

S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 4
SUPPLEMENTO
N. 1 - 2020



Medicina di precisione nella sclerosi multipla:
un futuro non troppo lontano

Filippo Martinelli Boneschi

5

Dieta ed interventi nutrizionali nella sclerosi multipla

Roberto Marziolo

11

SICRET Syndrome

Francesco Sica

15

Le *Free Light Chains* (FLCs) nella diagnostica
liquorale della sclerosi multipla

Leonardo Sinisi

19

Le declinazioni della *digital health* nella sclerosi multipla

Luigi Lavorgna

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.

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 Marzo 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.

Indice

Medicina di precisione nella sclerosi multipla:
un futuro non troppo lontano

Filippo Martinelli Boneschi 5

Dieta ed interventi nutrizionali
nella sclerosi multipla

Roberto Marziolo 11

SICRET Syndrome

Francesco Sica 15

Le Free Light Chains (FLCs) nella diagnostica
liquorale della sclerosi multipla

Leonardo Sinisi 19

Le declinazioni della *digital health*
nella sclerosi multipla

Luigi Lavorgna 24

!RASSEGNA
BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione* 27

L'app per rimanere
sempre aggiornato...



...sulla terapia della Sclerosi Multipla!



Download on the
App Store



GET IT ON
Google play

EMERGENZA CORONAVIRUS

RACCOMANDAZIONI GLOBALI SUL COVID-19 PER LE PERSONE CON SCLEROSI MULTIPLA

Dopo la dichiarazione dell'OMS di pandemia, la Federazione Internazionale Sclerosi Multipla (MSIF) ha diramato le nuove raccomandazioni per tutte le persone con sclerosi Multipla.

AISM e SIN le hanno declinate per l'Italia

Roma, 17 marzo 2020. L'emergenza portata dal coronavirus (COVID-19), dichiarata pandemia, riguarda ormai tutto il mondo. Per questo la MSIF (*Multiple Sclerosis International Federation*), la Federazione Internazionale delle Associazioni di sclerosi multipla, ha elaborato un documento con le nuove raccomandazioni per le persone con sclerosi multipla (SM), affinché adottino le misure adeguate a prevenire il rischio di contagio dal virus, e prendano le decisioni corrette riguardo alla gestione delle terapie e dei trattamenti per la sclerosi multipla.

Questo documento è stato prodotto da un team di neurologi esperti a livello internazionale e rappresentanti delle organizzazioni che compongono la Federazione Internazionale SM. Si tratta di un gruppo di lavoro composto da AISM e SIN - Società Italiana di Neurologia - che lo ha poi declinato per lo specifico contesto italiano.

Oltre ai consigli in generale per le persone con SM, le linee guida includono le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), i consigli per chi fa uso di DMTs, per chi è sottoposto a terapia aHSCT (trattamento chemioterapico intensivo) e per chi è in trattamento riabilitativo.

Per quanto riguarda le donne con SM in gravidanza, al momento non esistono indicazioni specifiche.

"Questo documento offre raccomandazioni specifiche, mirate alle persone con sclerosi multipla, molte di loro sono trattate con immunosoppressori, che affrontano questa situazione in una condizione di particolare fragilità", ha dichiarato il Prof. Mario Alberto Battaglia, Presidente FISM, Fondazione italiana Sclerosi Multipla. "Si consiglia a tutte le persone con SM di prestare particolare attenzione alle linee guida per ridurre il rischio di infezione da COVID-19. Queste raccomandazioni sono rivolte anche ai caregiver,

i familiari che vivono con una persona con SM o che la visitano regolarmente, per ridurre la possibilità di portare l'infezione da COVID-19 a casa e mettere a rischio contagio la persona con SM"

"È importante in questo momento - ha affermato il Prof. Giocchino Tedeschi, Presidente della Società Italiana di Neurologia e Direttore della Clinica Neurologica e Neurofisiopatologia, AOU Università della Campania "Luigi Vanvitelli" di Napoli - che i pazienti con sclerosi multipla e i loro caregiver rispettino le raccomandazioni suggerite e che, contestualmente, facciano sempre riferimento al neurologo che li segue così come all'AISM per qualunque dubbio sulle terapie e sul proprio stato di salute, piuttosto che sulle procedure da seguire per diminuire il rischio di contagio da coronavirus. La SIN, di concerto con l'AISM, si impegna a tenere aggiornate le raccomandazioni, monitorando l'evolversi della situazione e raccogliendo ulteriori informazioni scientifiche anche a livello internazionale".

Le raccomandazioni sono disponibili su neuro.it e aism.it

Cos'è la SM

Cronica, imprevedibile e invalidante, la sclerosi multipla è una del-

le più gravi malattie del sistema nervoso centrale. In Italia sono 122.000 le persone colpite da sclerosi multipla, 3.400 nuovi casi ogni anno: 1 diagnosi ogni 3 ore. Il 50% delle persone con SM è giovane e non ha ancora 40 anni. La SM colpisce le donne due volte più degli uomini. La causa e la cura risolutiva non sono ancora state trovate ma grazie ai progressi compiuti dalla ricerca scientifica, esistono terapie e trattamenti in grado di rallentare il decorso della sclerosi multipla e di migliorare la qualità di vita delle persone.

Le raccomandazioni per le persone con SM

Le persone con SM sono soggetti "fragili". Pertanto i loro comportamenti e quelli dei loro familiari devono tener conto di questa condizione ed essere improntati ad una estrema attenzione e protezione dal rischio infettivo.

- Evitare che la persona con SM esca di casa, ad esempio per fare la spesa, una passeggiata e per visitare un parente o un amico, se non per motivi eccezionali.
- La persona con SM deve recarsi al Centro Sclerosi Multipla solo in casi eccezionali come un trattamento infusione o per sospetto di attacco o insorgenza di eventi avversi gravi.
- Affidare ai familiari o volontari AISM il ritiro del trattamento, in linea con il piano terapeutico e la consegna degli esami di monitoraggio del trattamento.
- Evitare i luoghi affollati.
- Evitare di utilizzare i mezzi pubblici, ove possibile.
- Ove possibile, utilizzare alternative (ad esempio, il telefono) agli appuntamenti medici di *routine*

con il medico di famiglia, altri specialisti o altri operatori sanitari e sociali.

Le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità

Includono:

- Lavarsi le mani frequentemente con acqua e sapone o con un massaggio alle mani a base di alcool.
- Evitare di toccare gli occhi, il naso e la bocca se non si hanno le mani pulite.
- Cercare di mantenere una distanza di almeno 1 metro tra voi stessi e gli altri, in particolare quelli che tossiscono e starnutiscono.
- Quando si tossisce e si starnutisce, coprire la bocca e il naso con il gomito flesso o un fazzoletto.
- Praticare la sicurezza alimentare utilizzando diversi tagliere per carne cruda e cibi cotti e lavarsi le mani tra una manipolazione e l'altra.

Consigli sulle terapie per la SM che modificano la malattia

Molte terapie che modificano la malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) per la SM funzionano sopprimendo o modificando il sistema immunitario. Alcuni farmaci per la SM potrebbero aumentare la probabilità di sviluppare complicazioni da un'infezione da COVID-19, ma questo rischio deve essere bilanciato con i rischi di interrompere il trattamento. Noi raccomandiamo che:

- Le persone con SM che attualmente assumono DMTs continuino il trattamento.
- Le persone con SM che sviluppano sintomi di COVID-19 o risultano positive al test per l'infezione discutano le terapie per la SM con il loro o con un altro operatore sani-

tario che abbia specifiche competenze e familiarità con la loro cura.

- Prima di iniziare una nuova DMT, le persone con SM discutano con il neurologo alla luce del rischio COVID-19 nella Regione.
- Coloro che stanno per iniziare una DMT ma non l'hanno ancora fatto, dovrebbero considerare la possibilità di scegliere un trattamento che non riduca le cellule immunitarie specifiche (linfociti). Esempi sono: interferoni, glatiramer acetato o natalizumab. I farmaci che riducono i linfociti su intervalli più lunghi includono alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab e rituximab.
- Le seguenti DMTs orali possono ridurre la capacità del sistema immunitario di rispondere ad un'infezione: fingolimod, dimetilfumarato, teriflunomide e siponimod. Le persone con SM dovrebbero considerare attentamente i rischi e i benefici dell'inizio di questi trattamenti durante la pandemia COVID-19.
- Le persone con SM che stanno assumendo alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab, rituximab, fingolimod, dimetilfumarato, teriflunomide o siponimod e che vivono in una comunità con un'epidemia di COVID-19 dovrebbero isolarsi il più possibile per ridurre il rischio di infezione.
- Le raccomandazioni per ritardare la seconda o ulteriori dosi di alemtuzumab, cladribina, ocrelizumab e rituximab a causa dell'epidemia di COVID-19 differiscono da Paese a Paese. In considerazione dei rischi sopra menzionati, relativi al viaggio e all'accesso ad un'area ad alto rischio di infezione come l'ospedale, per le persone con SM sottoposte a trattamento con ta-

li farmaci si suggerisce un ritardo fino ad un mese salvo casi eccezionali lasciati al giudizio del neurologo curante.

Consigli per quanto riguarda l'aHSCT

Il trattamento ematopoietico autologo con cellule staminali ematopoietiche (aHSCT) comprende il trattamento chemioterapico intensivo. Questo indebolisce gravemente il sistema immunitario per un periodo di tempo. Le persone con SM che si sono recentemente sottoposte al trattamento dovrebbero prolungare il periodo di isolamento durante l'epidemia di COVID-19. Le persone con

SM che devono sottoporsi al trattamento dovrebbero prendere in considerazione la possibilità di rimandare la procedura in consultazione con il proprio operatore sanitario.

Consigli per le persone in trattamento riabilitativo

In analogia con quanto sopra riferito, e nella prospettiva di una minimizzazione dei rischi associati, gli interventi riabilitativi ambulatoriali e domiciliari di tipo fisico, cognitivo o in generale miranti ad un miglioramento del benessere devono essere sospesi, salvo cure palliative e condizioni eccezionali a giudizio del curante. In questo caso, sia la persona

con SM, sia il terapeuta devono indossare le protezioni previste (mascherina e guanti).

Consigli per i bambini o le donne incinte con SM

- Al momento non esiste un consiglio specifico per le donne con SM in gravidanza. Ci sono informazioni generali su COVID-19 e sulla gravidanza sul sito web del Centro statunitense per il controllo e la prevenzione delle malattie CDC (<https://www.cdc.gov/>).
- Non ci sono consigli specifici per i bambini con SM; dovrebbero seguire i consigli di cui sopra per le persone con SM.

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.



MERCK

Medicina di precisione nella sclerosi multipla: un futuro non troppo lontano

Filippo Martinelli Boneschi

Università di Milano, UO di Neurologia e Centro Sclerosi Multipla,
Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Attualmente sono disponibili 12 farmaci nella forma recidivante-remittente di sclerosi multipla (SM-RR), 1 anticorpo monoclonale anti-CD20 nella forma primariamente progressiva (SM-PP) e presto sarà disponibile un farmaco per la forma secondariamente progressiva (SM-SP) attiva, il siponimod, in grado di sequestrare i linfociti ed impedire che entrino nel sistema nervoso centrale.

Questi farmaci hanno meccanismi d'azione e vie di somministrazione diverse fra loro: farmaci iniettivi (1 farmaco intra-muscolare, IFN β -1a, e 4 farmaci sottocutanei, IFN β -1a, IFN β -1a peghilato, IFN β -1b, e glatiramer acetato), 4 farmaci orali (cladribina, dimetilfumarato, fingolimod e teriflunomide) e 3 farmaci infusionali (anticorpi monoclonali alemtuzumab, natalizumab ed ocrelizumab).

Inoltre la Sclerosi Multipla (SM) è una malattia molto eterogenea e variabile da soggetto a soggetto, con forme a decorso lieve, trattabili an-

che con farmaci a minore efficacia, e forme a decorso più aggressivo che necessitano invece di un intervento terapeutico precoce e più efficace.

È importante, dunque, che un neurologo che si occupa di SM si interroghi e si prepari a prescrivere il farmaco giusto, al paziente giusto, nel dosaggio appropriato, seguendo quella che viene chiamata medicina di precisione, ovvero l'adattamento della terapia alle caratteristiche individuali del soggetto, ai suoi bisogni ed alle sue preferenze nelle diverse fasi cliniche della malattia, che comprendono la prevenzione, la diagnosi, il trattamento ed il *follow-up* (<http://www.fda.gov>).

Secondo un recente lavoro ⁽¹⁾, vi sono 3 *steps* fondamentali nell'applicazione della medicina di precisione nella gestione del paziente con SM:

- definizione della prognosi del paziente;
- iniziale decisione terapeutica condivisa con il paziente e basata sul rapporto costo/beneficio e sulle preferenze del soggetto;

- valutazione della risposta terapeutica al farmaco ed eventuale cambio di terapia.

Prognosi

La caratterizzazione del paziente dal punto di vista prognostico è fondamentale, in quanto permette di raggruppare gli individui con SM in categorie sulla base delle caratteristiche demografiche, dell'esposizione a fattori di rischio ambientali, di misure di Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) e di biomarcatori corporei.

Fra i fattori demografici in grado di influenzare la prognosi ci sono l'età di esordio della malattia, il sesso e l'etnia di appartenenza.

Infatti, individui con esordio di malattia in età precoce raggiungono livelli di disabilità ad una età assoluta più giovane, anche se gli intervalli fra l'esordio della patologia ed il tempo di disabilità sono in media più lunghi rispetto alle forme ad esordio tardivo. Gli uomini hanno una progressione più rapida delle

donne, così come gli afro-americani, gli ispanici e i nord-africani rispetto ai soggetti di razza caucasica. Fra i fattori ambientali, ricordiamo che bassi livelli di vitamina D 25-OH nel siero ed un basso introito di vitamina D aumentano il rischio di sviluppare la sclerosi multipla ⁽²⁾ e si associano ad una frequenza più elevata di ricadute cliniche ⁽³⁾, mentre l'esposizione al fumo di sigaretta causa una maggiore disabilità secondo la scala EDSS e una più severa atrofia cerebrale, ma anche comorbidità come la presenza di disturbi d'ansia e del tono dell'umore, l'ipertensione, la dislipidemia e l'emicrania si accompagnano ad una prognosi peggiore di malattia. In generale, un maggior numero di patologie in comorbidità aumenta significativamente il rischio di avere ricadute cliniche ⁽⁴⁾ e la rapidità di progressione di malattia ⁽⁵⁾.

