

S m I L E

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 4
SUPPLEMENTO
N. 3 - 2020

Stato dell'arte della valutazione e della riabilitazione
cognitiva nella sclerosi multipla

Maria Giulia Corni

66

Il lume intestinale e la sclerosi multipla

Vincenzo Busillo

70

La gestione della sclerosi multipla ai tempi del Covid-19:
un'App dedicata alla modifica dello stile di vita per la
presa in carico a distanza

Laura Mendozzi

77

Profilo funzionale, autonomia e partecipazione
in pazienti in terapia con farmaci modificanti
il decorso di malattia di seconda linea:
osservazioni e monitoraggio

Loredana Sabbatini

82

RASSEGNA
BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione*

92

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 settembre 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

Stato dell'arte della valutazione e della riabilitazione cognitiva nella sclerosi multipla

Maria Giulia Corni

66

Il lume intestinale e la sclerosi multipla

Vincenzo Busillo

70

La gestione della sclerosi multipla ai tempi del Covid-19: un'App dedicata alla modifica dello stile di vita per la presa in carico a distanza

Laura Mendozzi

77

Profilo funzionale, autonomia e partecipazione in pazienti in terapia con farmaci modificanti il decorso di malattia di seconda linea: osservazioni e monitoraggio

Loredana Sabattini

82

!RASSEGNA BIBLIOGRAFICA a cura della Redazione

92

L'app per rimanere sempre aggiornato...



...sulla terapia della Sclerosi Multipla!



Download on the App Store



GET IT ON Google play

Stato dell'arte della valutazione e della riabilitazione cognitiva nella sclerosi multipla

Maria Giulia Corni

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia cronica autoimmune demielinizzante del Sistema Nervoso Centrale (SNC). Si stima siano oltre 122.000 le persone colpite da SM in Italia, con una diffusione doppia nel sesso femminile rispetto a quello maschile; nella maggior parte dei casi la diagnosi avviene fra i 20 e i 40 anni di età (Barometro della Sclerosi Multipla - 2019, AISM).

La patogenesi della sclerosi multipla è caratterizzata da un danno o da una perdita della guaina mielinica che riveste ed isola le fibre nervose. Le aree di perdita di mielina, definite “placche” o “lesioni”, disseminate sia in funzione della dimensione temporale sia di quella spaziale, possono interessare differenti regioni del sistema nervoso centrale e del midollo spinale, comportando la comparsa di una vasta gamma di sintomi. Anche il decorso della patologia è caratterizzato da un'ampia variabilità ⁽¹⁾: la forma più frequente è quella de-

finita recidivante-remittente (SM-RR), determinata da un'alternanza di episodi acuti (recidive) e successivi periodi di recupero parziale o totale dei sintomi (remissioni). Può gradualmente convertirsi nella forma secondariamente progressiva (SM-SP), contraddistinta da un progressivo accumulo di disabilità nel tempo, con o senza ricadute occasionali nel corso della progressione clinica. Un ulteriore fenotipo di sclerosi multipla, la primariamente progressiva (SM-PP), è caratterizzato da un graduale peggioramento della disabilità neurologica sin dall'esordio dei primi sintomi in assenza di riacutizzazioni prima della progressione clinica. La sindrome clinicamente isolata (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*) è determinata da un singolo episodio clinico che riflette un evento infiammatorio demielinizzante focale o multifocale nel SNC della durata di almeno 24 ore ⁽²⁾. Infine, è stata descritta un'entità neuroradiologica, definita Sindrome Radiologicamente Isola-

ta (RIS, *Radiologically Isolated Syndrome*), caratterizzata dal riscontro accidentale alla RM di anomalie suggestive di sclerosi multipla in assenza di segni/sintomi caratteristici della patologia ⁽¹⁾.

Le manifestazioni cliniche

La sclerosi multipla può essere caratterizzata da una varietà di manifestazioni cliniche: disturbi della sensibilità, spasticità, difficoltà di coordinazione e di equilibrio, fatica, dolore, disturbi visivi, nonché alterazioni cognitive-comportamentali. Il deficit cognitivo è oggi riconosciuto come uno dei sintomi più frequenti della SM; può manifestarsi sin dagli stadi più precoci di malattia, determinando severe ricadute sia sulla qualità di vita del paziente e dei suoi familiari, sia sull'efficacia nella vita quotidiana, in attività come la guida, le relazioni sociali, l'occupazione lavorativa e lo studio. La presenza di alterazioni cognitive è associata anche ad una scarsa aderenza ai trattamenti, tra i quali quelli *disea-*

se-modifying⁽³⁾. Nella complessa patogenesi delle alterazioni cognitive nella sclerosi multipla possono contribuire lesioni coinvolgenti sia la sostanza bianca sia la sostanza grigia, con particolare interessamento di una porzione dell'ippocampo (CA1), del *network* prefrontale-temporale, del talamo e dei gangli della base^(4,5). La presenza di alterazioni dell'umore, quali depressione e ansia, nonché la fatica percepita dal paziente, possono aggravare ulteriormente il quadro cognitivo.

Valutazione neuropsicologica nella sclerosi multipla

Il deficit cognitivo può manifestarsi in tutte le forme di malattia: è descritto nel 25-30% dei pazienti con CIS, nel 30-40% dei pazienti con SM-RR a cinque anni dalla diagnosi, fino ad una prevalenza del 60% nelle forme progressive di patologia⁽³⁾. Le alterazioni cognitive interessano principalmente la velocità di elaborazione di informazioni e la *working memory*, ma anche la memoria episodica, l'attenzione, le funzioni esecutive e le abilità visuo-spaziali. Risulta pertanto fondamentale, nella pratica clinica, implementare la valutazione cognitiva che permetta di rilevare l'eventuale presenza di alterazioni mediante test di *screening* o batterie neuropsicologiche più approfondite.

Fra i test di *screening* più sensibili alla valutazione della velocità di elaborazione e dell'attenzione sostenuta si annovera il *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) nella versione orale; di rapida somministrazione, è caratterizzato da buone proprietà psicometriche ovvero una sensibilità dell'82%, una specificità del 60% ed un limitato "effetto pratica". Tra gli

strumenti di rapida somministrazione, quindi, consigliati nella pratica clinica quotidiana, è suggerita anche la batteria BICAMS (*Brief International Cognitive Assessment for MS*), che permette di indagare tre dei domini cognitivi più frequentemente compromessi nella sclerosi multipla: la velocità di elaborazione di informazioni (mediante il *Symbol Digit Modalities Test* - SDMT), la memoria verbale (mediante il *Controlled Verbal Learning Test* - CVLT II) e la memoria visuo-spaziale (mediante il *Brief Visuospatial Memory Test Revised* - BVMT-R).

Strumenti neuropsicologici più approfonditi richiedono una maggiore esperienza clinica e prevedono un maggior tempo di somministrazione. Tra questi, le due batterie più utilizzate sono la BRB - Batteria Breve Ripetibile di test neuropsicologici (Rao *et al.*, 1986) - e la MACFIMS - *Minimal Assessment of Cognitive Functions in MS*⁽⁶⁾, per le quali sono disponibili valori normativi tarati sulla popolazione italiana.

La BRB è composta da test che indagano l'apprendimento di materiale verbale (*Selective Reminding Test*, SRT) e visuo-spaziale (*10/36 Spatial Recall Test*, SPART), la velocità di elaborazione di informazioni e l'attenzione sostenuta (SDMT), la memoria di lavoro (*Paced Auditory Serial Addition Test*, PASAT 3" e 2") e la fluenza semantica (*Word List Generation*, WLG). Il tempo medio di somministrazione è di circa 30 minuti. È necessario, tuttavia, considerare che le prove neuropsicologiche di cui si compone la batteria BRB sono da molti considerate non sufficientemente rappresentative delle funzioni esecutive; per superare a ciò, la batteria può essere integrata con ulteriori singole prove

formali (ad esempio, il test di Stroop, per la valutazione dei processi attentivo-inibitori).

La seconda batteria neuropsicologica più utilizzata per valutare la presenza di deficit cognitivi nei pazienti con SM è la MACFIMS, che indaga la fluenza fonemica (*Controlled Oral Word Association Test*, COWAT), l'apprendimento visuo-spaziale (*Brief Visuospatial Memory Test-Revised*, BVMT-R), la memoria di lavoro (PASAT 3" e 2"), la percezione visuo-spaziale (*Judgment of Line Orientation Test*, JLO), l'apprendimento verbale (CVLT), la velocità di elaborazione di informazioni (SDMT) e le funzioni esecutive (*Delis-Kaplan Executive Function System Sorting Test*, D-KEFS ST).

