossamero 188, L-metionina, Alcool benzilico, Sodio acetato, Acido acetico per regolazione del pH, Sodio idrossido per regolazione del pH, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C) lontano dalla griglia refrigerante. Non congelare. Conservare la cartuccia nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Il dispositivo (RebiSmart o RebiSlide) contenente una cartuccia preimpilata di Rebif va conservato nella propria custodia in frigorifero (2°C-8°C). Il paziente può conservare la confezione di Rebif in uso fuori dal frigorifero ad una temperatura non superiore ai 25°C per una sola volta per un periodo della durata massima di 14 giorni. Successivamente Rebif deve essere riposto nuovamente nel frigorifero ed utilizzato prima della data di scadenza.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartucce (di vetro tipo 1), con tappo stantuffo (di gomma) e una capsula di chiusura ghierata (in alluminio e gomma alobutillica), contenenti 1,5 mL di soluzione iniettabile. Confezione da 4 o 12 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Parametro Statistico	Trattamento		Trattamento di confronto Rebif 44 µg tiw versus placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw* (n=171)	Riduzione del rischio	Rapporto di rischio proporzionale secondo Cox (IC 95%)	Valore p log-rank
Conversione secondo McDonald (2005)					
Numero di eventi	144	106			
Stima di KM	85,8%	62,5%	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Conversione a SMCD					
Numero di eventi	60	33			
Stima di KM	37,5%	20,6%	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Lesioni CUA medie per soggetto per scansione nel periodo in doppio cieco					
Media dei minimi quadrati (SE)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]	<0,001

* tiw – tre volte alla settimana

Attualmente non vi è una definizione generalmente accettata di paziente ad alto rischio, benché un approccio più conservativo preveda di accettare almeno nove lesioni iperintense in T2 alla scansione iniziale e almeno una nuova lesione in T2 o una nuova lesione ipercaptante Gd in una scansione successiva effettuata almeno 1 mese dopo la scansione iniziale. In ogni caso, il trattamento va considerato solo per i pazienti classificati ad alto rischio.

Sclerosi multipla recidivante-remittente

La sicurezza e l'efficacia di Rebif sono state valutate in pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente a dosaggi compresi fra 11 e 44 microgrammi (3-12 milioni UI), somministrati per via sottocutanea tre volte a settimana. Ai dosaggi autorizzati, è stato dimostrato che Rebif 44 microgrammi riduce l'incidenza (circa il 30% in 2 anni) e la gravità delle esacerbazioni nei pazienti con almeno 2 ricadute nei 2 anni precedenti e con un punteggio EDSS tra 0-5,0 all'ingresso nello studio. La percentuale dei pazienti con progressione della disabilità, definita come incremento di almeno un punto della scala EDSS confermato dopo tre mesi, è stata ridotta dal 39% (placebo) al 27% (Rebif 44 microgrammi). Nel corso di 4 anni, la riduzione del livello di esacerbazioni si è ridotto in media del 22% in pazienti trattati con Rebif 22 microgrammi e del 29% nei pazienti trattati con Rebif 44 microgrammi rispetto ad un gruppo di pazienti trattati con placebo per 2 anni e successivamente con Rebif 22 o 44 microgrammi per 2 anni.

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

In uno studio della durata di 3 anni in pazienti con sclerosi multipla secondariamente progressiva (EDSS 3-6,5) con evidenza di progressione clinica nei due anni precedenti e che non hanno manifestato ricadute nelle 8 settimane precedenti, Rebif non ha mostrato effetti significativi sulla progressione della disabilità, ma ha ridotto la frequenza di esacerbazioni di circa il 30%. Se la popolazione dei pazienti viene divisa in

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione iniettabile in cartuccia preimpilata è pronta per l'uso con il dispositivo iniettore elettronico RebiSmart o con il dispositivo penna iniettore manuale RebiSlide. Per la conservazione del dispositivo con la cartuccia, vedere paragrafo 6.4. È possibile che non tutti i dispositivi iniettori siano disponibili. Per uso multidose. Usare unicamente una soluzione da limpida ad opalescente che non contenga particelle e segni visibili di deterioramento. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V. - Gustav Mahlerplein 102 - 1082 MA Amsterdam - Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/063/009 - EU/1/98/063/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 maggio 1998 - Data del rinnovo più recente: 04 maggio 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/2020. Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Rebif 44 mcg/0,5 mL soluzione iniettabile in cartuccia
Classe A Nota 65 - RR
4 cartucce preimpilate da 1,5 mL - Prezzo al pubblico vigente € 1530,83

Codice IT/REB/0120/0002 - Depositato presso l'AIFA in data 11/02/2020



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità di vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00).



APP

Personalizzabile in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzabile e multicanale, al fianco del paziente e del Centro SM.

adveva

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Da sempre
ti siamo vicini.
Ora, ancora di più.

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.



SONO UNA DONNA HO LA SM MADRE

*Rebif® è ora approvato per l'utilizzo
in gravidanza, se clinicamente necessario,
e in allattamento¹*

AD OGGI I DATI INDICANO:



Nessun aumento di rischio delle maggiori anomalie congenite in seguito a esposizione all'IFN β prima del concepimento o durante il primo trimestre di gravidanza. L'esperienza relativa all'esposizione durante il secondo e terzo trimestre è molto limitata.



Nessun aumento del rischio di aborto spontaneo nelle donne in gravidanza esposte all'IFN β .



I livelli di IFN β -1a escreti nel latte materno sono trascurabili, non si prevedono effetti nocivi su neonati/lattanti allattati con latte materno.