Fra i fattori legati alla malattia, ricordiamo la frequenza di ricadute nei primi 2 anni di malattia e l'intervallo fra la prima e la seconda ricaduta, come dimostrato da un ampio studio prognostico che ha analizzato dati relativi a 28.000 anni/uomo di *follow-up*: secondo questo studio, i pazienti con > 3 ricadute nei primi 2 anni di malattia raggiungevano una disabilità secondo EDSS di 6.0 in media 7.6 anni prima di quanti avevano avuto solo 1 ricaduta nei primi 2 anni ⁽⁶⁾.

Un altro studio del *network* MSBase, che ha studiato 2.466 soggetti con SM per almeno 10 anni, ha mostrato che il numero di ricadute (soprattutto se nel corso di una terapia) è in grado di predire la severità di disabilità secondo la scala EDSS ad un *follow-up* di 10 anni ⁽⁷⁾.

Per quanto riguarda i parametri di RMN dell'encefalo, numerosi studi

hanno confermato che un elevato numero di lesioni in T2 a livello encefalico sia associato ad un più elevato rischio di convertire dalla sindrome clinicamente isolata (CIS) alla forma SM clinicamente definita ⁽⁸⁾, ma anche di predire il punteggio di disabilità secondo EDSS dopo 10 anni, 14 anni ⁽⁹⁾ e 20 anni ⁽⁸⁾.

È da considerare anche la sede delle lesioni, essendo le lesioni cerebellari e del tronco dell'encefalo associate ad un maggiore rischio di disabilità a lungo termine. È da ricordare anche il ruolo dell'atrofia cerebrale come predittore di prognosi a lungo termine, anche se la metodica è ancora poco implementata nella pratica clinica a causa di problematiche tecniche.

Altro capitolo di interesse è rappresentato dai biomarcatori nel sangue e nel liquor. Quelli con maggiore applicazione in ambito clinico sono la presenza di bande oligoclonali nel liquor, che oltre ad influenzare il rischio di conversione da sindrome radiologicamente isolata (RIS) a CIS e da CIS a SM è anche usato come predittore di accumulo di disabilità nelle forme CIS ⁽¹⁰⁾. Infatti, in un lavoro su una coorte di 1.058 soggetti con diagnosi di CIS reclutati fra il 1995 ed il 2013 presso l'Università di Barcellona, sono stati sviluppati dei modelli di prognosi di conversione a forma di sclerosi multipla clinicamente definita e di raggiungimento di un punteggio di disabilità EDSS di 3.0, e la presenza di bande oligoclonali specifiche nel liquor aumentava il rischio di 1.3 e 2 volte nei suddetti modelli prognostici.

Vi sono anche degli studi che supportano il ruolo delle bande oligoclonali IgM sia per quanto concerne l'attività di malattia, sia per il rischio di sviluppare la leucoencefalopatia

multifocale progressiva (PML) in corso di terapia con natalizumab. Un capitolo emergente è rappresentato dal dosaggio delle catene leggere dei neurofilamenti (NfL), che sono tipicamente rilasciate nel sangue e nel liquor come conseguenza di un danno del citoscheletro presente a livello assonale. I livelli di NfL nel liquor sono predittivi di conversione a SM delle forme RIS e CIS, e recentemente lo sviluppo di una piattaforma dotata di elevata sensibilità per la misurazione di molecole basata sulla tecnologia *Single molecule array* (Simoa™) ha permesso di misurare in maniera affidabile i livelli di neurofilamenti a catena leggera anche nel siero. Secondo uno studio eseguito su 237 pazienti con forma recidivante di malattia, ogni incremento di 10 pg/ml di NfL nel siero era associato ad un incremento del 29% del rischio di avere una ricaduta nei 2 anni successivi ⁽¹¹⁾.

Altri biomarcatori derivano invece dallo studio del nervo ottico con la tomografia a coerenza ottica (OCT, *Optical Coherent Tomography*): uno spessore dello strato di fibre nervose retiniche < 88 micron nei pazienti con storia di neurite ottica è risultato associato ad un rischio doppio di progressione di disabilità dopo il primo e fino al terzo anno di *follow-up* ⁽¹²⁾. Nella figura 1 sono riassunti i fattori predittivi di una prognosi negativa in corso di SM ⁽¹⁾.

Scelta del farmaco

Una volta definita la prognosi del paziente, si può procedere alla scelta del farmaco migliore: in caso di assenza di segni prognostici sfavorevoli, ci si può orientare verso i farmaci iniettabili od orali a media efficacia (teriflunomide, dimetilfarmato), tenendo in considerazione

nella scelta fattori individuali legati al paziente quali la pianificazione di una gravidanza (in tal caso, interferone, IFN, o glatiramer acetato, GA) o la paura degli aghi (in tal caso, teriflunomide, TRF, o dimetilfumarato, DMF) o la necessità di monitoraggio (in tal caso, GA); in caso, invece, di presenza di segni prognostici sfavorevoli, ci si può orientare verso la scelta degli anticorpi monoclonali o dei farmaci orali ad elevata efficacia (fingolimod, FNG, o cladribina, CLA).

Un altro elemento importante è scegliere un approccio di *escalation*, nel quale i farmaci più sicuri sono usati inizialmente e quelli a più alta efficacia solo in caso di fallimento terapeutico dei primi, o un approccio di induzione (*induction*), dove invece si prediligono farmaci in grado di indurre dei cambiamenti del sistema immunitario a lungo termine quali CLA o alemtuzumab (ALM). In tale

scelta, sarà molto importante conoscere l'esito di uno studio, chiamato TREAT-MS (*TRaditional versus Early Aggressive Therapy for Multiple Sclerosi*) (<http://braininjuryoutcomes.com/studies/treat-ms>), finanziato dal *Patient-Centered Outcomes Research Institute* (PCORI), che vuole comprendere se siano più efficaci e sicuri nel lungo termine trattamenti precoci a bassa efficacia o ad elevata efficacia⁽¹³⁾. In questo studio, i soggetti con SM saranno divisi in 2 gruppi, ad alto e basso rischio, in relazione ai fattori di rischio per disabilità a lungo termine. All'interno di ciascun gruppo, i soggetti saranno randomizzati 1:1 ad una terapia a più elevata efficacia (ad esempio, farmaci infusionali) verso una terapia tradizionale di prima linea (farmaci iniettivi ed orali).

Viene confermata, invece, e supportata dalle recenti linee-guida sviluppate in America ed Europa^(14,15),

l'importanza di iniziare una terapia il più precocemente possibile. Come già detto, il modello di scelta di un farmaco viene sempre più condiviso con la persona affetta dalla patologia. Ci sono preferenze espresse dal paziente: ad esempio, in un recente studio le persone con SM hanno ritenuto che la frequenza di dosaggio e l'efficacia terapeutica nel rallentare la progressione di disabilità siano i due elementi più importanti nella scelta di un farmaco⁽¹⁶⁾.

Le comorbidity sono altrettanto importanti nella scelta di un farmaco: IFN può peggiorare un quadro depressivo ed indurre patologie autoimmuni tiroidee, come anche ALM, mentre nei soggetti con comorbidity vascolari, sia FNG che TRF sono controindicati perché in grado di aumentare la pressione arteriosa. Anche i fattori di rischio ambientali possono influenzare la scelta della terapia: alcuni studi⁽¹⁷⁾



Figura 1. Fattori predittivi di una prognosi sfavorevole nella sclerosi multipla. Sono elencati i fattori demografici, ambientali e clinici, le osservazioni all'imaging di RM e i biomarcatori associati a una prognosi sfavorevole nella SM.

hanno evidenziato che il fumo di sigaretta determina una maggiore probabilità di sviluppare anticorpi neutralizzanti contro IFN e natalizumab (NTZ).

Un altro elemento di estremo rilievo è l'età in cui interrompere il farmaco, in considerazione del fatto che il profilo rischio/beneficio si sposta verso un maggiore rischio con l'età in ragione dell'aumento di rischio di eventi avversi quali le infezioni e della riduzione degli eventi

infiammatori. È in corso uno studio (DISCOMS, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03073603>) per determinare le conseguenze dell'interruzione di un farmaco in soggetti con forma SM-RR con età superiore a 55 anni che non abbiano avuto nuove ricadute nè nuove lesioni alla RMN nei 5 anni precedenti in corso di terapia.

Nella scelta del farmaco è importante discutere il profilo di rischio di ciascun farmaco, spiegando in

dettaglio l'eventualità di avere eventi avversi severi. Anche l'aspetto di passaggio da un farmaco ad un altro deve essere gestito in maniera accurata in considerazione del rischio di eventi avversi e, al tempo stesso, della possibilità di una riattivazione dell'attività infiammatoria che è tipica nei passaggi da farmaci ad alta efficacia a quelli a bassa efficacia (ad esempio, da NTZ verso altra terapia). Nella figura 2 è suggerito un algoritmo di scelta terapeutica ⁽¹⁾.

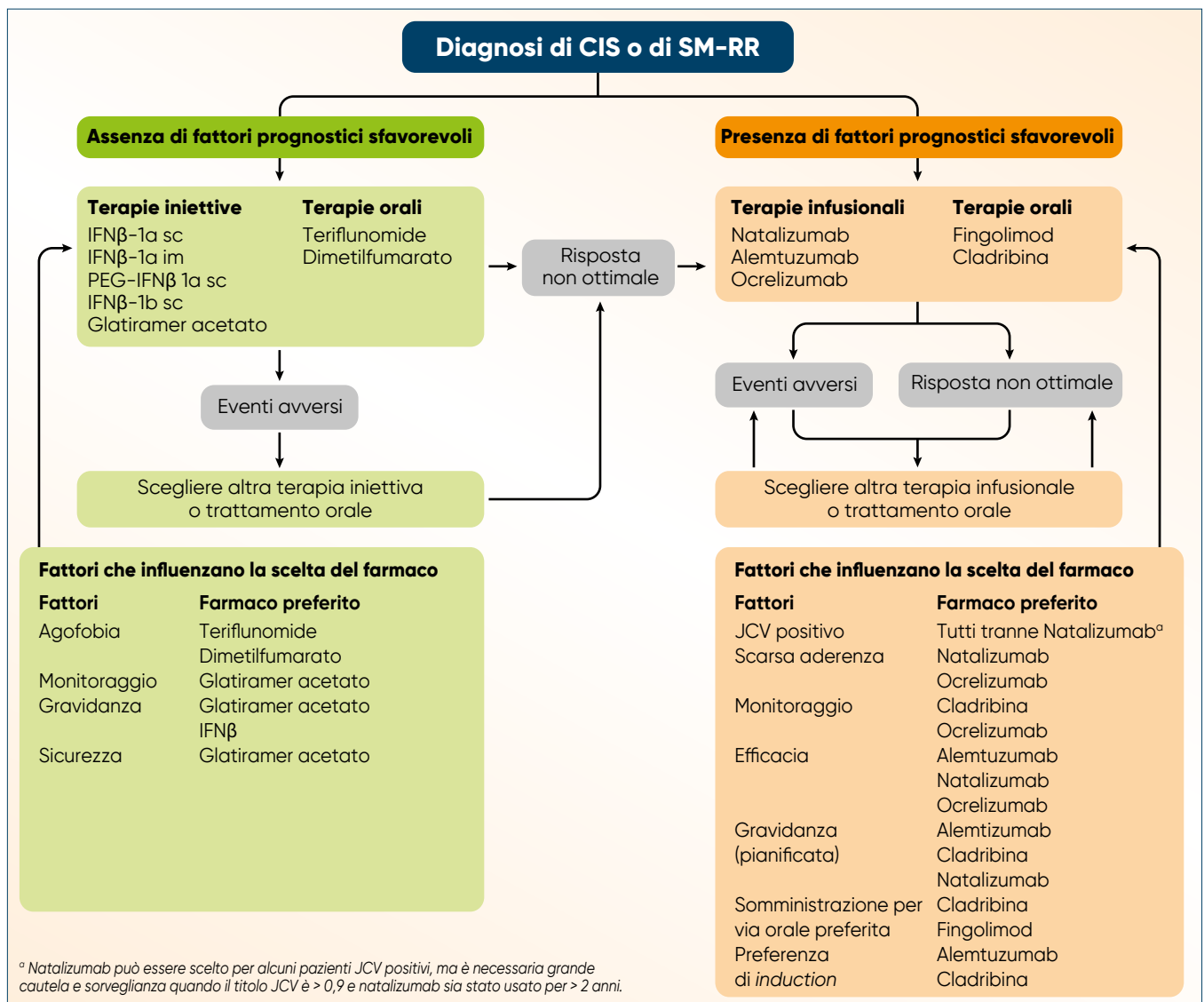


Figura 2. Algoritmo di trattamento per la terapia personalizzata della SM-RR. Questo algoritmo può essere utilizzato per l'assistenza ai pazienti con CIS o SM-RR. I pazienti vengono valutati subito dopo la diagnosi in relazione ai fattori prognostici di base, quindi vengono presi in considerazione i fattori per personalizzare la terapia per la scelta di un farmaco specifico. In caso di eventi avversi o di risposta non ottimale al farmaco selezionato, i pazienti devono essere indirizzati a un altro farmaco DMT. I fattori elencati per la personalizzazione della terapia sono di carattere dimostrativo e ne potrebbero essere inseriti altri. Tali algoritmi devono ancora essere convalidati in relazione a parametri di outcome di lungo termine.

Monitoraggio della risposta alla terapia

Il terzo elemento nell'applicazione della medicina di precisione nella gestione del paziente con SM è il monitoraggio della risposta alla terapia e la scelta delle misure di *outcomes* da usare. Ci sono, infatti, misure tradizionali quali la frequenza di ricadute, che viene aggiustata per il *follow-up* ed annualizzata (tasso annualizzato di ricadute – *Annualized Relapse Rate*, ARR) ed il numero di nuove lesioni in T2 e di lesioni in T1 captanti gadolinio (Gd+) alla RMN. Un elevato ARR e lo sviluppo di nuove lesioni in T2 e captanti gadolinio si associa ad un più elevato rischio di disabilità in pazienti SM trattati con IFN⁽¹⁸⁾.

Più recentemente, si è cercato di sviluppare misure composite che racchiudessero diversi parametri in un unico *outcome*.

La prima misura composita è stata il RIO *score*, calcolato dopo 1 anno di terapia e determinato dalla somma della comparsa di nuove ricadute (1 punto), della progressione di disabilità (1 punto) e dello sviluppo di almeno 3 nuove lesioni alla RMN (1 punto) nel rischio di progressione di disabilità confermata a 3 mesi ai 3 anni di *follow-up* in una coorte di pazienti in terapia con IFN⁽¹⁹⁾.