Un vantaggio della batteria MACFIMS rispetto alla BRB è quindi rappresentato dalla completezza, prevedendo anche l'esplorazione delle funzioni esecutive. Nel 2018 è stato pubblicato un *consensus paper* italiano in merito alla valutazione del deficit cognitivo associato alla sclerosi multipla nella pratica clinica⁽³⁾: gli Autori suggeriscono di condurre la valutazione in una fase non acuta di malattia (ad almeno un mese dopo l'ultima ricaduta/trattamento con steroidi) e, preferibilmente, durante ogni visita di *follow-up*, mediante l'utilizzo di una scala di *screening*. La somministrazione con regolarità di test neuropsicologici, infatti, può aiutare il clinico sia nella valutazione dell'attività di malattia, sia nelle scelte terapeutiche⁽⁷⁾. È stata inoltre sottolineata la necessità di associare la valutazione di ulteriori fattori che possono sovrapporsi al deficit cognitivo, quali la fatica e i sintomi ansioso-depressivi, mediante la somministrazione di scale specifiche.

Riabilitazione cognitiva nella sclerosi multipla

I dati della letteratura non consentono ancora di determinare se le terapie *disease-modifying* attualmente disponibili abbiano un'influenza sulle alterazioni cognitive, così come risultano ancora deboli le evidenze a favore di una reale efficacia dei *training* riabilitativi cognitivi.

Nel 2014 una metanalisi Cochrane⁽⁸⁾ ha esaminato 20 studi, per un totale di 986 partecipanti (20 controlli e 966 pazienti con fenotipo prevalentemente remittente-ricidivante), finalizzati alla verifica dei possibili effetti indotti da una riabilitazione cognitiva, sia formali (rilevati mediante testistica neuropsicologica), sia qualitativi (ricaduta sullo svolgimento delle attività della vita quotidiana, sul livello di fatica, sui

sintomi ansioso-depressivi e sulla qualità della vita percepita).

Nonostante sia stato riscontrato uno scarso livello di efficacia dei training neuropsicologici sul deficit cognitivo, nell'interpretazione dei dati assume particolare rilievo l'ampia eterogeneità della casistica studiata, con riferimento non solo al decorso e al grado di severità della patologia, ma anche al livello di compromissione cognitiva di ogni singolo paziente e alla durata/frequenza/obiettivo dell'intervento cognitivo proposto.

Analizzati singolarmente, infatti, diciotto dei venti studi esaminati hanno mostrato benefici, in particolare modo sulle capacità mnestiche e sulla memoria di lavoro.

Molteplici studi condotti mediante tecniche di *neuroimaging* hanno

inoltre descritto fenomeni di neuroplasticità indotti dai trattamenti di riabilitazione cognitiva proposti⁽⁹⁾. Nel lavoro di Leavitt *et al.*⁽¹⁰⁾ è stato descritto un trattamento riabilitativo di apprendimento verbale che ha dimostrato per la prima volta un aumento della connettività neurale fra due *network* implicati nella memoria: il *network* ippocampale, coinvolto nella codifica di nuove informazioni, e il *Brain Default Network* (di cui fanno parte il giro precentrale sinistro, il giro frontale medio sinistro, il giro del cingolo sinistro), implicato nel consolidamento *off-line* e costante di nuove memorie. Sumowski *et al.*⁽¹¹⁾ hanno sottolineato la necessità di adottare un approccio riabilitativo che sia olistico, ovvero strutturato tenendo in considerazione aspetti di tipo co-

IT/NONNI/0719/0022 - 08/07/2019



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.

gnitivo (profilo lesionale, alterazioni neuropsicologiche), emotivo e psicosociale del singolo paziente, potenziandone i punti di forza.

A causa dell'elevata eterogeneità dei casi studiati, sia in termini di profili di alterazione cognitiva, sia relativamente alle variabili di vita personali, ad oggi non è stato possibile determinare parametri univoci per lo studio e l'applicazione clinica dei progetti di neuroriabilitazione, che spazino dall'uso di *training* computerizzati a quello di tecniche di stimolazione cerebrale non invasiva (ad esempio, TMS e tDCS) ⁽¹²⁾.

Conclusioni

Il deficit cognitivo è diffusamente considerato uno dei sintomi più frequenti nella sclerosi multipla ed una delle principali fonti di disabilità neurologica nei pazienti, a causa della severa ricaduta sulla qualità di vita del soggetto e sulle capacità di far fronte alle richieste ambientali (personali, professionali e sociali). Diventa, quindi, di fondamentale importanza, nella pratica clinica, l'implementazione della valutazione formale delle alterazioni cognitive, mediante l'utilizzo sia di scale di *screening* sia di batterie più appro-

fondite. Sulla scorta della letteratura recente, è importante che un percorso di riabilitazione cognitiva sia olistico, ovvero personalizzato in base agli aspetti cognitivi (profilo lesionale, alterazioni cognitive), emotivi e psicosociali del singolo paziente. Ad oggi, le evidenze a favore di una reale efficacia dei *training* cognitivi riabilitativi sono ancora limitate, sebbene promettenti; sarà quindi necessario, in futuro, investire in studi nel campo della neuroriabilitazione e neuromodulazione, al fine di ottenere un'implementazione anche di questi percorsi nella pratica clinica ■

Bibliografia

1. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278-86.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
3. Amato MP, Brescia Morra V, Falautano M, et al. Cognitive assessment in multiple sclerosis—an Italian consensus. *Neurol Sci*. 2018;39(8):1317-24.
4. DeLuca GC, Yates RL, Beale H, Morrow SA. Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: Clinical, Radiologic and Pathologic Insights. *Brain Pathol*. 2015;25(1):79-98.
5. Pitteri M, Dapor C, Pisani AI, et al. Executive functioning affects verbal learning process in multiple sclerosis patients: behavioural and imaging results. *J Neuropsychol*. 2019 Nov 30. doi: 10.1111/jnp.12198.
6. Grossi P, Portaccio E, Bellomi F. The minimal neuropsychological assessment of MS patients (MACFIMS): normative data of the Italian population. *Neurol Sci*. 2020;41(6):1489-96.
7. Kalb R, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018;24(13):1665-80.
8. Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD009131.
9. Chiaravalloti ND, Genova HM, DeLuca J. Cognitive Rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. *Front Neurol*. 2015;6:67.
10. Leavitt VM, Wylie GR, Girgis PA, et al. Increased functional connectivity within memory networks following memory rehabilitation in multiple sclerosis. *Brain Imaging Behav*. 2014;8(3):394-402.
11. Sumowski JF, Benedict R, Enzinger C et al. Cognition in multiple sclerosis: State of the field and priorities for the future. *Neurology*. 2018;90(6):278-88.
12. Nasios G, Bakirtzis C, Messinis L. Cognitive Impairment and Brain Reorganization in MS: Underlying Mechanisms and the Role of Neurorehabilitation. *Front Neurol*. 2020; 11:147.

Il lume intestinale e la sclerosi multipla

Vincenzo Busillo

U.O. Neurologia, Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Maria SS. Addolorata Eboli (SA) – ASL Salerno

Introduzione

Il nostro organismo è dotato di diverse barriere biologiche la cui funzione è quella di mantenere l'omeostasi separando l'ambiente esterno dall'ambiente interno. Una di queste è la barriera intestinale, unità funzionale organizzata in più strati, la cui funzione è quella di mantenere una normale permeabilità dell'intestino ed impedire il passaggio del contenuto luminale nel circolo sanguigno, al fine di non attivare una risposta immunitaria anomala e non indurre uno stato flogistico. Tale barriera è in grado di riconoscere i microrganismi commensali e distinguerli dai patogeni, disponendo un'adeguata risposta immunitaria ⁽¹⁾. Una funzione di barriera intestinale compromessa è una caratteristica importante di molte malattie, come la malattia infiammatoria intestinale, malattia da trapianto contro ospite e celiachia. Il sistema nervoso centrale (SNC), estremamente sensibile alle variazioni omeostatiche, è dotato del-

la barriera emato-encefalica (BEE), unità anatomico-funzionale con funzione di protezione del tessuto cerebrale dagli elementi nocivi presenti nel sangue. Le alterazioni della BEE sono una caratteristica essenziale della fisiopatologia della sclerosi multipla (SM). La disregolazione immunitaria mediata della barriera emato-encefalica consente la migrazione delle cellule infiammatorie attivate nel cervello, che a sua volta induce demielinizzazione, perdita assonale e altri danni ai tessuti ⁽²⁾. Molte molecole presenti nelle *tight junctions* delle cellule endoteliali della BEE (occludina, claudine e *zona occludens-1*) sono identiche a quelle nei tessuti intestinali ⁽³⁾.

La barriera intestinale

La barriera intestinale è un'unità funzionale organizzata in più strati (Fig. 1): una barriera superficiale fisica che ostacola l'adesione batterica impedendone la diffusione nei tessuti sottostanti, una barriera secretoria che include peptidi anti-

microbici, muco e liquido, e una barriera immunologica funzionale più profonda in grado di discriminare i microrganismi fra patogeni e commensali, inducendo una risposta immune o una tolleranza ⁽⁴⁾. L'integrità della barriera è mantenuta anche dal pH basso del succo gastrico ad azione battericida ⁽⁵⁾.

Una delle principali cause di aumento della permeabilità della barriera intestinale è l'infiammazione, ove citochine infiammatorie (interferoni, Interleuchina-17, *Tumor Necrosis Factor- α* , lo stress ossidativo calcio-dipendente) alterano le molecole presenti nelle *tight junctions* delle cellule endoteliali ed inducono una maggiore permeabilità intestinale.

Omeostasi della barriera intestinale, microbioma e neuroinfiammazione

L'interazione fra microbioma e barriera intestinale è di fondamentale importanza per l'integrità e l'omeostasi della stessa, le cui alterazioni fa-

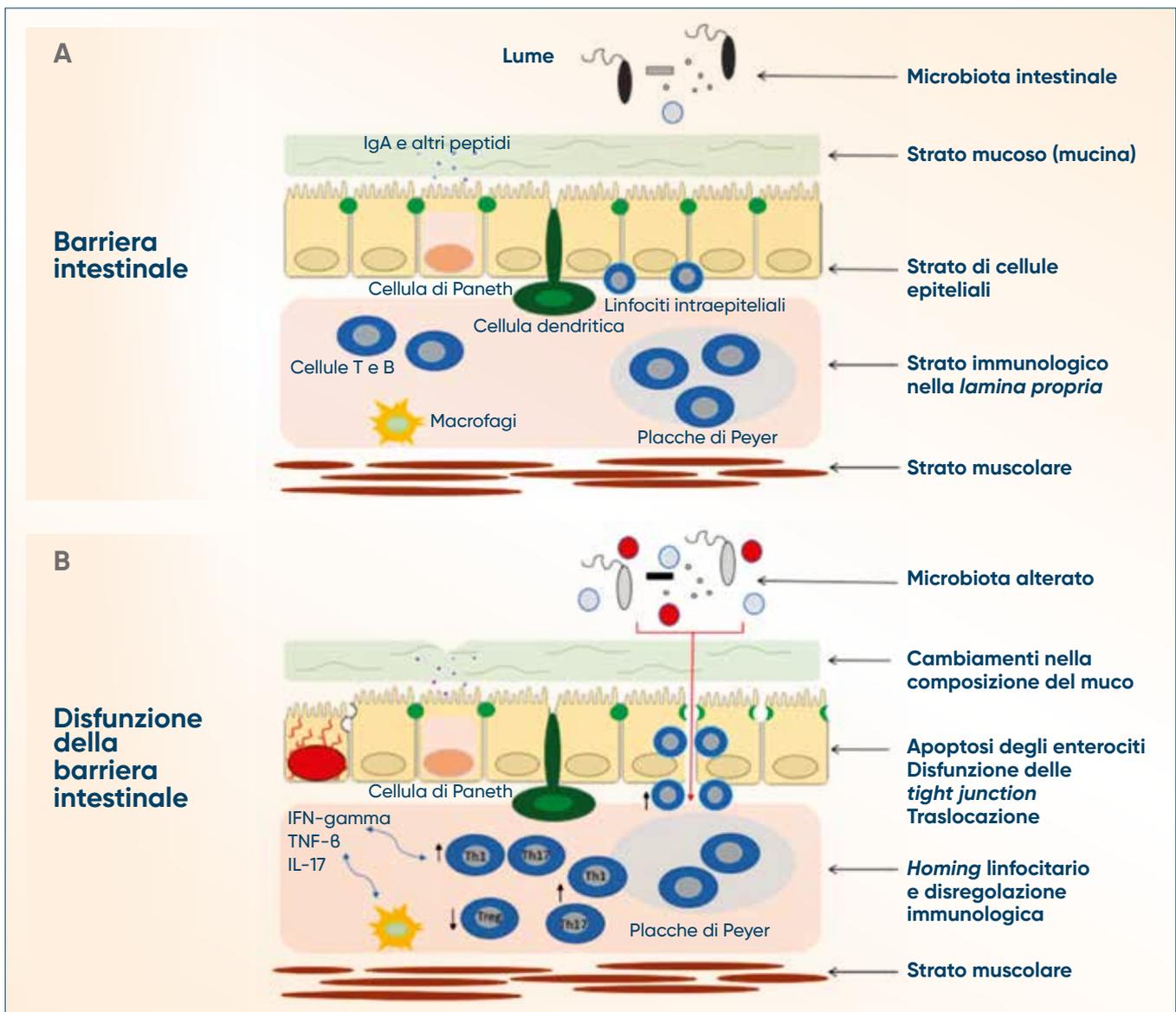


Figura 1. La normale barriera intestinale è composta da più strati (A). Dal lato luminale verso l'esterno, è presente uno strato di muco in stretto contatto con il microbiota commensale, lo strato epiteliale monocellulare (costituito da proteine a giunzione stretta qui rappresentate come cerchi verdi chiusi), la lamina propria e la sottomucosa contenente la barriera immunologica, e infine lo strato muscolare e connettivo. Cambiamenti nel microbiota, composizione del muco, morte delle cellule epiteliali, funzione delle tight junctions e disregolazione immunologica potrebbero portare alla rottura della barriera intestinale e all'aumento della permeabilità (B)⁽⁶⁾.

vorirebbero la neuroinfiammazione. A tal proposito diversi studi hanno evidenziato che nei pazienti con sclerosi multipla sono riscontrabili alterazioni nel microbioma intestinale, rafforzando il concetto di asse intestino-cervello-microbioma. A tutt'oggi sono in corso studi multicentrici volti a definire un "microbioma centrale", in quanto non è stato descritto uno specifico "fenotipo del microbioma della sclerosi multipla".

Si evidenzia un'abbondanza di *Streptococcus*, *Anaerostipes*, *Faecalibacterium*, *Pseudomonas*, *Mycoplasma*, *Haemophilus*, *Blautia* e *Dorea* e una relativa riduzione di *Clostridi*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Parabacteroides* e *Adlercreutzia*. Nella sclerosi multipla pediatrica, i pazienti hanno livelli più elevati di membri di *Desulfovibrionaceae* e deplezione in *Lachnospiraceae* e *Ruminococcaceae*. Alla base dei cambiamenti del microbioma potrebbero esserci disordini

immunologici inerenti le citochine, l'interferone o le cellule pro-infiammatorie intestinali (Th17).

A tal proposito, si è visto che i topi privi di germi intestinali hanno una forma attenuata di encefalomielite autoimmune sperimentale (EAE, *Experimental Autoimmune Encephalomyelitis*).

In tali modelli sperimentali sono presenti nell'intestino e nel SNC bassi livelli di Interleuchina-17 (citochina pro-infiammatoria prodotta