Il RIO *score* è stato poi modificato sulla base dei dati del *trial* PRISMS: 1 punto in caso di sviluppo di alme-

no 5 nuove lesioni alla RMN e fino a 2 punti in caso di ricadute cliniche al termine di 1 anno di terapia con IFN.

Soggetti con un punteggio di 2 o 3 dopo 1 anno di IFN avevano un rischio di 4.6 volte superiore di avere una progressione di disabilità a 3 anni⁽²⁰⁾. La validità del RIO *score* sulla progressione di disabilità è stata confermata anche in periodi di *follow-up* più lunghi fino a 12 anni in pazienti in terapia con IFN⁽²¹⁾. Un altro *score* composito è il NEDA-3 (*No Evidence of Disease Activity*), ovvero una assenza di ricadute cliniche, di nuove lesioni in T2 o T1 Gd+ e di progressione di disabilità sostenuta nel tempo. Si è anche formulata la possibilità di introdurre un NEDA-4, aggiungendo anche l'assenza di atrofia cerebrale, definita come la perdita di meno dello 0.4% all'anno del volume cerebrale. L'utilizzo del NEDA come misura predittiva di progressione di disabilità deve essere ancora validato, anche se uno studio *real-world*, CLIMB, ha mostrato che il punteggio NEDA a 2 anni aveva un elevato potere predittivo positivo (78.3%) sulla mancanza di progressione di disabilità a 7 anni⁽²²⁾.

In generale, una misura di *outcome* composita ideale per un monitoraggio a breve termine e per permettere uno *shift* terapeutico dovrebbe essere facilmente accessibile in un

set clinico, avere una buona riproducibilità fra esaminatori ed un elevato potere predittivo positivo sulla disabilità a medio e lungo termine. Sicuramente ci sono interessanti dati sul possibile uso di biomarcatori quali i livelli di neurofilamenti nel siero (non è praticabile una ripetizione di dosaggio dell'NfL nel liquor dei soggetti affetti) e la quantificazione dell'atrofia a livello della retina misurato con l'OCT nella misurazione della risposta alla terapia nel lungo termine. A tale riguardo, l'analisi di 589 soggetti arruolati in 3 studi di fase 3 ha mostrato che i livelli nel siero di NfL erano associati non solo alla severità e progressione di malattia, ma anche al rischio di sospensione della terapia⁽²³⁾.

In conclusione, in uno scenario di costante incremento di scelta farmacologica e di eterogeneità di prognosi di malattia, il passaggio da una medicina che preveda una terapia uguale per tutti ad algoritmi terapeutici che tengano conto delle caratteristiche di ciascun individuo sarà necessario. In tale fase di transizione sarà importante acquisire dati più solidi sulla validità dei fattori prognostici, sulla validità delle misure di *outcome* e sui possibili biomarcatori da utilizzare, ritenendo il livello dei neurofilamenti nel siero, i parametri di RMN e l'OCT come biomarcatori particolarmente promettenti ■

Bibliografia

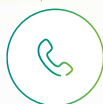
1. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(5):287-300.
2. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-5.
3. Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(2):193-203.
4. Kowalec K, McKay KA, Patten SB, et al; CIHR Team in Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). Comorbidity increases the risk of relapse in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2017;89(24):2455-61.
5. Zhang T, Tremlett H, Zhu F, et al; CIHR Team in the Epidemiology and Impact of Comorbidity on Multiple Sclerosis (ECoMS). Effects of physical comorbidities on disability progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(5):e419-e427.

6. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010;133(Pt 7):1914-29.
7. Jokubaitis VG, Spelman T, Kalincik T, et al; MSBase Study Group. Predictors of long-term disability accrual in relapse-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2016;80(1):89-100.
8. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008;131(Pt 3):808-17.
9. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002;346(3):158-64.
10. Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(Pt 7):1863-74.
11. Yaldizli, Ö. Value of serum neurofilament light chain levels as a biomarker of suboptimal treatment response in MS clinical practice. *ECTRIMS Online Library*. 10/12/18; 232015; 262.
12. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al; IMSVISUAL consortium. 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.
13. Patient-Centered Outcomes Research Institute. Examining whether early aggressive therapy can prevent or delay disability in people with multiple sclerosis: the TREAT-MS Study.
14. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
15. Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):789-800.
16. Poulos C, Kinter E, Yang JC, et al. A discrete-choice experiment to determine patient preferences for injectable multiple sclerosis treatments in Germany. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(2):95-104.
17. Hedström AK, Alfredsson L, Lundkvist Ryner M, et al. Smokers run increased risk of developing anti-natalizumab antibodies. *Mult Scler*. 2014;20(8):1081-5.
18. Bermel RA, You X, Foulds P, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β. *Ann Neurol*. 2013;73(1):95-103.
19. Río J, Rovira A, Tintoré M, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-β in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2008;14(4):479-84.
20. Sormani MP, Río J, Tintoré M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013;19(5):605-12.
21. Río J, Rovira À, Tintoré M, et al. Disability progression markers over 6-12 years in interferon-β-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*. 2018;24(3):322-30.
22. Rotstein DL, Healy BC, Malik MT, et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015;72(2):152-8.
23. Kuhle J, Kropshofer H, Haering DA, et al. Blood neurofilament light chain as a biomarker of MS disease activity and treatment response. *Neurology*. 2019;92(10):e1007-e1015.



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.



Dieta ed interventi nutrizionali nella sclerosi multipla

Roberto Marziolo

Centro Sclerosi Multipla, UOC Neurologia, Azienda Ospedaliera di III Livello per l'Emergenza "Cannizzaro", Catania

La sclerosi multipla (SM) è una malattia demielinizzante cronica del sistema nervoso centrale, caratterizzata da un coinvolgimento neurologico multifocale con diffusione temporale delle lesioni ed associata perdita assonale ⁽¹⁾. L'evoluzione della patologia avviene con un decorso a ricadute e remissioni o con un decorso progressivo primario, con manifestazioni cliniche variabili in base alla localizzazione. Nei Paesi occidentali, è la prima causa di handicap acquisito del soggetto giovane. La diagnosi viene effettuata nel 70% dei casi tra i 20 e 40 anni e la malattia colpisce, con un rapporto 3:1, le donne. La prevalenza, che varia a seconda del Paese (da 2 a 173 per 100.000 abitanti), risulta più frequente nei Paesi nordici, ed è stimata in 50/100.000 abitanti nell'Europa occidentale. Colpisce circa 2,3 milioni di persone in tutto il mondo, 400.000 persone in Europa e circa 70.000 in Italia.

L'eziologia è multifattoriale. Viene ammesso che la patogenesi della SM sia caratterizzata dall'influenza

dell'ambiente, da una suscettibilità genetica ed epigenetica. Il rischio di sviluppare la SM, quindi, sembra essere correlato al luogo e allo stile di vita, ovvero alla probabile influenza di determinati fattori ambientali e nutrizionali. Da sempre, è noto che un'alimentazione corretta ed equilibrata è fondamentale per mantenere un buono stato di salute. Essa deve essere finalizzata ad assicurare un apporto abituale di energia adeguata a quello che è il reale fabbisogno energetico dell'individuo sulla base di sesso, età, peso corporeo ed attività fisica svolta. Deve essere il più possibile bilanciata (ad esempio, rappresentata dal 55-60% da carboidrati, dal 15% da proteine e dal 20-25% da lipidi). Tra i carboidrati, buona parte (45-50%) dovrebbe essere rappresentata da carboidrati complessi (amidi); le fonti di proteine animali dovrebbero essere varie, da latte e derivati, a uova, pesce, carni bianche e rosse; tra i lipidi, è utile che almeno il 50% sia rappresentato da alimenti di origine vegetale (come, ad

esempio, olio extravergine di oliva). Sugli aspetti della malattia, l'effetto migratorio svolge un ruolo importante: emigrare da una zona a forte incidenza verso un'area ad incidenza inferiore prima dei 15 anni riduce il rischio, mentre questa migrazione ad un'età più avanzata non ha alcuna influenza ⁽²⁾. Pertanto, i fattori nutrizionali ambientali in giovane età, che variano in base al luogo ed allo stile di vita, potrebbero intervenire nella genesi della malattia. Potrebbero essere coinvolti, in tal senso, diversi fattori quali un peso corporeo elevato, un basso valore ematico di vitamina D (in relazione alla minore esposizione solare o ad una mancata assunzione alimentare), un'alimentazione molto ricca o sbilanciata, il sovrappeso e la sedentarietà. Per quanto riguarda lo stato nutrizionale durante l'adolescenza e nei giovani adulti, uno studio caso-controllo svedese suggerisce un'associazione positiva e significativa tra elevazione di indice di massa corporea (BMI, *Body Mass Index*) a 20 anni e

il rischio di sviluppare la SM⁽³⁾. Tali dati sono stati confermati da un ampio studio di coorte nordamericano. Per pazienti con un indice di massa corporea > 30 il rischio risulta elevato. L'eccesso di tessuto adiposo, infatti, può avere un impatto negativo sul metabolismo della vitamina D e, conseguentemente, indurre una bassa biodisponibilità, con livelli ematici inferiori di tale vitamina negli obesi rispetto agli individui sani⁽⁴⁾. Pertanto, l'obesità del giovane adulto risulta essere un fattore di rischio per lo sviluppo della SM e la prevenzione dell'eccesso ponderale nell'infanzia potrebbe contribuire a ridurre il rischio. Sono stati inoltre studiati i principali componenti della dieta, sia sotto forma di particolari schemi dietetici, sia come tipo di grassi da assumere, ponendo particolare enfasi sull'assunzione di acidi grassi polinsaturi (PUFA), vitamina D ed altre vitamine⁽⁵⁾. Studi epidemiologici hanno suggerito un'associazione tra l'incidenza della SM e l'assunzione di grassi saturi di origine animale. Nel 1950 Roy Swank, della *Mc Gill University*, fu il primo ricercatore a suggerire un collegamento positivo tra SM e consumo elevato di grassi saturi⁽⁶⁾. Secondo lo studio, la quantità di grassi saturi consumati durante la II Guerra Mondiale era stato più basso nei Paesi del nord, ovvero Norvegia, Danimarca, Svezia, Svizzera, Olanda, Belgio e Inghilterra e di conseguenza tali Paesi mostravano una minore incidenza di SM.

In studi successivi, che presero in considerazione la sola Norvegia, distinguendo le zone rurali da quelle costiere, egli notò che i Paesi con più alta assunzione di grassi polinsaturi e inferiore in grassi saturi, come le zone costiere della Norvegia, ave-

vano avuto un'incidenza più bassa di SM⁽⁷⁾. Partendo da tali intuizioni, Swank seguì, per circa 35 anni, 150 pazienti che avevano mantenuto una dieta a basso consumo di grassi. Tra questi, quelli che avevano assunto grassi con una quota < 20 grammi/die avevano sofferto di un peggioramento clinico di modesta entità, mentre in quelli che avevano utilizzato una quota > 20 grammi/die, c'era stato, negli anni, lo sviluppo di una maggiore disabilità e mortalità associata alla malattia⁽⁸⁾.

Gli acidi grassi si dividono, a seconda della presenza o meno di doppi legami nella loro catena carboniosa, in saturi, come l'acido butirrico, miristico, palmitico o stearico (presenti nella carne e nei derivati del latte, la cui introduzione con la dieta non dovrebbe superare il 10% delle calorie totali) e in acidi grassi monoinsaturi e polinsaturi. Altri tipi di grassi, molto scadenti dal punto di vista nutrizionale, sono quelli trans-saturi, di cui sono ricchi i prodotti alimentari industriali. Inoltre, con il nome di omega-3 ed omega-6 si indicano alcuni acidi grassi insaturi a lunga catena. Alcuni di essi sono chiamati acidi grassi essenziali perché non vengono sintetizzati dall'organismo e devono essere assunti esclusivamente con gli alimenti. Essi sono l'acido linoleico e l'acido linolenico. Gli omega-3 si trovano nel pesce, soprattutto salmone e sgombro, mentre gli omega-6 sono presenti nell'olio di oliva. Questi ultimi rappresentano la quota predominante dei PUFA (*polyunsaturated fatty acid*) introdotti con la dieta nei Paesi occidentali, con un rapporto omega-6/omega-3 pari a 13:8. L'assunzione di acidi grassi polinsaturi con la dieta rappresenta un argomento di grande interesse e so-

no stati identificati diversi percorsi fisiopatologici, sia per gli omega-3, sia per gli omega-6, sulla base delle loro proprietà immunoregolarie, anti-infiammatorie e anticoagulanti e sul loro ruolo nel sistema nervoso centrale come componenti della membrana mielinica⁽⁹⁾. In uno studio, un maggiore consumo di n-3 acidi grassi polinsaturi proveniente da diete ricche di pesce provocava una riduzione del rischio della diagnosi clinica di SM⁽¹⁰⁾. Purtroppo, però, questo ed altri studi sono numericamente limitati per stabilire un effetto diretto della supplementazione in acidi grassi polinsaturi sul rischio di sviluppare SM e altre malattie demielinizzanti.

Nei pazienti con SM ci sono diversi studi che hanno testato l'efficacia di integrare i grassi n-3 e n-6 sull'attività di malattia valutata con la risonanza magnetica, sui tassi di ricaduta e di progressione della disabilità. I risultati della maggior parte degli studi sono stati neutrali per quanto riguarda l'effetto di questi acidi grassi sui parametri di *outcome* primario e la qualità degli studi positivi è bassa, tanto da non consentire di trarre conclusioni definitive⁽¹¹⁾. I risultati negativi ottenuti da questi studi, tuttavia, non escludono che l'integrazione di PUFA nella dieta della popolazione generale possa svolgere una certa efficacia preventiva nel determinare della malattia⁽¹²⁾.

La vitamina D esercita molti effetti immunomodulatori, aumenta la proliferazione linfocitaria e riduce la produzione di citochine pro-infiammatorie. L'ipotesi che la sclerosi multipla sia associata ad una bassa esposizione alla luce solare e a successivi bassi livelli di vitamina D3 è stata avvalorata dai dati di prevalenza nelle diverse regioni geografiche.

Tale ipotesi viene fornita da studi epidemiologici che hanno suggerito un legame tra luce solare, vitamina D3 e SM. Più specificamente, in uno studio su 187.563 donne negli Stati Uniti, il rischio maggiore di ammalarsi era direttamente correlato ad un diminuito apporto di vitamina D assunta con integratori alimentari; tale dato è stato anche avvalorato dal fatto che le donne che assumevano la vitamina D soltanto con il cibo non raggiungevano lo stesso grado di protezione dalla malattia⁽¹³⁾. Questa associazione è stata ulteriormente confermata in uno studio caso-controllo con 148 casi e 296 controlli in cui le concentrazioni plasmatiche di 25-idrossivitamina D3 sono state inversamente associate con il rischio di sviluppare la sclerosi multipla, soprattutto se i livelli erano stati bassi prima dell'età di 20 anni.

Ascherio *et al.*⁽¹⁴⁾ hanno dimostrato, in un grande studio multicentrico, randomizzato e progettato per valutare l'impatto del trattamento precoce *versus* quello ritardato con IFN β -1b in pazienti dopo un primo evento suggestivo di SM, che livelli più alti di 25-vitamina D3 predicono una ridotta attività di malattia (in termini di ricadute e disabilità) e comportano, a 24 mesi, una più lenta velocità di progressione. Sfortunatamente, però, gli studi che valutano l'effetto della vitamina D si prestano a molte fonti di *bias* (ad esempio,

bias di selezione dato dalla dieta o dall'esposizione del sole, tipo di pelle o fattori genetici). Tra i fattori ambientali nutrizionali potenzialmente coinvolti nello sviluppo della SM, il consumo di latte era già stato menzionato in un rapporto del 1976. Questo rapporto aveva evidenziato la chiara correlazione tra produzione, consumo globale di latte e incidenza della malattia. Allo stesso modo, Malosse *et al.* nel 1992⁽¹⁵⁾ avevano preso in considerazione questo legame in un sondaggio condotto in 27 Paesi su 29 popolazioni diverse, evidenziando una correlazione positiva tra consumo elevato di latte in forma liquida e prevalenza di SM. Questa connessione era più bassa, ma significativa, per il consumo di crema e burro, ma non significativa per il formaggio. Queste indagini di prevalenza hanno quindi suggerito l'imputabilità del consumo di latte in forma liquida all'inizio della malattia, ma questo legame resta da dimostrare con studi epidemiologici prospettici.

Diversi studi si sono inoltre concentrati sul ruolo di consumo di alcool e caffè nello sviluppo della SM, ma nessuno di questi è riuscito ad evidenziare un rapporto sul loro uso o abuso riguardo lo sviluppo, la gravità di malattia e l'intensità delle ricadute. Alcuni Autori hanno fatto riferimento alla probabile responsabilità di carenze vitaminiche nello

sviluppo della SM. Secondo tali studi, il consumo di vitamine antiossidanti potrebbe ridurre il rischio di SM, diminuendo le lesioni neurologiche indotte da radicali liberi. Allo stesso modo, l'integrazione con vitamina B12 nella dieta potrebbe essere protettiva a causa del noto rischio di compromissione neuronale in caso di carenza, come avviene nella degenerazione combinata del midollo spinale. Nel *Nurses Health Study*, valutando 214 casi di SM conclamata associata al consumo di carotenoidi, vitamina C e vitamina E, non è stata trovata alcuna associazione tra il consumo di vitamine antiossidanti presenti in una dieta normale e quella data da un'integrazione di esse nella dieta con il rischio di sviluppare la malattia.

Di recente, è stato valutato il potenziale ruolo della biotina nella SM. La biotina è presente sia nel regno animale, sia in quello vegetale. Si trova anche nel latte umano e di mucca, nei latticini, nel tuorlo dell'uovo e nei frutti di mare. La biotina è presente soprattutto nei vegetali, legata in maniera energica alle proteine, per cui la sua biodisponibilità è più bassa. È prodotta in elevate quantità anche dai batteri intestinali. Uno studio pilota in aperto, non controllato, su 25 pazienti in cui è stata somministrata biotina ad alte dosi (tra 100 e 600 mg/die) ha mostrato risultati promettenti⁽¹⁶⁾.



In uno studio di *follow-up*, 154 persone con forme primarie o secondariamente progressive di malattia sono state randomizzate con placebo e con biotina 100 mg per via orale tre volte/die. I pazienti ai quali era stato somministrato il farmaco attivo avevano più probabilità sia di avere una riduzione dell'EDSS, sia dei tempi di percorrenza al test per la deambulazione dei 25 piedi (*Timed 25 Foot Walk*, T25FW).

Questa riduzione è risultata stabile sopra 24 mesi per i partecipanti che hanno continuato a prendere dosi elevate biotina. Inoltre, nella valutazione globale dei pazienti, il cambiamento del loro *status* di malattia era migliore nei pazienti del gruppo della biotina ⁽¹⁷⁾.

In conclusione, non esistono ancora validi consensi e linee guida su quali tipi di alimenti e di integra-

tori possano migliorare specificamente l'attività della malattia per i pazienti SM. Pertanto, nella pratica clinica, è difficile consigliare cosa mangiare. Dal momento che le comorbidità vascolari incrementano nei pazienti sia il rischio di morte, sia il peggioramento della disabilità, in assenza di specifiche linee guida dietologiche, seguire la dieta mediterranea sembra essere la strategia più consona per prevenire o ridurre l'onere di questi disturbi. Mentre un basso contenuto di grassi con la dieta e una dieta a base di pesce hanno anche mostrato qualche dato promettente, le limitazioni nella progettazione e conduzione degli studi non permettono di acquisire risultati conclusivi.

Per quanto riguarda gli integratori alimentari, la biotina e, forse, i PUFA sembrano mostrare dati più

promettenti. Tuttavia, bisogna fare attenzione nell'uso di dosi elevate di biotina perché si corre il rischio di mascherare malattie della tiroide o d'interferire anche con i risultati di alcuni esami ematologici, quali quelli per determinare i valori di vitamina D e della troponina. Una dieta ricca in PUFA o in altri micronutrienti è anche una dieta più sana in generale. Il ruolo dell'integrazione PUFA è in qualche modo più complicato. Gli studi randomizzati sembrano suggerire che i pazienti che consumano di più i PUFA tendono ad avere un'attività di malattia meno grave. Tuttavia, ancora molto resta da fare. In attesa di dati più robusti, appare molto ragionevole per i pazienti consumare cibi che hanno dimostrato di ridurre il rischio di sviluppare comorbidità associate alla malattia ■

Bibliografia

- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;122:552-68.
- McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in immigrants to Australia from United Kingdom and Ireland: a reassessment. I. Risk of MS by age at immigration. *J Neurol.* 2011;258(6):1140-9.
- Hedström AK, Olsson T, Alfredsson L. High body mass index before age 20 is associated with increased risk for multiple sclerosis in both men and women. *Mult Scler.* 2012;18(9):1334-6.
- Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1196-9.
- Habek M, Hojsak I, Brinar VV. Nutrition in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2010;112(7):616-20.
- Swank RL. Multiple sclerosis; a correlation of its incidence with dietary fat. *Am J Med Sci.* 1950;220(4):421-30.
- Swank RL, Lerstad O, Strøm A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med.* 1952;246(19):722-8.
- Swank RL, Grimmsaard A. Multiple sclerosis: the lipid relationship. *Am J Clin Nutr.* 1988;48(6):1387-93.
- Ruxton CH, Calder PC, Reed SC, Simpson MJ. The impact of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids on human health. *Nutr Res Rev.* 2005;18(1):113-29.
- Hoare S, Lithander F, van der Mei I, et al; Ausimmune Investigator Group. Higher intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids is associated with a decreased risk of a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination: results from the Ausimmune Study. *Mult Scler.* 2016;22(7):884-92.
- Schmitz K, Barthelmes J, Stolz L, et al. "Disease modifying nutraceuticals" for multiple sclerosis. *Pharmacol Ther.* 2015; 148:85-113.
- Pozuelo-Moyano B, Benito-León J. [Diet and multiple sclerosis]. *Rev Neurol.* 2014;58(10):455-64.
- Munger KL, Ascherio A. Prevention and treatment of MS: studying the effects of vitamin D. *Mult Scler.* 2011;17(12):1405-11.
- Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71(3):306-14.
- Malosse D, Perron H, Sasco A, Seigneurin JM. Correlation between milk and dairy product consumption and multiple sclerosis prevalence: a worldwide study. *Neuroepidemiology.* 1992;11(4-6): 304-12.
- Sedel F, Papeix C, Bellanger A, et al. High doses of biotin in chronic progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(2):159-69.
- Tourbah A, Lebrun-Frenay C, Edan G, et al; MS-SPI study group. MD1003 (high-dose biotin) for the treatment of progressive multiple sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Mult Scler.* 2016;22(13):1719-31.

SICRET Syndrome

Francesco Sica

Centro Sclerosi Multipla, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo
Neuromed, Pozzilli (IS)

Introduzione

La sindrome di Susac o SICRET Syndrome (*Small Infarctions of Cochlear, Retinal and Encephalic Tissue*) è stata identificata per la prima volta da Susac nel 1979 che descrisse due casi di vasculopatia cerebrale e retinica, in due giovani donne, responsive a terapia corticosteroidea ⁽¹⁾. Individuò una triade clinica caratteristica:

- Encefalopatia subacuta
- Occlusione delle arterie retiniche
- Ischemia cocleare.

È considerata un'endotelopatia immunomediata che interessa il sistema nervoso centrale, la coclea e la retina. La terapia con immunosoppressori è il trattamento d'elezione ⁽²⁾. È una patologia rara: sono stati descritti circa 300 casi in tutto il mondo e la triade completa si manifesta solo nel 13 % dei pazienti ⁽³⁾.

Tipica delle giovani donne (20-40 anni), si manifesta con cefalea severa, disturbi comportamentali, progressivo declino cognitivo, ipoacusia e ipovisus. I segni neurologici focali sono associati a lesioni cerebrali della

sostanza bianca profonda e del corpo calloso visibili chiaramente in risonanza magnetica (RM). La Sclerosi multipla (SM) è, perciò, considerata la principale imputata nella diagnosi differenziale ⁽¹⁾. Spesso, infatti, le due patologie vengono confuse, soprattutto quando la triade clinica non è completa. Inoltre, trattamenti farmacologici utilizzati per la SM possono riesacerbare i sintomi della sindrome di Susac ⁽⁴⁾.

I nuovi criteri diagnostici sono stati proposti da Kleffner *et al.* nel 2016 ⁽⁵⁾. I pazienti che rientrano in tutti i criteri clinici e strumentali ricevono una diagnosi di "Susac definita", mentre per quei casi in cui la triade risulta incompleta si parla di "Susac probabile".

Coinvolgimento encefalico

- Deficit cognitivi e/o disturbi comportamentali e/o sintomi neurologici focali e/o cefalea di nuova insorgenza
- Riscontro di lesioni tipiche in RM iperintense in T2, multifocali, circolari e localizzate anche nel cor-

po calloso, con aspetto definito *snowball* (a palla di neve)

Coinvolgimento retinico

- Evidenza di ischemia retinica all'esame del fondo dell'occhio o mediante fluorangiografia o mediante SD-OCT

Coinvolgimento vestibolo-cocleare

- Caratteristiche cliniche: acufeni e/o ipoacusia e/o vertigini di nuova insorgenza
- Caratteristiche strumentali: ipoacusia documentata mediante audiometria e vertigini supportate da indagini strumentali

Caso clinico

Paziente di 56 anni, diplomata e casalinga; in anamnesi fisiologica e patologica remota nulla di rilevante. Da circa 3 anni progressivo impaccio motorio agli arti di sinistra. Su consiglio del neurologo eseguiva RM encefalo con mdc, che mostrava un quadro di leucoencefalopatia (GD negativa) con assottigliamento del corpo calloso.

All'esame neurologico venivano

obiettivati: deambulazione autonoma, andatura atasso-spastica. Difficoltà nella marcia in *tandem* e impossibile la prova dei saltelli.

No *deficit* alle prove anti-gravitriche ai 4 arti, ipostenia alla controresistenza agli arti superiore distalmente e inferiore prossimalmente di sinistra di grado lieve. Ipertono spastico lieve all'arto inferiore di sinistra. ROT vivaci e asimmetrici per sx > dx. Babinski positivo bilateralmente, per il resto nella norma.

Durante il ricovero, la paziente è stata sottoposta ad esami ematochimici che avevano documentato solo un lieve aumento della VES. Dosaggi vitaminici: nella norma. *Screening* trombotico, autoimmunitario: negativi. TC *total body*: nella norma. Esame citomorfochimico del liquor: nella norma, bande oligoclonali assenti nel siero e nel liquor. Potenziali evocati visivi, uditivi ed elettroencefalogramma/elettromiografia ai 4 arti: nella norma. EEG *standard* nella norma. PET cerebrale con FDG: lieve ipometabolismo in sede fronto-temporale sinistra.

La RM midollo con mdc documentava solo ernia discale C5-C6 poste-

riore paramediana sinistra e corda midollare nella norma.

I test neuropsicologici mostravano una moderata compromissione (MMSE 22/30); Deficitarie: la rievocazione di materiale uditivo verbale semplice e semanticamente strutturato, la memoria visuo-spaziale, le abilità attentive, le abilità di ragionamento, le funzioni frontali di esecuzione, organizzazione e pianificazione motoria.

Diagnosi di dimissione del primo ricovero: deterioramento cognitivo e paraparesi spastica associati a leucoencefalopatia in osservazione.

A distanza di circa un anno comparivano in maniera acuta: rallentamento ideomotorio, instabilità posturale, grave aprassia ideomotoria, cefalea olocranica e ipoacusia.

Veniva nuovamente ricoverata e sottoposta a RM encefalo e midollo con mdc in urgenza che mostravano: severo incremento del grado e dell'estensione dell'iperintensità, nelle sequenze T2 FLAIR, in sede sovra- e sottotentoriale con distribuzione cortico-sottocorticale biemisferica (Fig.1). Dopo somministrazione di mdc si documentava quadro di dif-

fuso, puntiforme, *enhancement* con distribuzione miliare. Quadro RM midollare e angio-RM intracranica: nella norma. Lesame citomorfochimico del liquor mostrava iperproteorachia 246 mg/dl (max 45) globuli bianchi 21 (<5/mcl), bande oligoclonali assenti nel siero e nel liquor, esami infettivologico e citologico nella norma.

EEG: anomalie lente ed epilettiformi subcontinue in ambito medio anteriore bilateralmente con prevalenza destra. BAEPS, TC *total body*, visita oculistica, *screening* infettivologico ed autoimmunitario completi nella norma.