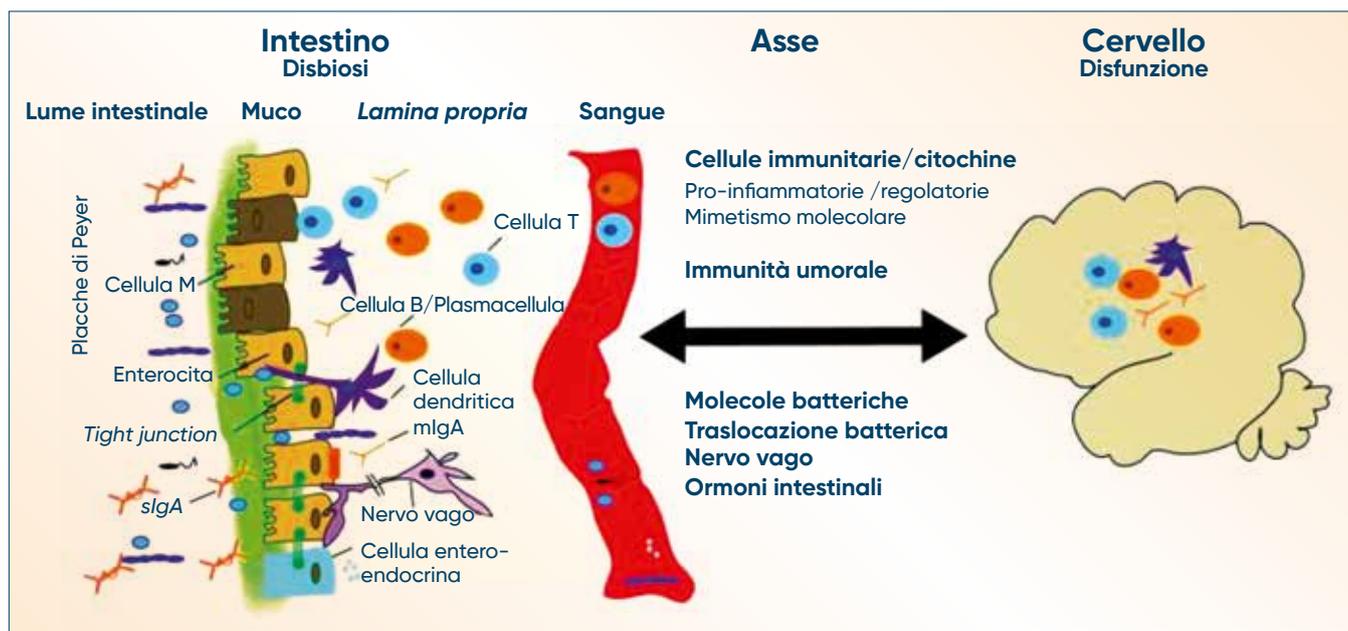


Figura 2. L'interfaccia della mucosa intestinale è una zona di intensa interazione tra il microbiota intestinale nello spazio luminale e le cellule immunitarie situate nella lamina propria e arricchita di follicoli linfoidi, le placche di Peyer. Meccanismi putativi, mediante i quali la disbiosi nell'intestino può influenzare l'infiammazione del SNC nei pazienti con SM, attraversano le cellule immunitarie tramite uno squilibrio di citochine pro- e anti-infiammatorie. Altre vie di comunicazione comprendono: l'immunità umorale, le molecole batteriche (acidi grassi, etc.), la traslocazione batterica diretta che porta all'attivazione del sistema immunitario innato, e la comunicazione diretta attraverso il nervo vago o il rilascio di ormoni intestinali (ad esempio, 5-idrossitriptamina). (*mIgA* = IgA monomerica; *slgA* = IgA secretoria).

da Th17) ed un aumento delle *Tregs* che esprimono l'ectonucleotidasi CD39 con azione immunomodulante ed anti-infiammatoria (molecola in grado di scindere l'ATP extracellulare bloccandone l'azione infiammatoria e aumentando la produzione di adenosina, cui si riconoscono proprietà anti-infiammatorie).

La colonizzazione con batteri filamentosi segmentati, che usano una struttura a gancio per attaccarsi alle cellule intestinali e rilasciare vescicole piene di molecole che possono impedire al sistema immunitario di attaccare i microbi, determina un aumento della produzione di IL-17 e lo sviluppo di EAE gravi. Al contrario, altri commensali intestinali come *P. histicola* o *B. fragilis* sono in grado di sopprimere la gravità dell'EAE, diminuendo le cellule pro-infiammatorie Th1 e Th17 e aumentando le *Tregs*.

Un microbioma alterato porta an-

che a cambiamenti in alcuni prodotti associati ai batteri noti per influenzare l'omeostasi intestinale e le risposte neuroimmuni, come gli acidi grassi a catena corta (SCFA, *Short Chain Fatty Acids*) - butirrati, propionati e acetati - prodotti dalla fermentazione anaerobica batterica di carboidrati alimentari e fibre alimentari.

Gli SCFA regolano il trasporto di sodio a livello delle cellule epiteliali intestinali e attivano l'inibizione dell'istone deacetilasi, deputata all'apoptosi cellulare oltre che regolare la struttura e la funzione immunitaria della microglia e degli astrociti; riducono anche la proliferazione delle cellule T e la produzione di citochine nell'intestino e attivano, insieme ai metaboliti del triptofano dietetico, indoxil-3-solfato e acido indolo-3-propionico, il recettore dell'aril-idrocarburo (AHR) che agiscono sull'astrocita e riducono l'infiammazione tramite gli interfe-

roni di tipo I.

A tale riguardo, si è osservato che nei pazienti SM, i livelli circolanti di agonisti AHR erano diminuiti. Nei modelli EAE, la somministrazione di SCFA ha portato ad un miglioramento della gravità della malattia in associazione con una riduzione delle cellule Th1 e un aumento delle *Tregs* ⁽⁷⁾.

Gli SCFA potrebbero anche modulare la permeabilità della barriera emato-encefalica agendo a livello delle molecole presenti nelle *tight junctions* delle cellule endoteliali (occludina) ⁽⁸⁾ (Fig. 2).

Un elemento immunopatogeno comune fra SM e microbiota intestinale potrebbe essere legato a meccanismi di mimetismo molecolare, ove linfociti autoreattivi specifici potrebbero essere attivati in modo incrociato da antigeni presenti in microrganismi del microbiota, come *Bacteroides* spp ed *Enterococcus faecalis* e la mielina ⁽⁹⁾.

Alterazione della barriera intestinale e malattie demielinizzanti

Diverse malattie gastrointestinali, caratterizzate da alterazioni della barriera intestinale, sono frequentemente in comorbidità con malattie demielinizzanti. In particolare, la malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD, *Inflammatory Bowel Disease*) condivide con la sclerosi multipla comuni aspetti epidemiologici, genetici ed immunologici e, più specificamente, una maggiore incidenza di IBD tra i pazienti con SM e di SM tra i pazienti con IBD. Sia i pazienti con IBD che quelli con SM sembrano avere un rischio aumentato del 50% di comorbidità con SM o IBD, rispettivamente, senza alcuna differenza tra la malattia di Crohn e la colite ulcerosa. Nei pazienti con IBD è presente un aumen-

to di 3 volte delle lesioni iperintense della sostanza bianca alla risonanza magnetica, una riduzione del volume della sostanza grigia e una ridotta diffusività assiale nei principali tratti della sostanza bianca.

Le lesioni della sostanza bianca nella IBD possono essere di varia natura (ischemica, vasculitica), ma è indicativo il riscontro di demielinizzazione in oltre il 70%, rispetto al 30% nei controlli per età e per sesso.

Tali elementi potrebbero evidenziare un collegamento fra la barriera intestinale e la demielinizzazione del SNC, non solo in rapporto con il microbioma intestinale commensale ma anche con l'integrità della barriera stessa.

È stato osservato che il test di permeabilità al lattulosio/mannitolo è anormale in una larga percentuale dei pazienti SM, pur non rilevando

alcuna associazione tra alterazioni della permeabilità e carico della lesione alla RM cerebrale⁽¹⁰⁾. Analoghi riscontri sono stati evidenziati anche nei modelli sperimentali di EAE (modelli animali di sclerosi multipla) ove si è osservata alterata permeabilità intestinale, ridotto spessore della sottomucosa e alterazioni delle *tight junctions* nelle cellule epiteliali intestinali in rapporto alla gravità dell'EAE.

Le alterazioni della barriera intestinale possono essere in rapporto ad infezioni sistemiche o del SNC, complicanza comune nei pazienti con SM, ad anomalie dell'interazione microbiota-barriera, da cui una variazione impropria della risposta immunitaria con disregolazione neuroimmune per passaggio anomalo trans mucoso di antigeni dannosi o immunogenici (Fig. 3).

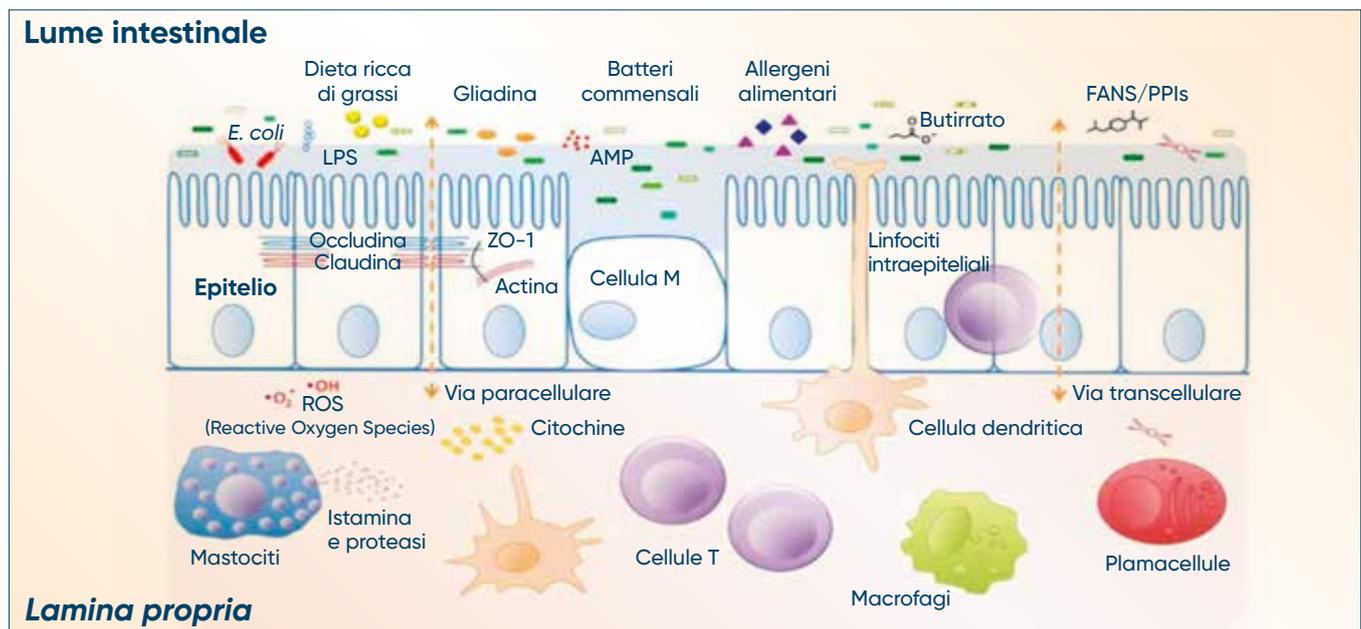


Figura 3. La barriera intestinale è composta da diversi strati che forniscono protezione contro l'invasione microbica. Il lume intestinale contiene peptidi antimicrobici (AMP), IgA e batteri commensali che inibiscono la colonizzazione di agenti patogeni. Uno strato di muco copre la superficie intestinale fornendo una barriera fisica. Lo strato epiteliale è costituito da un singolo strato di cellule epiteliali che sono sigillate da proteine a giunzione stretta come occludina, claudina e zonulina-1 che impediscono il passaggio paracellulare. Questo strato ospita anche linfociti intraepiteliali, cellule M (placche di Peyer sovrastanti e follicoli linfoidi), cellule di calice che producono muco e cellule di Paneth che producono batteriocina. La lamina propria contiene una grande quantità di cellule immunitarie, sia del sistema immunitario innato (ad es. macrofagi, cellule dendritiche, mastociti) sia del sistema immunitario adattativo (ad es. cellule T, plasmacellule che producono IgA). Inoltre, le cellule del SNC ed enterico innervano nella lamina propria. I fattori che influenzano la funzione di barriera intestinale includono batteri patogeni come l'*E. coli* enteropatogeno, una dieta ricca di grassi, lipopolisaccaridi (LPS), farmaci come i FANS e gli inibitori della pompa protonica (PPI), nonché vari allergeni alimentari e la componente gliadina del glutine⁽¹⁰⁾.

Le alterazioni dei meccanismi omeostatici intestinali nella SM potrebbero avere, come conseguenza, un aumento della traslocazione batterica attraverso una barriera intestinale compromessa.

Si è osservata una correlazione fra livelli plasmatici di endotossina (lipopolisaccaride, LPS) con produzione di IL-6, citochina multifunzionale, sia pro-infiammatoria, sia anti-infiammatoria, e scala EDSS da cui l'ipotesi di un'endotossinemia di basso grado che potrebbe essere presente in pazienti con SM, probabilmente a causa della traslocazione batterica nel contesto di una barriera intestinale alterata. Infine, anche l'uso

di terapie orali modificanti la malattia e/o di farmaci sintomatici nella sclerosi multipla costituisce una preoccupazione, poiché la barriera intestinale è essenziale per l'assorbimento dei farmaci.

Farmaci modificanti il decorso della malattia e barriera intestinale

I farmaci modificanti il decorso di malattia (DMDs, *Disease-Modifying Drugs*) normalmente utilizzati nella SM possono modificare il microbioma, ma non è noto con esattezza se i loro possibili effetti sulla barriera intestinale possono contribuire all'efficacia terapeutica (Fig. 4).

Interferoni

Esistono prove che suggeriscono che gli interferoni endogeni potrebbero influenzare la barriera intestinale. Gli interferoni di tipo I, inclusi IFN α e IFN β , sono parte integrante della risposta immunitaria dell'ospite innato al microbiota intestinale e modulano le interazioni bilaterali tra cellule epiteliali e flora commensale.

Agirebbero stabilizzando le barriere biologiche (barriera intestinale, BEE) agendo sulle *tight junctions* delle cellule endoteliali, inibendo la continua proliferazione dell'epitelio intestinale e aumentando la quota di *Tregs* intestinali.

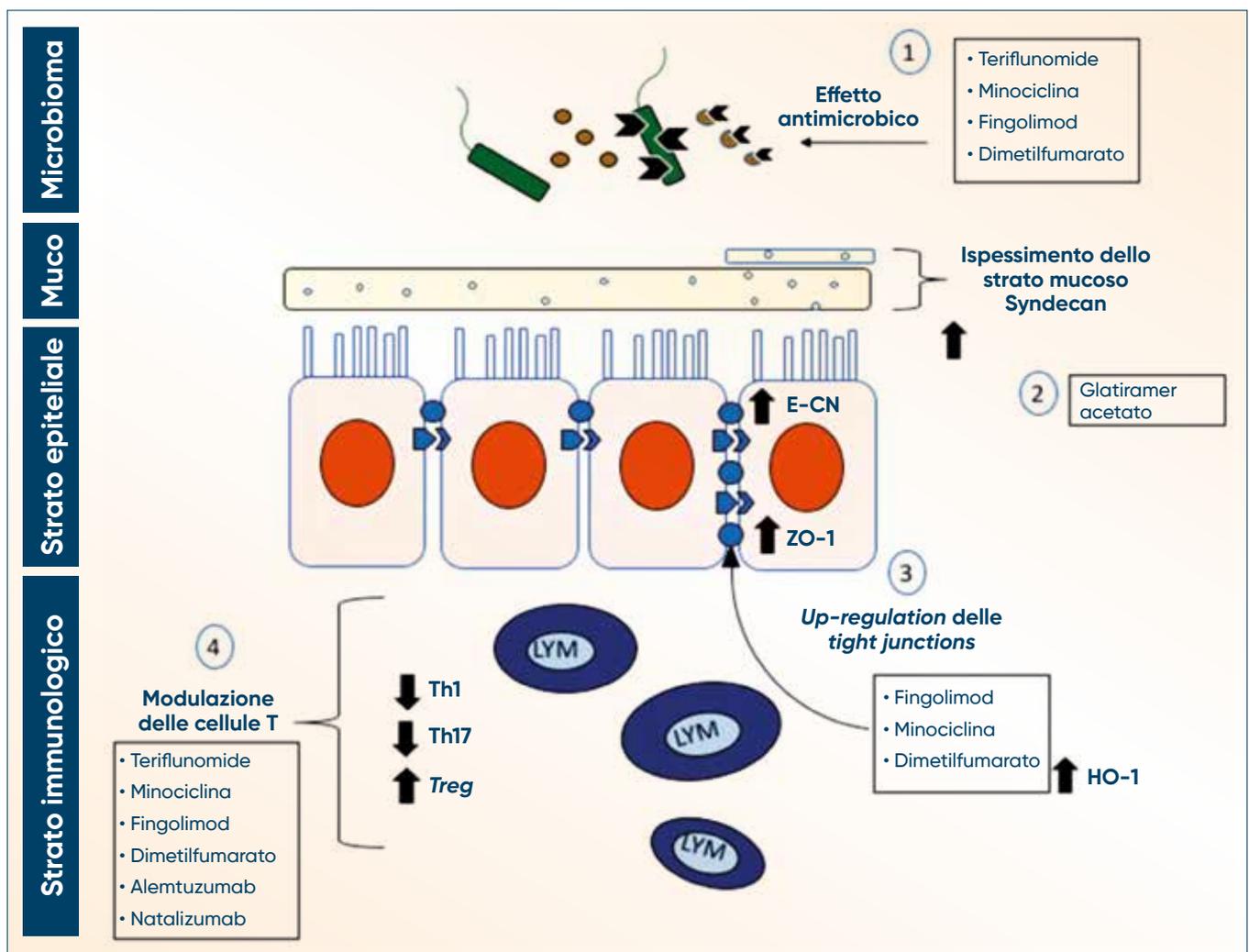


Figura 4. Diversi DMDs nell'uso clinico possono modulare vantaggiosamente la funzione di barriera intestinale attraverso una varietà di meccanismi.