Dopo ciclo di metilprednisolone 1g endovena per 5 giorni, e a seguire prednisone 25 mg 1 cpr/die, il controllo di EEG *standard* (dopo una settimana) mostrava un netto miglioramento per riduzione nella frequenza e nella distribuzione delle anomalie epilettiformi; anche la risonanza magnetica (a distanza di circa 1 mese) mostrava netta riduzione dell'*enhancement* post-contrastografico e del numero delle lesioni precedentemente descritte (Fig. 2). Diagnosi di dimissione: probabile sindrome di Susac.

Nei mesi successivi il prednisone veniva gradualmente ridotto fino a completa sospensione e la paziente sottoposta, inoltre, a somministrazione di azatioprina 50 mg solo per breve periodo, a causa di un importante rialzo degli indici di danno epatico.

Si decideva, pertanto, di iniziare terapia con rituximab 1g endovena, ripetuto anche a distanza di 15 giorni e a 6 mesi, al medesimo dosaggio. Nell'anno successivo alla terapia con anticorpi anti-CD20, abbiamo assistito ad ulteriore miglioramento del quadro clinico-radiologico.

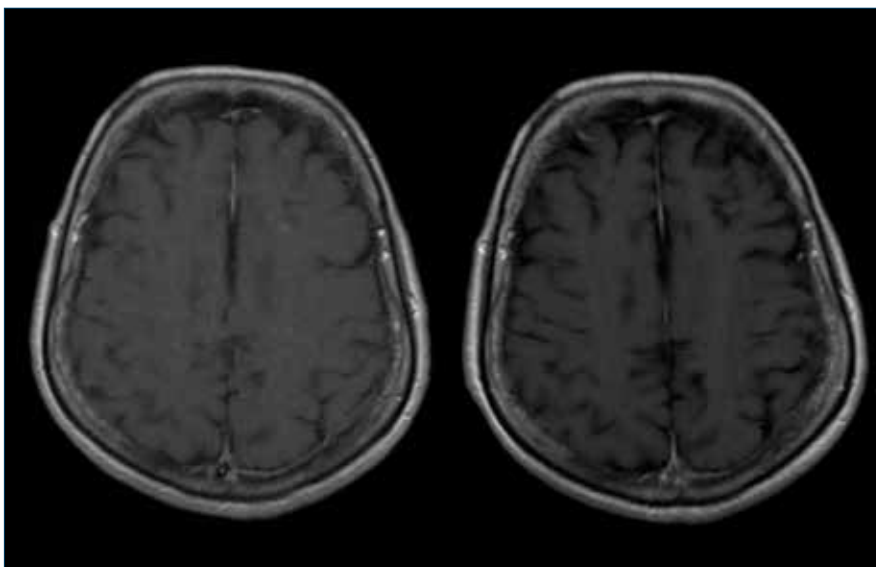


Figura 1. RM encefalo: sequenze T1 post-MDC, pre- e post-metilprednisolone.

Discussione

Durante il primo ricovero non è stato possibile giungere ad una diagnosi conclusiva. Nonostante l'esordio e la progressione ci orientassero verso una forma di sclerosi multipla progressiva, sia i dati di laboratorio (bande oligoclonali assenti), sia quelli strumentali (potenziali evocati visivi e midollo nella norma) non confermavano questo sospetto.

La riacutizzazione, a distanza di un anno, manifestatasi con cefalea, severa ipoacusia acuta bilaterale e brusco calo delle funzioni cognitive, associati a lesioni tipiche del corpo calloso, ha permesso di porre la diagnosi di probabile sindrome di Susac. Non è stata possibile una diagnosi di Susac definitiva, a causa del mancato coinvolgimento retinico.

Dopo aver considerato ipotesi diagnostiche quali patologie tumorali, infettive, autoimmunitarie e paraneoplastiche, l'unica diagnosi differenziale restava la sclerosi multipla, a sua volta esclusa per diverse ragioni. Dal punto di vista radiologico sono state documentate lesioni a livello centrale del corpo calloso, le *snowball*, tipiche della Susac (Fig.3), a differenza della SM dove le lesioni sono periferiche⁽⁶⁾, che ci hanno permesso di escludere quadri di vasculite cerebrali, poiché queste ultime non interessano il corpo calloso⁽⁷⁾. Nella sindrome di Susac le lesioni sono puntiformi con aspetto a collana di perle e scompaiono dopo terapia con metilprednisolone come nel caso della nostra paziente, mentre nella SM sono di dimensioni maggiori e soprattutto non scompaiono dopo terapia cortisonica^(3,6). Il coinvolgimento midollare nella Susac è rarissimo⁽⁸⁾ e dal punto di vista laboratoristico le bande oligoclonali sono assenti nel 96% dei casi e l'iperpro-

teinorracia è presente nell'80%⁽³⁾. Spesso la biopsia non è necessaria poiché il quadro clinico-radiologico è sufficiente a porre diagnosi. Nei casi in cui è stata eseguita, la biopsia ha permesso di identificare un quadro di microangiopatia immunomediata caratterizzata da infiltrati linfocitari CD8 + (come nei quadri di dermatomiosite) e scarsa demielinizzazione, mentre nella SM domina la perdita mielinica e l'infiltrato macrofagico⁽⁹⁾.

Acufeni e ipoacusia sono manifestazioni rare nella SM; inoltre, l'audiometria che mostra una compromissione delle medie e delle basse frequenze, come nella nostra paziente, è tipica di un'ischemia cocleare. I potenziali evocati uditivi risultano normali, mentre nelle patologie demielinizzanti possono risultare alterati^(2,10). Le atipie del nostro caso sono state due:

- assenza di coinvolgimento retinico con fluorangiografia, risultata nella norma;

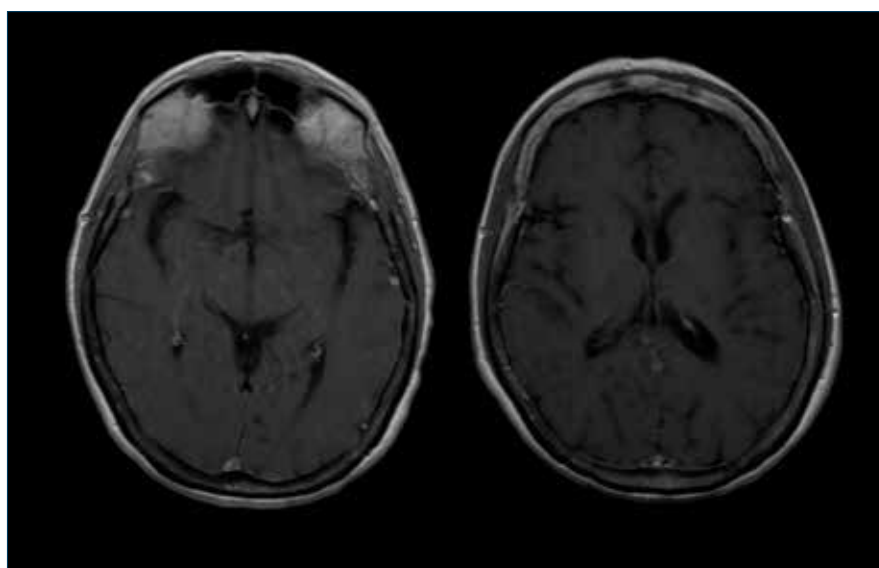


Figura 2. RM encefalo: sequenze T1 post-MDC, pre- e post-metilprednisolone.

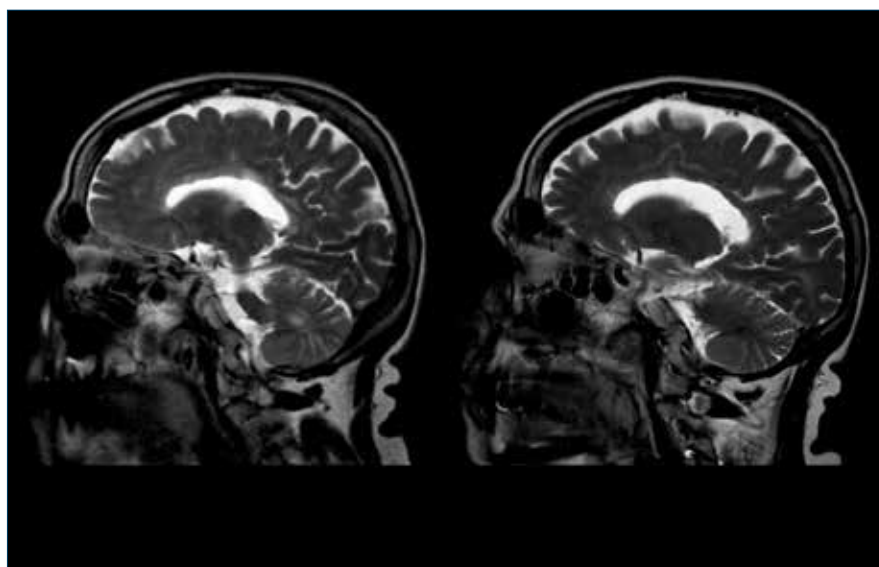


Figura 3. RM encefalo: lesioni tipiche della Sindrome di Susac che coinvolgono il corpo calloso dette *snowball* (aspetto a palla di neve).

- esordio progressivo, rarissimo nella sindrome di Susac, che di solito ha un decorso monofasico o polifasico ⁽³⁾.

La terapia è empirica, basata sulla similitudine istopatologica con il quadro microangiopatico della dermatomiosite, pertanto si utilizza lo stesso schema terapeutico ⁽¹¹⁾; un ciclo di cortisone ad alto dosaggio nella fase acuta, seguito dalla terapia di mantenimento con prednisone (1 mg/kg/die), è l'opzione terapeutica migliore. Anche le IVIG possono essere utilizzate con successo nella fase acuta ⁽¹²⁾. Nei casi più severi viene considerata anche una terapia di mantenimento con farmaci immunosoppressivi quali micofenolato mofetile (MMF), combinazione tra MMF e tacrolimus e ciclofosfamide. Non essendoci dati sufficienti

riguardanti le terapie sulla sindrome di Susac, gli schemi terapeutici sono basati su protocolli di studio per altre patologie autoimmunitarie, quali vasculiti ANCA positive e LES ^(13,14). L'ipotesi eziopatogenetica al momento più accreditata è quella anticorpo-mediata poiché è stato frequentemente dimostrato il riscontro di anticorpi anti-cellule endoteliali (AECAs, *Anti-Endothelial Cell Antibodies*), anche se non possono essere comunque considerati *markers* di malattia perché presenti solo nel 25% dei casi ⁽¹⁵⁾. Sulla scorta di queste evidenze e in base al parallelismo con la dermatomiosite, nei casi più severi, viene utilizzato il rituximab secondo lo schema classico di Ig endovena ripetuto dopo 15 giorni e ogni 4-6 mesi. La nostra paziente, a distanza di un anno dal trattamento

con rituximab, risulta migliorata clinicamente e stabile dal punto di vista radiologico, a supporto delle attuali evidenze della letteratura.

Conclusioni

La sindrome di Susac viene diagnosticata con molta difficoltà poiché malattia rara e spesso non considerata come diagnosi differenziale. Di solito è confusa con la sclerosi multipla, anche perché difficilmente la triade clinica è completa all'esordio. Pertanto, quadri di leucoencefalopatia con coinvolgimento del corpo calloso nella sua parte centrale associati a manifestazioni atipiche per la SM quali ipoacusia e/o ischemie retiniche dovrebbero sempre farci sospettare una sindrome di Susac e, di conseguenza, iniziare rapidamente una terapia adatta ■

Bibliografia

1. Susac J. Susac's syndrome: the triad of microangiopathy of the brain and retina with hearing loss in young women. *Neurology*. 1994;44(4):591-3.
2. Saw VP, Canty PA, Green CM, et al. Susac syndrome: microangiopathy of the retina, cochlea and brain. *Clin Exp Ophthalmol*. 2000;28(5):373-81.
3. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(6):307-16.
4. Laird PW, Newman NJ, Yeh S. Exacerbation of Susac syndrome retinopathy by interferon Beta-1a. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(6):804-6.
5. Kleffner I, Dörr J, Ringelstein M, et al; European Susac Consortium (EuSaC). Diagnostic criteria for Susac syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(12):1287-95.
6. Susac JO, Murtagh FR, Egan RA, et al. MRI findings in Susac's syndrome. *Neurology*. 2003;61(12):1783-7.
7. Kim SS, Richman DP, Johnson WO, et al. Limited utility of current MRI criteria for distinguishing multiple sclerosis from common mimickers: primary and secondary CNS vasculitis, lupus and Sjogren's syndrome. *Mult Scler*. 2014;20(1):57-63.
8. Hua le H, Donlon SL, Okuda DT. A case of Susac syndrome with cervical spinal cord involvement on MRI. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):228-31.
9. Hardy TA, O'Brien B, Gerbis N, et al. Brain histopathology in three cases of Susac's syndrome: implications for lesion pathogenesis and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):582-4.
10. Monteiro ML, Swanson RA, Coppeto JR, et al. A microangiopathic syndrome of encephalopathy, hearing loss, and retinal arteriolar occlusions. *Neurology*. 1985;35(8):1113-21.
11. Rennebohm RM, Lubow M, Rusin J, et al. Aggressive immunosuppressive treatment of Susac's syndrome in an adolescent: using treatment of dermatomyositis as a model. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008;6:3.
12. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med*. 1993;329(27):1993-2000.
13. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(10):670-80.
14. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):18-26.
15. Jarius S, Kleffner I, Dörr JM, et al. Clinical, paraclinical and serological findings in Susac syndrome: an international multicenter study

Le *Free Light Chains* (FLCs) nella diagnostica liquorale della sclerosi multipla

Leonardo Sinisi

UOC di Neurologia e Centro SM, Ospedale San Paolo, ASL Napoli 1 Centro

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia demielinizante immuno-mediata del sistema nervoso centrale (SNC), nel cui determinismo sono coinvolti sia fattori genetici che ambientali. La diagnosi è talora complessa a causa dell'elevata eterogeneità clinica e fisiopatologica della malattia.

I criteri diagnostici sono stati modificati più volte nel corso degli anni, includendo aspetti sintomatici, presenza di lesioni tipiche rilevate mediante *imaging* di risonanza magnetica (MRI) ed esami strumentali (risultati di laboratorio e neurofisiologici). La diagnosi di SM si basa sulla dimostrazione della disseminazione nello spazio (DIS), ovvero il coinvolgimento di diverse aree del SNC, e nel tempo (DIT), ovvero il verificarsi di almeno due ricadute, o, nel caso di SM progressiva primaria (SM-PP), progressione della disabilità per almeno 1 anno.