Altresì, il microbiota intestinale stimola la produzione di IFN β a livello dendritico.

Glatiramer acetato

Diversi studi hanno dimostrato che il glatiramer acetato (GA) riduce la lesione del colon nei modelli animali di colite, attraverso la riduzione della segnalazione del TNF α , l'elevazione delle cellule T regolatorie e l'aumento dei mediatori anti-infiammatori come IL-10 e TGF β .

Il GA induce anche una modificazione del microbiota con variazioni quantitative di *Bacteroidaceae*, *Faecalibacterium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillaceae*, *Clostridium* e altri *Clostridiales*.

Natalizumab

Il natalizumab blocca le integrine, glicoproteine implicate nel processo immuno-infiammatorio nelle IBD per la loro azione di reclutamento dei linfociti T nel sito della flogosi, potendo modulare la risposta infiammatoria in questa zona nella sclerosi multipla.

Nei modelli di EAE di topo si osserva un aumento di cellule pro-infiammatorie Th17 e una riduzione di *Tregs* nell'intestino. Le integrine promuovono la differenziazione delle cellule Th17. Nei pazienti con sclerosi multipla, il trattamento con natalizumab riduce le popolazioni di integrina α -4-positivi Th1, Th17 e *Tregs* in modo differenziato ipotizzando l'intestino quale serbatoio e sito di attivazione per Th17 ed altre cellule T.

È possibile che le proprietà terapeutiche di natalizumab nella sclerosi multipla possano dipendere, almeno in parte, da questi effetti intestinali sulle integrine e sulla circolazione di linfociti, oltre a quelli

osservati nella barriera emato-encefalica. L'intestino potrebbe fungere da punto di controllo, un serbatoio e un sito di attivazione per Th17 e altre cellule T, un processo regolato in parte dalle integrine intestinali.

Natalizumab e il suo blocco non selettivo dell'integrina potrebbero portare a cambiamenti nel modo in cui i linfociti interagiscono con il tessuto intestinale.

Fingolimod

Un altro farmaco che agisce attraverso la regolazione del traffico di leucociti è il fingolimod, un antagonista funzionale del recettore 1-fosfato di sfingosina (S1P). I recettori S1P1 sono altamente espressi sulle membrane dei linfociti e sono fondamentali per l'uscita delle cellule T e B dagli organi linfoidi secondari. S1P può influenzare la barriera intestinale modulando le proteine delle *tight junctions* delle cellule endoteliali, in particolare in condizioni infiammatorie.

Fingolimod può anche influenzare direttamente il microbiota. Sia la sfingosina, sia il fingolimod inibiscono la crescita di *C. perfringens* e la produzione di endotossina *in vitro*, suggerendo una proprietà antibatterica intrinseca.

Dimetilfumarato

Il dimetilfumarato (DMF) è derivato dal semplice acido fumarico e agisce come immunomodulatore promuovendo l'apoptosi delle cellule T, passando a una risposta Th2 e agendo da antiossidante.

Esistono prove limitate ma interessanti che suggeriscono come DMF potrebbe influire positivamente sia sulla barriera intestinale, sia sul microbiota intestinale.

Il dimetilfumarato allevia la colite

indotta sperimentalmente, riducendo la risposta Th1 nei modelli murini e proteggendo le cellule epiteliali intestinali umane dalle alterazioni della barriera ossidativa, preservando la *zona occludens-1* e l'espressione dell'occludina *in vitro*.

Preserva anche la morfologia della mucosa intestinale dopo l'esposizione alle micotossine, diminuisce la permeabilità intestinale rafforzando le *tight junctions* e presenta proprietà antimuffa e antibatteriche. Infine, il DMF ha anche portato ad una maggiore diversità del microbioma, con una maggiore abbondanza di batteri che producono SCFA.

Alemtuzumab

Alemtuzumab è un anticorpo anti-CD52 che provoca una contrazione rilevante dei linfociti. Nonostante il suo meccanismo d'azione specifico, ci sono prove che suggeriscono che ha effetti dannosi sull'integrità della barriera intestinale, aumentandone la permeabilità per alterazioni ultrastrutturali delle *tight junctions* e potrebbe alterare il microbioma intestinale.

Teriflunomide

La teriflunomide inibisce in modo selettivo e reversibile la diidroorotato deidrogenasi, determinando una riduzione del numero di linfociti attivati che entrano nel sistema nervoso centrale.

Tale sostanza potrebbe alterare il microbioma e la risposta dell'ospite ai patogeni enterali. Il trattamento delle cellule epiteliali intestinali suine con teriflunomide ha portato a una ridotta capacità di combattere le infezioni batteriche attraverso la soppressione della segnalazione STAT-6⁽¹²⁾.

Eventuali terapie per le alterazioni della barriera intestinale

Esistono poche strategie terapeutiche per le alterazioni della barriera intestinale e sono indirizzate verso diversi elementi della stessa:

- **tight junctions delle cellule endoteliali**
acetato di larazotide, octapeptide sintetico sviluppato per la celiachia in grado di ridurre la permeabilità intestinale agendo sulla zonulina e actina ⁽¹³⁾;
- **arricchimento dello strato di muco intestinale**
lecitine, in particolare fosfati-

dilcolina ⁽¹⁴⁾, cellule staminali (terapie in studio per la IBD);

- **omeostasi immunitaria**
Vit. D: protezione della permeabilità intestinale, riduzione di apoptosi cellulare, azione sulle *tight junctions*;
- **probiotici**
stabilizzazione della barriera, trapianto di microbiota fecale, modulazione della risposta immunitaria nel modello EAE di topo;
- **acidi grassi a catena corta (SCFA)**
protezione delle *tight junctions*, azione sulla mucina con miglioramento mucoprotettivo sulle cellule epiteliali intestinali.

Conclusioni

La barriera intestinale è la zona fisica e funzionale di interazione tra il microbioma luminale e l'organismo ed è anche responsabile della modulazione di molteplici processi biochimici e della modulazione immunitaria della mucosa.

Tutto ciò influenza in maniera diretta la microglia e la neuroinfiammazione.

Senza alcun dubbio, studi futuri dovranno prendere in considerazione il microbioma, la barriera intestinale e i cambiamenti neuroimmunologici a valle, per adattarli a loro in un unico modello integrativo ■

Bibliografia

1. Scaldaferrari F, Pizzoferrato M, Gerardi V, et al. The gut barrier: new acquisitions and therapeutic approaches. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46 Suppl:S12-7.
2. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MA, et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res.* 2014;45(8):687-97.
3. Kamphuis WW, Derada Troletti C, Reijerkerk A, et al. The blood-brain barrier in multiple sclerosis: microRNAs as key regulators. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015;14(2):157-67.
4. Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system—a review. *Pflugers Arch.* 2017;469(1):123-34.
5. Lopetuso LR, Petito V, Zambrano D, et al. Gut Microbiota: A Key Modulator of Intestinal Healing in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2016;34(3):202-9.
6. Camara-Lemarroy CR, Metz L, Meddings JB, et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain.* 2018;141(7):1900-16.
7. Mizuno M, Noto D, Kaga N, et al. The dual role of short fatty acid chains in the pathogenesis of autoimmune disease models. *PLoS One.* 2017;12(2):e0173032.
8. Wan Saudi WS, Sjöblom M. Short-chain fatty acids augment rat duodenal mucosal barrier function. *Exp Physiol.* 2017;102(7):791-803.
9. Westall FC. Molecular mimicry revisited: gut bacteria and multiple sclerosis. *Clin Microbiol.* 2006;44(6):2099-104.
10. Buscarinu MC, Cerasoli B, Annibali V, et al. Altered intestinal permeability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler.* 2017;23(3):442-6.
11. König J, Wells J, Cani PD, et al. Human intestinal barrier function in health and disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(10):e196.
12. Yi H, Jiang D, Zhang L, et al. Developmental expression of STATs, nuclear factor-κB and inflammatory genes in the jejunum of piglets during weaning. *Int Immunopharmacol.* 2016;36:199-204.
13. Leffler DA, Kelly CP, Abdallah HZ, et al. A randomized, double-blind study of larazotide acetate to prevent the activation of celiac disease during gluten challenge. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(10):1554-62.
14. Stange EF. Improvement of a 'Leaky' intestinal barrier. *Dig Dis.* 2017;35(1-2):21-4.