L'analisi del liquido cerebrospinale (CSF, *cerebrospinal fluid*) con-

sente una valutazione dei processi infiammatori circoscritti al sistema nervoso centrale e riflette cambiamenti nel modello immunologico dovuti alla patologia, fondamentali nella diagnosi e nel monitoraggio della SM.

La ricerca di bande oligoclonali (OCB) IgG specifiche esclusivamente liquorali è riconosciuta nell'ambito dei criteri diagnostici come lo "standard di riferimento" per la diagnostica di laboratorio della SM, sebbene presenti limiti analitici. In effetti, i protocolli attuali per il dosaggio delle OCB richiedono molto tempo ed un'interpretazione operatore-dipendente.

Negli ultimi anni è emersa, quale metodica di più rapida ed economica attuazione, la quantificazione delle catene leggere libere (*Free Light Chains*, FLCs) nel liquor cefalorachidiano come indice surrogato per la definizione diagnostica di malattie infiammatorie del SNC, inclusa la SM ⁽¹⁾.

Criteri diagnostici

Gli attuali criteri diagnostici, basati principalmente sulla valutazione dei dati clinici, di *imaging* e di laboratorio, sono stati verificati nella pratica clinica, convalidati e progressivamente aggiornati nel corso degli anni, in considerazione delle criticità nell'identificazione e della più precoce conferma della malattia nei pazienti con sospetta patologia demielinizante.

L'aggiornamento dei criteri di McDonald sottolinea la necessità di differenziare il primo episodio clinico (sindrome clinicamente isolata, CIS) da altre malattie neurologiche mediante la verifica di DIS e DIT, valutando i dati clinici, di RM ed i risultati di laboratorio ⁽¹⁾. L'ultima revisione di questi criteri, del 2017, ha riportato in auge il ruolo dell'analisi del liquor, affermando che la presenza di 2 o più OCB, esclusivamente presenti nel liquor, può sostituire il criterio DIT e consentire quindi di determinare la diagnosi di SM nei pazienti con il primo episo-

dio indicativo di CIS.

La diagnosi differenziale tra sospetta SM e altre patologie demielinizzanti del SNC può essere effettuata mediante valutazione sierologica degli autoanticorpi IgG anti-acquaporina-4 (AQP4) e degli autoanticorpi IgG diretti contro la glicoproteina della mielina oligodendrocitica (MOG-IgG). Entrambi questi test sono utili quando la presentazione clinica, l'*imaging* o i risultati di laboratorio sono atipici nei pazienti sospetti di SM. In particolare, l'autoanticorpo AQP4 è un biomarcatore specifico per i disturbi dello spettro della neuromielite ottica (NMOSD).

Inoltre, più recentemente, è emerso che l'analisi del liquor ha un grande potenziale come fonte di biomarcatori emergenti (ad esempio, neurofilamenti a catena leggera, NfL), perché offre l'opportunità di valutare direttamente specifici processi infiammatori del SNC e di identificare i cambiamenti nel modello immunologico dovuti alla progressione della patologia demielinizzante.

Un aumento intratecale di immunoglobuline (Ig) può essere osservata in alcune malattie del sistema nervoso centrale e può essere attribuibile a diversi meccanismi, come un'alterata permeabilità della barriera ematoencefalica (BEE), una sintesi intratecale o una combinazione di entrambi. Durante i processi infiammatori, i linfociti B possono migrare nel sistema nervoso centrale, sintetizzando Ig che contribuiscono al *pool* del liquor, comprese quelle derivate dalla diffusione attraverso la BEE. In questo contesto, l'esame del liquido cerebrospinale comprende le misurazioni quantitative di Ig ed albumina, ed un'analisi qualitativa delle Ig del liquor rispet-

to alle Ig sieriche. Quest'ultimo si basa sul rilevamento di OCB mediante *isoelettrofocusing* (IEF) seguito da *immunoblotting* specifico per IgG. Il rilevamento di un profilo oligoclonale di IgG specifico nel liquido cerebrospinale, non rilevato nel siero, rimane il principale marcatore diagnostico biochimico per la SM perché indica specificamente la sintesi intratecale di IgG. Tuttavia, questo approccio presenta diversi limiti, come l'interpretazione dei risultati dipendente dall'operatore, la necessità di protocolli dispendiosi in termini di tempo e costi elevati. Inoltre, non vi è consenso sulla definizione di valori soglia per la positività. Va anche notato che le OCB possono essere osservate in pazienti affetti da altre malattie neurologiche ed in una piccola percentuale di individui apparentemente sani.

La quantificazione delle catene leggere libere kappa (κ -FLCs) e lambda (λ -FLCs) nel liquor sembra essere un test promettente per l'identificazione delle patologie infiammatorie del SNC. La maggior parte degli Autori ha concentrato il proprio interesse sulle κ -FLCs, scelta supportata dall'osservazione di un aumento più elevato di κ -FLCs nei soggetti con SM rispetto a λ -FLCs, suggerendo una maggiore idoneità come test a possibile scopo clinico ⁽¹⁾.

Le determinazioni delle κ -FLCs forniscono, secondo diversi Autori, prestazioni equivalenti a quelle delle OCB, almeno in termini di sensibilità, nel *work-up* delle malattie demielinizzanti ^(2,3). Sostituire l'indice OCB e IgG con le κ -FLCs eliminerebbe la necessità di dosare IgG e albumina sieriche, IgG liquor e albumina ed indici calcolati. Ciò consentirebbe al laboratorio di ridurre spese e tempi di esecuzione dei tec-

nici ed eliminando costosi kit per l'IEF. Inoltre, la determinazione delle κ -FLCs potrebbe sostituire l'interpretazione soggettiva con valori quantitativi, superando le difficoltà tecniche ed interpretative associate ai test per le OCB. La misurazione delle κ -FLCs, tecnicamente meno impegnativa e meno costosa, è stata suggerita come il miglior test di laboratorio singolo per supportare la diagnosi di SM, fornendo oltretutto una misura quantitativa per seguire le variazioni di sintesi intratecale di Ig ⁽³⁾. Allo stesso tempo, altri Autori hanno proposto di eseguire la ricerca delle OCB selettivamente sulla base dei risultati delle misurazioni delle κ -FLCs, utilizzando algoritmi diversi ⁽⁴⁾.

Recentemente, è stato consigliato l'uso in ambito clinico dell'Indice K $[(CSF\ FLC/SerumFLC)/(CSFAlbumin/Serum\ Albumin)]$ invece della sola determinazione delle catene κ CSF, poiché l'indice K tiene conto dell'integrità della BEE e ha mostrato una maggiore accuratezza diagnostica con un tasso inferiore di risultati falsi positivi. L'indice K, in particolare, ha mostrato sensibilità più elevate nella previsione delle OCB e nella diagnosi della SM. Infatti, tale parametro ha identificato il 96,1% dei pazienti con SM, mentre l'indice IgG solo il 59,1%, a parità di specificità. Gli Autori concludevano che l'indice K era più efficiente dell'indice IgG (*Link index*) come test quantitativo per la sintesi intratecale ⁽⁵⁾.

Questi risultati hanno confermato la proposta di utilizzare l'indice K come *marker* di prima linea altamente sensibile e facile da rilevare nell'analisi del liquor per la sintesi intratecale. Se l'indice K è elevato, questa prima analisi dovrebbe

essere seguita da IEF. Al contrario, l'indice di IgG non dovrebbe essere scelto per questo ruolo, poiché ha mostrato prestazioni diagnostiche inferiori. Questo test sequenziale può essere una procedura ottimale per diagnosticare la SM con prestazioni accurate e basso costo^(5,6).

Gli attuali criteri di McDonald raccomandano l'analisi delle bande di IgG oligoclonali per la valutazione di pazienti con sospetta SM, ma non includono la quantificazione delle κ -FLCs come possibile biomarcatore diagnostico. Inoltre, i criteri aggiornati sottolineano la mancanza di un singolo test di laboratorio con prestazioni diagnostiche adeguate per la diagnosi della SM.

L'analisi quantitativa delle κ -FLCs nel liquor è appena entrata nella *routine* clinica in alcuni laboratori. La domanda per il prossimo futuro è se il test OCB IgG possa fornire utili informazioni aggiuntive; in caso contrario, potrebbe essere abbandonato poiché è sia più costoso che laborioso delle misurazioni delle κ -FLCs. Secondo il parere di alcuni Autori, la prossima revisione dei criteri di McDonald potrebbe menzionare la sintesi intratecale di κ -FLCs come alternativa adeguata alle IgG oligoclonali⁽⁵⁾.

Rischio di conversione

Un altro aspetto importante è il valore prognostico delle FLCs rispetto al rischio di conversione di CIS in SM. Alcuni studi che utilizzano il test nefelometrico FLC hanno mostrato che un'alta concentrazione di κ -FLCs nel liquor potrebbe prevedere la conversione della CIS in SM⁽⁷⁾, mentre in altri non sono state riscontrate differenze significative nei livelli di κ -FLCs tra i pazienti CIS stabili e quelli che si sono conver-

titi in SM⁽⁴⁾. Secondo alcuni Autori, la concentrazione di FLCs nel CSF prevederebbe la conversione in SM entro due anni dalla CIS⁽⁸⁾. In particolare, i valori di κ -FLCs e Q- κ hanno migliori caratteristiche diagnostiche rispetto ai valori di λ -FLCs e Q- λ . I pazienti OCB positivi con conversione precoce hanno concentrazioni più elevate di FLCs nel liquor⁽⁸⁾. In pazienti OCB negativi è stata riscontrata aumentata produzione di FLCs, principalmente con sottotipo λ .

Un indice elevato di κ -FLCs ($> 5,9$) è stato riscontrato in 79/83 pazienti (95%) con SM diagnosticata al basale, leggermente meno frequente delle OCB (98,8%). Inoltre, 18/25 pazienti (72%) che si sono convertiti da CIS a SM definita hanno mostrato un elevato indice di κ -FLCs rispetto a 20/25 pazienti (80%) con OCB positive. Nei pazienti con CIS stabile, in 7/41 (17%) è stato evidenziato un elevato indice di κ -FLCs rispetto a 11/41 (27%) pazienti con OCB positive⁽⁹⁾.

Alcuni Autori hanno dimostrato l'importanza diagnostica dell'analisi dei monomeri e dimeri FLCs nella diagnosi della SM pediatrica. Questo metodo ha mostrato una maggiore sensibilità (90,5%) e specificità (91,4%) nella differenziazione della SM da altre malattie neurologiche (non SM) rispetto al test di *routine* delle OCB eseguito utilizzando elettroforesi su gel di agarosio accoppiato con immunofissazione (81% e 65,7%, rispettivamente)⁽¹⁰⁾. Nel loro insieme, livelli elevati nel liquor di FLCs di per sé sono indicativi di SM, ma non sono sufficienti per la diagnosi precisa; tuttavia, la determinazione e l'uso combinato di diversi parametri FLC, inclusa la valutazione della dimerizzazione di

FLC, potrebbero essere diagnostici e persino di importanza prognostica. Strutturalmente, i dimeri FLCs assomigliano alla regione Fab di Ig intere, quindi le capacità di legame dei dimeri possono prevalere su quella dei monomeri. Le FLCs in forma dimerica potrebbero interagire con i linfociti B come mini autoanticorpi patogeni ed essere in grado di sensibilizzare i mastociti. Sebbene i meccanismi precisi della formazione avanzata di dimeri di FLCs covalenti non siano ancora compresi nella SM, recenti risultati suggerirebbero che sia le peculiarità strutturali della FLC, sia le condizioni ambientali legate alla malattia, come lo stress ossidativo, possono svolgere un ruolo patogeno⁽¹⁰⁾.

Alcuni Autori hanno sviluppato una nuova tecnica per analizzare le FLCs monomeriche e dimeriche nella saliva dei pazienti con SM. L'applicazione di questa tecnica ha rivelato la deviazione dal normale profilo monomero-dimero di FLCs nella saliva dei pazienti con SM attiva, mentre questi cambiamenti patologici erano assenti in un gran numero di pazienti con SM in remissione. Tale tecnica potrebbe rappresentare una metodica semplice e non invasiva per seguire il decorso della malattia⁽¹¹⁾.

Rischio di progressione

Di recente, alcuni Autori hanno dimostrato un'associazione tra κ -FLCs e il grado di disabilità irreversibile nei pazienti con SM. In particolare, i pazienti con SM con elevati livelli di κ -FLCs hanno raggiunto la disabilità più velocemente rispetto ai pazienti con bassi livelli di κ -FLCs, suggerendo che può essere un buon *marker* prognostico nella SM. Le concentrazioni di κ -FLCs nel liquor

hanno dimostrato di avere un significato prognostico per la disabilità futura a 2 anni ^(6,7).

Altri Autori hanno riportato che il rapporto $\kappa:\lambda$ FLC misurato al momento della rachicentesi diagnostica prevede la disabilità dell'EDSS a 5 anni dalla diagnosi. Infatti, i pazienti che presentano un rapporto $\kappa:\lambda$ FLC basso, hanno un profilo combinato di maggiore rischio di conversione da CIS, tassi di ricaduta più elevati, aumento della progressione della disabilità e maggiore richiesta di intervento terapeutico. Tali dati suggeriscono che questa caratteristica immunologica nella SM è altamente predittiva di malattia aggressiva e a prognosi sfavorevole, anche se vale la pena notare che solo la progressione della disabilità era significativamente diversa ⁽¹²⁾.

I dati sollevano un'intrigante possibilità che la diffusione del repertorio di anticorpi, a partire dall'uso predominante di catene leggere κ e portando a una miscela di κ e λ , possa essere coinvolta nella progressione della malattia e quindi nella patogenesi, con le restanti domande sulla specificità dell'antigene di questi anticorpi. La disponibilità di un *marker* prognostico nel CSF al momento della diagnosi sarebbe di chiara utilità.

Ora ci sono molte terapie altamente efficaci per la sclerosi multipla, che rendono difficile una scelta razionale per ogni singolo paziente, in particolare perché alcuni sono associati a un significativo profilo di eventi avversi. L'uso delle misurazioni del test κ e λ nel CSF alla diagnosi può aiutare ad identificare i pazienti con prognosi sfavorevole, che giustifica l'uso di terapie altamente efficaci, con potenziali benefici sugli esiti a lungo termine ⁽¹²⁾.

Conclusioni

L'analisi delle FLCs nel liquor riflette la sintesi intratecale di immunoglobuline. Il recente interesse per le FLCs è stato principalmente supportato dalla disponibilità di test automatizzati di facile e rapida esecuzione ⁽¹³⁾. Tuttavia, al momento il loro utilizzo clinico è limitato da fattori analitici e dall'assenza di valori di riferimento e di valori limite validati clinicamente ⁽¹⁴⁾.