La gestione della sclerosi multipla ai tempi del Covid-19: un'App dedicata alla modifica dello stile di vita per la presa in carico a distanza

Laura Mendozzi

Fondazione Don Carlo Gnocchi ONLUS – IRCCS Santa Maria Nascente
Unità di Riabilitazione Neuromotoria Centro Sclerosi Multipla

Introduzione

Nella gestione di una patologia cronica, la presa in carico del paziente è di fondamentale importanza. Il paziente con Sclerosi Multipla (SM), oltre a dover effettuare visite e controlli cadenzati nel tempo, necessita spesso di cure riabilitative continue. L'insorgenza della pandemia da Covid-19 e delle conseguenti misure governative atte a limitarne le conseguenze e la diffusione ha notevolmente aggravato le difficoltà di accesso alle strutture di ricovero e cura di quanti hanno necessità di accedervi in modo programmato, come appunto le persone affette da sclerosi multipla. Durante il lungo periodo di *lockdown*, infatti, i Servizi riabilitativi territoriali sono rimasti chiusi e l'accesso alle strutture ospedaliere è stato consentito solamente alle persone che necessitavano di cure urgenti, specie se correlate all'infezione virale.

Assieme a rilevanti ricadute negative sul piano fisico come quelle causate dall'inattività - ad esempio,

l'indebolimento muscolare e l'aumento della spasticità - le misure di contenimento della pandemia hanno prodotto conseguenze sul piano emotivo sulle fasce più deboli della popolazione che non sono state ancora del tutto comprese. Un recente lavoro pubblicato su *Lancet* ⁽¹⁾ ha messo in luce come l'isolamento sociale e la carenza di una corretta informazione - talora sostituita da *fake news* - abbiano delle conseguenze psicologiche anche di lunga durata sulla popolazione generale. Ne consegue che in simili situazioni una particolare attenzione deve essere posta agli individui maggiormente vulnerabili. È noto da tempo che le persone affette da SM sono più facilmente esposte al rischio di sviluppare problematiche psicologiche quali ansia e depressione ⁽²⁾ già in condizioni di vita normali; questa predisposizione è sempre tenuta in conto da tutti gli operatori sanitari che garantiscono la continuità di cura. L'improvvisa e drastica chiusura dei Servizi sanitari eroganti presta-

zioni a carattere riabilitativo ha proposto nuove sfide da affrontare e problematiche da risolvere a medici, terapisti e psicologi, nel tentativo di continuare a fornire il necessario sostegno ai loro pazienti senza contravvenire alle regole del distanziamento sociale.

Lo stile di vita: il ruolo giocato nella gestione della patologia

Che lo stile di vita sia un fattore che incide fortemente sul benessere della persona con sclerosi multipla è un fatto ormai assodato. Fra tutti i fattori che compongono lo stile di vita, quelli su cui si sono focalizzate la maggior parte delle ricerche sono senza dubbio l'alimentazione e l'attività fisica. Ma, mentre il potenziamento fisico e cognitivo rientrano costantemente nei percorsi riabilitativi delle persone con sclerosi multipla ⁽³⁾, ad oggi mancano piani di intervento dedicati al miglioramento dello stile di vita che includano un *training* mirato a modificare



abitudini alimentari errate e/o l'adozione di specifiche diete anti-infiammatorie.

Per colmare queste lacune, il nostro *team* di ricerca clinica ha progettato e implementato nel corso degli ultimi anni un innovativo modello di riabilitazione multidisciplinare caratterizzato dall'integrazione del maggior numero degli aspetti, sia quelli più tradizionali sia quelli frutto delle più recenti acquisizioni scientifiche, di provata efficacia per la promozione di un adeguato stile di vita nelle persone affette da sclerosi multipla. Il modello teorico di riferimento è il COM-B (da *Competence, Opportunity, Motivation and Behaviour*) sviluppato da Michie *et al.* ⁽⁴⁾ in ambito socio-economico e recentemente proposto come paradigma di base anche per lo sviluppo di interventi riabilitativi centrati su modifiche comportamentali. L'intervento che ne è scaturito è denominato B-HIPE (*Brief-High Impact Preparatory Experience*) ⁽⁵⁾ e prevede la partecipazione (*Opportunity*) ad un'esperienza altamente motivante (*Motivation*) in ambito extraospedaliero in grado di fornire conoscenze (*Competence*), altri-

menti difficilmente acquisibili da parte di pazienti con disabilità significative.

Piccoli gruppi di partecipanti trascorrono una settimana in comunità con medici, infermieri, psicologi, nutrizionisti e fisioterapisti nell'arcipelago di La Maddalena, in Sardegna, dove praticano in modo intensivo attività fisiche riabilitative e sportive (vela), apprendono ad alimentarsi correttamente ed alcune tecniche di rilassamento mentale, il tutto in un clima familiare che favorisce l'interazione interpersonale, sgravata dai formalismi e dalle gerarchie tipiche degli ambienti ospedalieri.

Tutto ciò col preciso intento di consentire ai partecipanti di modificare comportamenti inadeguati e di acquisire (o ri-acquisire) un ruolo attivo nella gestione quotidiana della propria condizione e, più in generale, nelle fasi di cura della malattia.

Il progetto B-HIPE, oltre ad aver fornito ottimi risultati a breve termine, consistenti nel miglioramento di alcuni parametri clinici oggettivi e degli indici di qualità di vita percepita dai partecipanti, ha messo in luce che è possibile avviare il difficile processo di modifica di comporta-

menti non più adeguati, che rappresenta una delle più impegnative sfide per tutte le forme di riabilitazione attualmente disponibili, e cioè garantire la trasferibilità alla vita quotidiana delle nozioni acquisite e il mantenimento a lungo termine dei benefici ottenuti. Tuttavia, per completare questo percorso ci si è resi conto di come sia necessario disporre anche di strumenti di rinforzo delle esperienze e delle nozioni apprese durante la settimana B-HIPE, affinché i partecipanti siano stimolati a mantenere "la barra" sugli obiettivi prefissati anche in contesti differenti da quelli propri delle fasi di apprendimento, potendo in qualche modo "rivivere" la positività delle esperienze vissute a La Maddalena. Per questo motivo, abbiamo deciso di sviluppare una piattaforma *web* dedicata a tutti i partecipanti al progetto B-HIPE per poter ripresentare loro in forma virtuale, anche a distanza, gli stimoli, le nozioni e gli apprendimenti della settimana vissuta a La Maddalena. A tale scopo, abbiamo orientato la scelta su una collaudata e completa applicazione gratuita di *e-learning* quale *Google Classroom*, già apprezzata in

ambito educativo e formativo accademico. L'App da noi implementata sul *framework* di *Classroom* - denominata VIOLA (*Virtual Instrument Of healthy Lifestyle Adherence*) – ricalca, infatti, la struttura di un corso di formazione dedicato ad una “classe virtuale” in cui ogni studente – ovvero i partecipanti al nostro progetto – possa fruire giornalmente, in modo semplice e diretto, dei contenuti multimediali proposti dai docenti – ovvero degli operatori sanitari coinvolti nel progetto.

L'avvento del *lockdown* e l'aumentata partecipazione a *Classroom*: una modalità alternativa di presa in carico della persona con SM in condizioni di distanziamento forzato

Già attiva dalla fine dello scorso anno come strumento di rinforzo per i partecipanti al progetto B-HIPE, con l'avvento del *lockdown* VIOLA ha subito importanti modifiche dei contenuti e l'inserimento di nuovi moduli. Durante il periodo di isolamento, l'utilizzo di VIOLA ha regi-

strato un notevole aumento di iscritti (Fig. 1). Nello specifico, l'aumento dei partecipanti alla piattaforma è seguito a due eventi particolarmente significativi a livello nazionale: la dichiarazione dell'Italia come zona arancione (8 marzo 2020) e l'estensione temporale delle misure di isolamento sociale (inizio aprile 2020).

Come si struttura VIOLA: i moduli

L'App è strutturata in 4 moduli denominati in base ai contenuti: “notizie”, “alimentazione”, “benessere mentale e fisico” e “video”. L'iscrizione alla piattaforma non implica di *default* l'iscrizione ai singoli corsi: per accedere ai singoli moduli è necessaria un'iscrizione separata sul modello dei corsi universitari. L'interazione fra studenti e docenti non è in tempo reale, ma è possibile tramite *feedback* testuali successivi all'apprendimento. Tutti i moduli sono continuamente aggiornati con nuovi contenuti fruibili a tutti gli iscritti. I contenuti restano sempre visibili e sono a disposizione anche di coloro che accedono ai corsi in tempi successivi.

Modulo Notizie



È nato per divulgare informazioni e contenuti di aggiornamento, ad esempio mediante estratti di articoli scientifici verificati, atti di convegni in tema di sclerosi multipla, *report* scientifici riguardanti l'impatto dello stile di vita sull'andamento della malattia.