D'altra parte, la valutazione delle OCB, considerata il *gold standard* per la dimostrazione della sintesi intratecale di Ig secondo le linee guida internazionali, è certamente una metodica laboriosa ed operatore-dipendente. Un'interpretazione fuorviante dei risultati del liquor può verificarsi, specialmente quando vengono rilevati *pattern* ambigui di OCB. In questi casi, la diagnosi di SM dovrebbe essere considerata con cautela e sarebbe auspicabile l'introduzione di un biomarcatore accurato, di più semplice esecuzione, e che fornisca anche valutazioni quantitative a supporto ^(14,15).

Già diversi anni or sono alcuni Autori hanno studiato 33 pazienti con SM clinicamente sospetta senza OCB e hanno riferito che il 54% di essi era positivo per κ -FLCs. Gli Autori concludevano che il rilevamento di κ -FLCs avrebbe potuto sostituire la ricerca delle OCB IgG specifiche nel liquor ⁽¹⁾. In effetti, il rilevamento della sintesi di FLC intratecale per scopi clinici di *routine* è significativo solo quando il test OCB IgG è negativo o *borderline* ⁽²⁾. Altri Autori hanno suggerito che un indice K elevato può, in effetti, essere un *marker* sensibile, anche se meno specifico, rispetto alla sintesi di IgG intratecale di OCB ^(16,17). Inoltre, nei pazienti con una sin-

gola banda di IgG CSF, l'indice K mostra un'eccellente specificità e un potere predittivo positivo per le condizioni in cui una sintesi intratecale di IgG è plausibile ⁽¹⁸⁾. Molto recentemente, nell'ottica di migliorare le *performance* diagnostiche delle FLCs, sono stati analizzati e comparati diversi parametri ad esse relativi, oltre la concentrazione totale, quali il quoziente FLC (FLC Q), FLC *index* e FLC *intrathecal fraction* (FLC-IF). Tutti mostravano una correlazione con la positività delle OCB, anche se FLC *index* e FLC-IF risultavano superiori per caratteristiche operative ⁽¹⁹⁾. Infine, altri Autori hanno sottolineato che solo la costruzione di un sistema di valutazione interpretativa non lineare, sulla base di più ampie coorti di pazienti affetti da SM ed altre malattie infiammatorie del SNC, potrà fornire la validazione definitiva di tale metodica ⁽²⁰⁾.

Dunque, i profili FLCs nei singoli pazienti con SM potrebbero essere utili nelle decisioni terapeutiche e nella generazione di nuove intuizioni sull'immunopatologia della SM. Grazie ai progressi della tecnologia, l'indice K può essere misurato rapidamente utilizzando un sistema automatizzato, in modo che questo test possa essere facilmente incorporato nella *routine* quotidiana dei laboratori di immunologia. Questo sarebbe un cambiamento rivoluzionario, che per essere accettato dovrebbe vedere i laboratoristi lavorare a stretto contatto con i clinici, affinché il dosaggio delle κ -FLCs possa essere incorporato nelle linee guida di consenso come alternativa alle OCB ⁽¹³⁾. Più in generale, sarebbe utile che i chimici clinici in collaborazione con i neurologi unissero i loro sforzi per impostare un pan-

nello di pochi, validati, biomarcatori con il miglior valore combinato possibile, sia diagnostico che prognostico, da utilizzare alla definizione diagnostica della SM ⁽⁴⁾.

In conclusione, la determinazione di FLC e indice K è un promettente ed economico approccio diagnostico per valutare la sintesi di immunoglobuline intratecali ⁽⁵⁾.

Ciononostante, le OCB presentano un'elevata prevalenza nella SM, a prova della sintesi intratecale delle IgG anche quando il valore delle FLCs è inferiore alla soglia, facendo considerare ragionevole, allo stato attuale, l'uso sequenziale di entrambi i metodi ^(6, 9). L'integrazione tra esame fisico, *imaging* e un indice FLC intratecale adeguatamente va-

lidato, insieme alle OCB del liquor, rappresenta una strategia promettente per guidare i medici verso una diagnosi precoce ed al tempo stesso supportata da valutazioni prognostiche, per la scelta sempre più precisa di trattamenti adeguati, al fine di migliorare la qualità della vita dei pazienti con SM e limitare la loro disabilità nel tempo ■

Bibliografia

- Goffette S, Schlupe M, Henry H, et al. Detection of oligoclonal free kappa chains in the absence of oligoclonal IgG in the CSF of patients with suspected multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(2):308-10.
- Zeman D, Hradilek P, Kusnierova P, et al. Oligoclonal free light chains in cerebrospinal fluid as markers of intrathecal inflammation. Comparison with oligoclonal IgG. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015;159(1):104-13.
- Passerini G, Dalla Costa G, Sangalli F, et al. Free Light Chains and Intrathecal B Cells Activity in Multiple Sclerosis: A Prospective Study and Meta-Analysis. *Mult Scler Int*. 2016;2016:2303857.
- Presslauer S, Milosavljevic D, Huebl W, et al. Validation of kappa free light chains as a diagnostic biomarker in multiple sclerosis and clinically isolated syndrome: a multicenter study. *Mult Scler*. 2016;22(4):502-10.
- Zeman D. Free light chains in the cerebrospinal fluid. Do we still need oligoclonal IgG? *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(7):1011-4.
- Crespi I, Vecchio D, Serino R, et al. K Index is a Reliable Marker of Intrathecal Synthesis, and an Alternative to IgG Index in Multiple Sclerosis Diagnostic Work-Up. *J Clin Med*. 2019;8(4). pii: E446.
- Menéndez-Valladares P, García-Sánchez MI, Cuadri Benítez P, et al. Free kappa light chains in cerebrospinal fluid as a biomarker to assess risk conversion to multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2015;1:2055217315620935.
- Makshakov G, Nazarov V, Kochetova O, et al. Diagnostic and Prognostic Value of the Cerebrospinal Fluid Concentration of Immunoglobulin Free Light Chains in Clinically Isolated Syndrome with Conversion to Multiple Sclerosis. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143375.
- Schwenkenbecher P, Konen FF, Wurster U, et al. The Persisting Significance of Oligoclonal Bands in the Dawning Era of Kappa Free Light Chains for the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12). pii: E3796.
- Kaplan B, Golderman S, Ganelin-Cohen E, et al. Immunoglobulin free light chains in saliva: a potential marker for disease activity in multiple sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2018;192(1):7-17.
- Ganelin-Cohen E, Golderman S, Yeskaraev R, et al. Search for new biomarkers of pediatric multiple sclerosis: application of immunoglobulin free light chain analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(7):1081-9.
- Rathbone E, Durant L, Kinsella J, et al. Cerebrospinal fluid immunoglobulin light chain ratios predict disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1044-9.
- Gurtner KM, Shosha E, Bryant SC, et al. CSF free light chain identification of demyelinating disease: comparison with oligoclonal banding and other CSF indexes. *Clin Chem Lab Med*. 2018;56(7):1071-80.
- Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, et al. Cerebrospinal Fluid Analysis in Multiple Sclerosis Diagnosis: An Update. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(6). pii: E245.
- Senel M, Mojib-Yezdani F, Braisch U, et al. CSF Free Light Chains as a Marker of Intrathecal Immunoglobulin Synthesis in Multiple Sclerosis: A Blood-CSF Barrier Related Evaluation in a Large Cohort. *Front Immunol*. 2019;10:641.
- Leurs CE, Twaalfhoven H, Lissenberg-Witte BI, et al. Kappa free light chains is a valid tool in the diagnostics of MS: a large multicenter study. *Mult Scler*. 2019;1352458519845844.
- Ferraro D, Bedin R, Natali P, et al. Kappa index versus cerebrospinal fluid IgG oligoclonal bands in everyday clinical practice: preliminary results of a prospective study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(S2):357-580.
- Ferraro D, Bedin R, Natali P, et al. Evaluation of the kappa index in patients with a single cerebrospinal fluid IgG band. *Multiple Sclerosis Journal*. 2019;25(S2):357-580.
- Hegen H, Walde J, Milosavljevic D, et al. Free light chains in the cerebrospinal fluid. Comparison of different methods to determine intrathecal synthesis. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57(10):1574-86.
- Reiber H, Zeman D, Kušnierová P, et al. Diagnostic relevance of free light chains in cerebrospinal fluid - The hyperbolic reference range for reliable data interpretation in quotient diagrams. *Clin Chim Acta*. 2019;497:153-62.

Le declinazioni della *digital health* nella sclerosi multipla

Luigi Lavorgna

Centro Sclerosi Multipla, I Clinica Neurologica, II Università di Napoli

Introduzione

La *digital health* è oramai una realtà ben consolidata nella pratica clinica contemporanea grazie ai numerosi studi che ne hanno validato la fattibilità, l'efficacia e l'efficienza.

Una dei campi della Medicina dove maggiormente ha trovato spazio ed interesse è stata la Neurologia, con la Sclerosi Multipla (SM) che ha avuto una funzione di apripista ad un'applicazione globale dell'approccio digitale.

Le declinazioni della *digital health* nella sclerosi multipla sono le seguenti:

- *Social media*
- *App*
- *Wearable devices*
- *Gamification*
- *Public engagement*

Social media

Internet è la prima fonte di informazioni sulla salute per le persone con qualsiasi condizione medica.

Nell'era del *web* diventa sempre più importate:

1. sviluppare strumenti orientati al paziente affidabili ed accessibili;
2. capire in che modo i neurologi e, più in generale, il *team* di assistenza medica e le persone coinvolte nelle politiche sanitarie, possano utilizzare i dati generati dagli utenti su *Internet* per eseguire analisi epidemiologiche;
3. migliorare la gestione delle malattie neurologiche attraverso *Internet*.

Fino al 75% delle persone con qualsiasi condizione medica cerca *online* informazioni sanitarie. Una giovane età, un livello di istruzione superiore e il genere femminile sono associati ad un maggiore uso di *Internet* e di informazioni sulla salute.

Esiste un *continuum* nell'uso di *Internet* da parte dei pazienti con SM, dall'insorgenza dei sintomi, alla gestione della diagnosi e della malattia, con la necessità di trovare *online* informazioni diverse considerando la fase in cui ci si trova. Pertanto, i pazienti devono disporre di strumenti *online* che diano un senso di *empowerment* e soddisfazione e che

si integrino in modo specifico a ciascuna fase del processo di assistenza sanitaria.

Internet ha aperto la strada ad un nuovo campo dell'epidemiologia, chiamato infodemiologia - lo studio di come le informazioni sulla salute sono trasmesse e accessibili su *Internet*. L'infodemiologia può esplorare possibili associazioni tra ricerche su *Internet* ed epidemiologia di una specifica malattia. Ad esempio: esiste una forte associazione tra distribuzione geografica e ricerche *online* sulla SM sia in Italia che in Francia. Tuttavia, le ricerche *online* sulla SM non sono correlate alla prevalenza assoluta della malattia e quindi potrebbero anche riflettere l'interesse generale per la SM. Picchi di interesse *online* nei confronti della SM si verificano quando una celebrità ha la MS5 o quando una celebrità con la SM partecipa a un *talk show* televisivo.

Di conseguenza, i fattori che aumentano le ricerche online sulla SM possono essere considerati e sfruttati

ti nelle politiche di sanità pubblica quando si lanciano nuove campagne per aumentare la consapevolezza sulla malattia. L'infodemiologia potrebbe anche essere utilizzata per identificare esigenze di informazioni insoddisfatte tra gli utenti di *Internet* o per valutare il modo in cui le informazioni sulla salute sono fornite e accessibili su *Internet*.

Nel 2009, in risposta alla proposta controversa terapia della SM basata sulla non dimostrata teoria dell'insufficienza venosa cronica cerebrospinale (CCSVI, *chronic cerebrospinal venous insufficiency*) sull'eziologia della SM, è stato istituito il *blog* BartsMS, che rappresenta un punto di svolta nel miglioramento della presenza digitale per promuovere la qualità delle cure, per diffondere informazioni valide e contrastare la disinformazione. Il *blog* BartsMS, da allora, è un modello per la diffusione di informazioni basate sull'evidenza scientifica, supportato da un *team* di ricercatori e clinici che si concentrano su una vasta gamma di problemi nella ricerca, nella diagnosi e nel trattamento della SM. Allo stesso modo, il *blog online* italiano SMsocialnetwork.com è un *social network* simile a Facebook scritto da persone con la SM, in cui neurologi e psicologi controllano costantemente il contenuto, nel tentativo di evitare la diffusione di notizie false.

Nel complesso, i *blog online* sono adatti non solo per specialisti nel campo della SM, ma anche per le persone con la SM o per organizzazioni scientifiche coinvolte nella SM. I *post* di *blog* su problemi comuni nella SM possono aiutare a risparmiare tempo durante le visite cliniche attraverso l'educazione dei pazienti prima della loro consulta-

zione e consentire al medico di indirizzare il paziente al *blog* dopo la visita. I *blog online* sulla SM sono adatti anche per il reclutamento di studi clinici e le attività di automonitoraggio.

Wearable devices

I dispositivi indossabili nella SM rappresentano strumenti promettenti per monitorare la progressione della malattia, rilevare cadute, valutare sonno, affaticamento, tremore e atassia, monitorare la funzione autonoma e migliorare la riabilitazione. Gli accelerometri possono misurare passi, posizione del corpo e modelli di attività grossolane (ad esempio in piedi, seduti, sdraiati, tempo sedentario, ore di sonno, etc.). Gli studi hanno dimostrato che il parametro passi/giorno è una misura affidabile e valida del comportamento della deambulazione a vita libera nelle persone con SM. L'affidabilità e l'accuratezza del conteggio dei passi, basati sull'accelerometro, sono state validate mostrando una buona accuratezza complessiva, in particolare nei pazienti con disabilità lieve. Tuttavia, sono necessari studi a lungo termine per determinare se la progressione della malattia può essere rilevata monitorando questi parametri.

I dispositivi tipo guanto sono un altro esempio di *devices* indossabili che possono rivelarsi utili nella SM. Sono stati sviluppati per monitorare la funzione dell'arto superiore e misurare i movimenti fini e la forza applicata dalle dita. Tali monitoraggi di attività sono passivi, in quanto non richiedono *input* da parte del paziente.

Sistemi più sofisticati possono incorporare *test* cognitivi e altri parametri che richiedono al paziente di

partecipare attivamente al monitoraggio. Altri dispositivi indossabili, tra cui gli actigrafi, i giroscopi e i *monitor* per la temperatura corporea o della frequenza cardiaca, possono essere utilizzati per ottenere una valutazione più completa delle diverse funzioni corporee e per monitorare la disabilità. La ricerca sulla potenziale applicazione di altri dispositivi nella SM, inclusi gli accelerometri triassiali - in grado di acquisire dati multidimensionali misurando l'accelerazione in un campo tridimensionale - è ancora in corso e sono necessari ulteriori studi per valutare la loro affidabilità e accuratezza. Una validazione dell'utilità dei *wearable devices* sarà il primo passo verso il loro uso nella pratica clinica. I *test* dovrebbero essere condotti in diverse popolazioni, usando grandi coorti di pazienti. La validazione potrebbe essere utile anche per ottenere il rimborso dal sistema sanitario.

Gamification

La terapia fisica può aumentare la funzione residua nei pazienti con deficit motori. La *gamification* mira a tradurre un'attività motoria in un gioco, in modo che lo sforzo fisico possa diventare più sostenibile o efficiente. I giochi che aumentano o promuovono l'attività fisica sono noti come *exergames* e possono essere utilizzati per migliorare la forma fisica nella popolazione generale e nelle persone con SM a fini di riabilitazione. Diversi *exergames* già disponibili come strumenti di intrattenimento possono essere modificati per un obiettivo riabilitativo specifico. Gli *exergames* per la neuroriabilitazione rendono possibile il *targeting* di funzioni specifiche scegliendo compiti rilevanti per le esi-

genze del paziente e regolando la difficoltà, la ripetizione e l'intensità del compito, al fine di massimizzare l'effetto. Sebbene gli *exergames* non possano sostituire la riabilitazione assistita da fisioterapista, la formazione a domicilio può promuovere idoneità e comportamento sano nelle persone con SM con lieve disabilità e contribuiscono al mantenimento delle capacità a lungo termine acquisite con la fisioterapia convenzionale. Gli *exergames* possono anche avere implicazioni per la ricerca sulle neuroscienze, come strumento per studiare la plasticità cerebrale potenziata dall'allenamento e i collegamenti tra motore e domini cognitivi elaborati da reti cerebrali sovrapposte che svolgono diverse funzioni (ad esempio, equilibrio e funzione esecutiva). Inoltre, giocare ai videogiochi d'azione ha alcuni effetti benefici sulle abilità cognitive, tra cui l'attenzione, la funzione visuo-spaziale e la velocità di elaborazione sulla popolazione generale. Le ore trascorse dagli adolescenti in videogiochi sono sta-

te associate ad un maggiore spessore corticale nella corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra (controllo esecutivo, pianificazione strategica) e campo dell'occhio frontale sinistro (integrazione visuo-motoria). Le meta-analisi degli studi sugli effetti dei videogiochi d'azione in soggetti sani e popolazioni clinicamente compromesse rivelano una dimensione di effetto da piccola a media su una serie di abilità cognitive. Tuttavia, se si considerano solo i pazienti con condizioni neurologiche, gli *exergames* sono ugualmente efficaci per le globali funzioni cognitive e l'attenzione, e più efficaci per le funzioni esecutive e la percezione visuo-spaziale, rispetto alle terapie convenzionali. Oltre a risultati promettenti nelle funzioni motorie, vi sono prove crescenti che dimostrano che gli *exergames* motori possono rivelarsi utili nella riabilitazione cognitiva, aumentando così la speranza che il miglioramento delle prestazioni in una funzione motoria possa essere utile per altri domini funzionali non addestrati.

Conclusioni

La *digital health* è una realtà che coinvolge diversi campi della Medicina, inclusa la Neurologia.

Un numero crescente di persone cerca informazioni sulla SM su *Internet*, generando un flusso di dati che può essere analizzato a fini di ricerca e utilizzato a fini di politica sanitaria. Le ricerche *online* per la SM riflettono solo in parte l'epidemiologia della malattia e sono influenzate da numerosi fattori che possono essere sfruttati per pianificare campagne sanitarie al fine di aumentare la consapevolezza di questa condizione e raccogliere fondi. I *blog online* possono fornire informazioni affidabili sulla SM in modo efficace.

L'enorme potenziale della tecnologia digitale dovrebbe essere ulteriormente sfruttato per le persone con SM, a fini riabilitativi (motori e cognitivi). La rivoluzione digitale ha cambiato l'approccio medico alla SM con nuove informazioni di trasporto e condivisione e nuovi approcci di riabilitazione e cura del paziente ■

Lettere consigliate

- Brigo F, Lattanzi S, Bragazzi N, et al. Why do people search Wikipedia for information on multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2018;20:210-4.
- Dalla-Costa G, Radaelli M, Maida S, et al. Smart watch, smarter EDSS: Improving disability assessment in multiple sclerosis clinical practice. *J Neurol Sci.* 2017;383:166-8.
- Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance: framework for an emerging set of public health informatics methods to analyze search, communication and publication behavior on the Internet. *J Med Internet Res.* 2009;11(1):e11.
- Kern, R, Haase, R, Eisele, JC, et al. Designing an electronic patient management system for multiple sclerosis: building a next generation multiple sclerosis documentation system. *Interact J Med Res.* 2016;5(1):e2.
- Lavorgna L, Lanzillo R, Brescia Morra V, et al. Social Media and Multiple Sclerosis in the Posttruth Age. *Interact J Med Res.* 2017;6(2):e18.
- Lavorgna L, Russo A, De Stefano M, et al. Health-Related Coping and Social Interaction in People with Multiple Sclerosis Supported by a Social Network: Pilot Study With a New Methodological Approach. *Interact J Med Res.* 2017;6(2):e10.
- Marziniak M, Brichetto G, Feys P, et al. The Use of Digital and Remote Communication Technologies as a Tool for Multiple Sclerosis Management: Narrative Review. *JMIR Rehabil Assist Technol.* 2018;5(1):e5.
- Moorhead SA, Hazlett DE, Harrison L, et al. A new dimension of health care: Systematic review of the uses, benefits, and limitations of social media for health communication. *J Med Internet Res.* 2013;15(4):e85.
- Morford ZH, Witts BN, Killingsworth KJ, Alavosius MP. Gamification: The intersection between behavior analysis and game design technologies. *Behav Anal.* 2014;37(1):25-40.
- Prosperini L, Petsas N, Sbardella E, et al. Far transfer effect associated with video game balance training in multiple sclerosis: from balance to cognition? *J Neurol.* 2015;262(3):774-6.

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Mankinen P, Lundström T, Soini E, Sumelahti ML, Ruutiainen J, Niskala U, Järvinen E **Cost Assessment Modelling of Treatments for Highly Active Relapsing Multiple Sclerosis**

Adv Ther. 2020 Feb;37(2):800–818.

- Introduction** Cost assessment modelling (CAM) of treatments in highly active relapsing multiple sclerosis was conducted.
- Methods** The CAM was developed using the R programming language. The PICOSTEPS health technology assessment framework was applied in the CAM. Modelled patients were 280 adults with highly active relapsing multiple sclerosis eligible for disease-modifying treatment. Intervention was cladribine tablets, a new and reimbursed oral treatment for highly active relapsing multiple sclerosis in Finland. Comparators included fingolimod, the most used oral reimbursed treatment for the highly active disease, and natalizumab, the most used intravenous treatment, and a treatment mix (80% use fingolimod, 20% use natalizumab) in Finland. Outcomes presented expected annual and cumulative drug-associated costs in the overall population and per patient. Setting was modelled public specialist care in Finland. Time was set to 4 years, without discounting. Effects covered expected drug-associated costs (screening, acquisition, administration, monitoring, adverse events, travelling, productivity). Perspective was a limited societal perspective. Sensitivity analyses regarding all PICOSTEPS components were conducted.
- Results** Cladribine tablets were projected to be cost saving in comparison to fingolimod, natalizumab and treatment mix. The respective modelled savings were €4,598,742, €16,249,701 and €6,928,934 in the overall population, and €16,424, €58,035 and €24,746 per patient, respectively, during the 4 years. The most important cost driver was drug costs, representing 96.3%, 96.0% and 83.4% of modelled costs associated with cladribine tablets, fingolimod and natalizumab, respectively. Cladribine tablets sustained their

affordability in the sensitivity analyses. From the perspective of health care payer, cladribine tablets' savings were projected to be €4,514,509, €15,145,366 and €6,640,680 in the overall population, and €16,123, €54,091 and €23,717 per patient in comparison to fingolimod, natalizumab and treatment mix, respectively.

Conclusion Based on the CAM, cladribine tablets were projected to robustly save modelled drug-associated costs in comparison to fingolimod, natalizumab and their mix in Finland.

Si stima che fino al 15% circa dei pazienti con sclerosi multipla (SM) manifestino sin dall'esordio una malattia ad alta attività, caratterizzata da un rapido accumulo di deficit funzionali e di lesioni attive all'*imaging* di risonanza magnetica, nonostante il trattamento con uno o più farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs, *Disease-Modifying Drugs*). Per questo sottogruppo di pazienti sono oggi disponibili nuovi principi attivi, ovvero cladribina e ocrelizumab. In tale contesto socio-economico, le decisioni terapeutiche debbono tuttavia tener conto anche di aspetti farmacoeconomici. In altri termini, assume sempre maggiore importanza un'attenta analisi costo-efficacia delle diverse opzioni terapeutiche, valutando quindi anche il carico gestionale (*burden*) che la terapia comporta per il Centro SM e i costi indiretti sociali della malattia (ad esempio, as-

senteismo lavorativo e spostamenti per l'accesso alle cure). Dall'analisi PICO integrata (PICOSTEPS: *Patients-Intervention-Comparators-Outcomes-Setting-Time-Effects-Perspective-Sensitivity*) realizzata nello studio finlandese, emerge la "robusta" superiorità di cladribina in termini di costo-efficacia (*efficacy - vs comparators*) nei pazienti ad alta attività di malattia, con un risparmio per paziente di circa 15 e 55 euro *versus* fingolimod e natalizumab, rispettivamente. Va sottolineato – come ribadito dagli stessi Autori – che nella loro analisi la principale componente del "costo" è di fatto il prezzo del farmaco e, soprattutto, che essa non era mirata alla valutazione dell'efficacia reale (*effectiveness*) del principio attivo. Si tratta certamente di una significativa limitazione dello studio, le cui conclusioni debbono essere quindi validate da ulteriori analisi.

Lambe T, Duarte R, Mahon J, Nevitt S, Greenhalgh J, Boland A, Beale S, Kotas E, McEntee J, Pomeroy I

Cladribine Tablets for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal

Pharmacoeconomics. 2019 Mar;37(3):345-357.

As part of the single technology appraisal process, the National Institute for Health and Care Excellence invited Merck to submit evidence for the clinical and cost effectiveness of cladribine tablets (cladribine) for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS). Rapidly evolving severe (RES) and sub-optimally treated (SOT) RRMS were specified by the National Institute for Health and Care Excellence as subgroups of interest. The Liverpool Reviews and Implementation Group at the University of Liverpool was the Evidence Review Group. This article summarises the Evidence Review Group's review of the company's evidence submission for cladribine and the Appraisal Committee's final decision.

The final scope issued by the National Institute for Health and Care Excellence listed the following disease-modifying treatments as comparators: alemtuzumab, daclizumab, fingolimod and natalizumab. At the time of the company submission, a licence was anticipated for low-dose cladribine. The main clinical evidence (the CLARITY trial) in the company submission focused on the efficacy of low-dose cladribine vs. placebo. The CLARITY trial showed a statistically significant reduction in relapse rate for cladribine in the RES-RRMS subgroup (n = 50) but not in the SOT-RRMS subgroup (n = 19). Cladribine showed a numerical, but not a statistically significant, advantage in delaying disability progression at 6 months in the RES-RRMS subgroup. Disability progression benefits could not be estimated for those in the SOT-RRMS subgroup because of few events. The Evidence Review Group's main concern regarding the clinical evidence was the small sample size of the subgroups. To compare the effectiveness of cladribine to other disease-modifying treatments, the company conducted network meta-analyses, which showed cladribine and its comparators to be equally effective. The Evidence Review Group considered the results of the disease-modifying treatments to be unreliable because few trials were in the network. The company's cost-effectiveness evidence showed cladribine to be cheaper and more effective than other disease-modifying treatments in the RES-RRMS arm and the SOT-RRMS arm. The results were most sensitive to treatment effect on disability progression at 6 months. The Evidence Review Group was concerned that there was insufficient evidence to conclude that cladribine was superior to placebo in delaying disability progression. The Evidence Review Group amended the company's economic model to allow alternative estimates for the treatment effect of cladribine and its comparators on relapse rate and disability progression at 6 months.

The Evidence Review Group made other changes to the company model. After implementing all the amendments, cladribine remained cost effective in the RES-RRMS and SOT-RRMS subgroups.

The Appraisal Committee recognised the uncertainty in the available data but concluded that cladribine could be considered a cost-effective use of National Health Service resources.

Il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) del Regno Unito, da sempre attento alle valutazioni di farmacoeconomia, ha recentemente aggiornato le sue linee guida sull'impiego di cladribina nella sclerosi multipla (SM). Il nuovo rapporto – disponibile *online* (<https://www.nice.org.uk/guidance/TA616>) e di cui si consiglia la lettura integrale – conclude che cladribina è *cost-effective* rispetto ad altri trattamenti (schema terapeutico con dosi minori e ridotto monitoraggio) ed è quindi raccomandata nei pazienti con SM recidivante-remittente (SM-RR) “aggressiva” a rapida evoluzione o con risposta subottimale alla terapia iniziale.

Va preliminarmente osservato che il NICE, con procedura di *Accelerate Access Collaborative* (AAC, ovvero una “corsia preferenziale rapida” per farmaci *breakthrough*, cioè capaci

di offrire un significativo e rilevante cambiamento clinico nella storia naturale di una patologia), ha compreso cladribina orale tra le sette “tecnologie” ad alto potenziale che non sono attualmente disponibili per tutti coloro che potrebbero trarne beneficio. Anticipando quindi l'aggiornamento delle linee guida, il NICE ne raccomanda ora l'impiego per il trattamento di adulti con SM-RR grave in rapida evoluzione, ovvero con almeno due recidive nell'anno precedente e una lesione T1 gadolinio-positiva alla risonanza magnetica (RM) basale o un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM. Cladribina è altresì raccomandata in soggetti con SM-RR ad alta attività che non ha risposto in maniera ottimale all'iniziale terapia modificante, ovvero con una recidiva nell'anno precedente ed evidenza di attività alla RM.

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 riacutizzazioni.

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)



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.