Questo modulo è stato particolarmente utile nel corso della pandemia, poiché ha consentito la raccolta di informazioni corrette e attendibili, utili per contrastare la disinformazione e le *fake news* che hanno generato disorientamento e sfiducia, oltreché rischi evitabili nella popolazione generale.

In questo modulo, inoltre, abbiamo inserito documenti utili per la gestione del *lockdown*, come le autodichiarazioni aggiornate, Decreti ministeriali ed altri documenti ufficiali relativi alle persone con disabilità ed esposte a maggiore rischio.

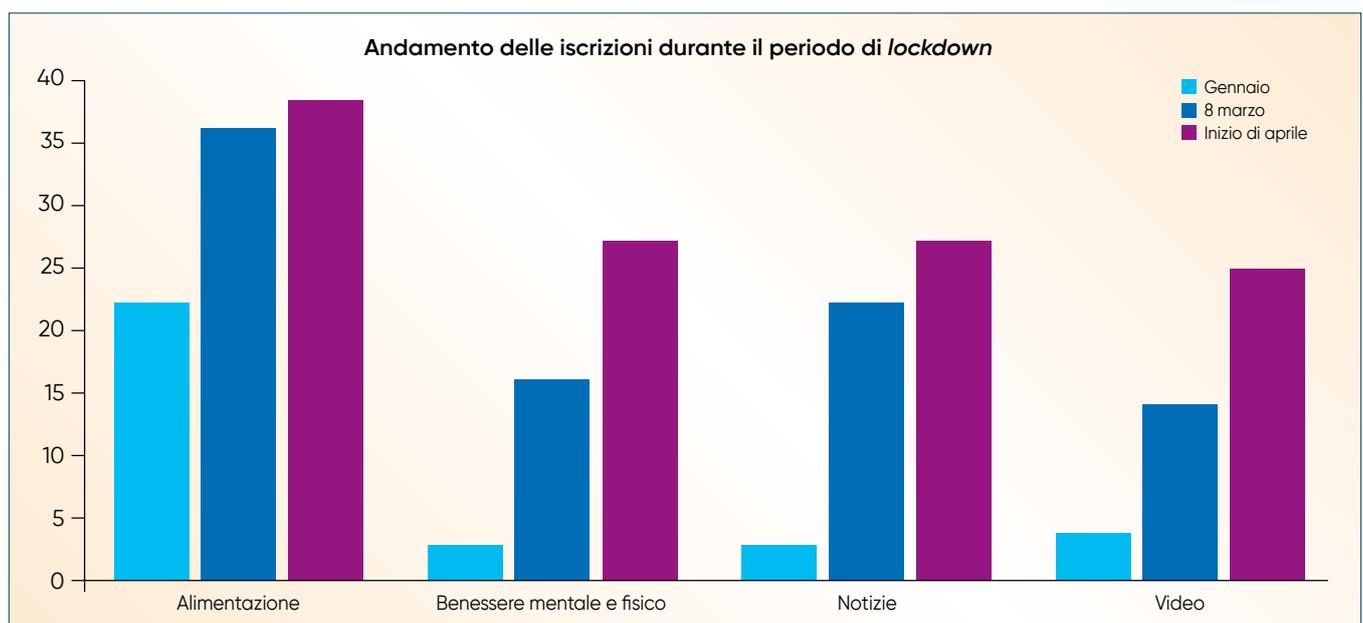


Figura 1. Grafico rappresentante il numero di iscrizioni all'App VIOLA.

Modulo Alimentazione



Il modulo alimentazione è stato sin dalla nascita di VIOLA quello più frequentato e che ha raggiunto per primo il numero massimo di iscritti durante il *lockdown*. Il primato è probabilmente dovuto al fatto che l'alimentazione gioca un ruolo fondamentale nella vita di ognuno di noi e che nel corso di questi ultimi anni l'attenzione nei confronti di una corretta alimentazione è cresciuta molto, non solo in ambito scientifico ma anche tra il pubblico meno esperto.

Sin dall'inizio, questo modulo è stato sviluppato attorno alle linee guida per un corretto stile alimentare con effetto anti-infiammatorio (Tab. I) redatte dalla biologa nutrizionista del progetto B-HIPE e stilate secondo le ultime evidenze scientifiche ⁽⁶⁾. Grazie alla collaborazione di una cuoca specializzata in queste tipologie di dieta, vengono proposti menu stagionali e menu particolari in occasione di festività (Pasqua, Natale, etc.), oltre che continui approfondimenti che abbiamo chiamato

“pillole” su argomenti specifici (ad esempio sugli integratori, sulle fibre, etc.) (Fig. 2). A partire da marzo 2020, è stato ulteriormente enfatizzato il ruolo dell'alimentazione a sostegno del sistema immunitario e della risposta anti-infiammatoria contro i patogeni esterni.

Vengono inoltre fornite indicazioni per realizzare spuntini e merende sane. Durante il periodo di *lockdown*, per alleviare il disagio del confinamento domestico, sono state fornite ricette personalizzate per favorire l'utilizzo degli ingredienti già disponibili al fine di evitare sprechi e uscite da casa per l'acquisto di generi alimentari.

Modulo Benessere mentale e fisico



Durante l'esperienza a La Maddalena, i partecipanti hanno effettuato sedute giornaliere di fisioterapia individuale e di gruppo e hanno avuto la possibilità di apprendere e sperimentare pratiche di meditazione (*mindfulness*) che fornissero strumenti cognitivi e psicologici atti a gestire meglio le inevitabili sfide della malattia.

L'esperienza insegna che per entrambe le attività un rinforzo periodico è di fondamentale im-



Figura 2. Esempio di “pillole” sugli antiossidanti. Si trovano principalmente negli alimenti di origine vegetale. Solitamente sono composti che la pianta utilizza come difesa da predatori e patogeni per cui sono presenti in maggior quantità nella buccia.

INCLUDE	RIDUCE/ESCLUDE
Verdura	Grassi animali saturi e trans
Frutta	Carne rossa, carni conservate
Cereali integrali in chicco	Zucchero, bevande zuccherate
Semi oleaginosi e frutta a guscio	Cereali raffinati
Legumi	Eccesso di sale
Basso consumo di proteine di origine animale: - pesce (pesce spada e tonno) - uova - formaggio - carne bianca	Eccesso proteine di origine animale
Olio extra-vergine di oliva	Alcool
	Provenienza da allevamenti intensivi
	Plastica e metallo per la conservazione del cibo
	Grigliatura, frittura, bollitura verdure

Tabella I. I fondamenti della nostra dieta anti-infiammatoria.



portanza per mantenere i benefici. In questo modulo vengono caricati i video realizzati dai fisioterapisti e psicologi che hanno collaborato al B-HIPE e che hanno avuto modo di valutare di persona le difficoltà fisiche e psicologiche dei partecipanti ad ognuna delle sessioni del progetto. Come per gli altri moduli descritti, durante il *lockdown* si è verificato un incremento notevole delle iscrizioni e delle connessioni giornaliere al modulo.

Impossibilitati a continuare a frequentare i percorsi di riabilitazione nei loro Centri di riferimento, i pazienti hanno iniziato a praticare in casa gli esercizi di terapia motoria e quelli di meditazione seguendo le indicazioni dei materiali multime-

diali visualizzabili sia su *smartphone* che su PC. L'aggiornamento di questi ultimi segue un "piano di studi" pianificato in base alla conoscenza diretta dei partecipanti, dei loro limiti e dei loro progressi nonché dei *feedback* che essi sono liberi di inviare in ogni momento.

Particolare attenzione viene dedicata ai suggerimenti atti ad evitare rischi e a garantire che gli esercizi vengano effettuati correttamente.

Modulo Video



Questo modulo, destinato a raccogliere le esperienze e le testimonianze realizzate durante le sessioni B-HIPE, si è arricchito durante il *lockdown* con video volti all'apprendimento di strategie specifiche per fronteggiare l'emergenza.

Nello specifico, poiché molte persone hanno dovuto svolgere il proprio lavoro in modalità *smart-working*, in concomitanza con la chiusura delle scuole sono stati realizzati video per supportare i genitori con SM nella gestione domestica dei propri figli.

Conclusioni

L'emergenza sanitaria causata dalla pandemia mondiale ha severamente colpito la possibilità per i pazienti cronici di accesso alle strutture sanitarie e del mantenimento del proprio percorso di cura. La piattaforma VIOLA ha il potenziale di aumentare l'aderenza delle persone con SM alla riabilitazione e conferma che gli strumenti di comunicazione digitale possono essere una valida soluzione per la tele-riabilitazione domiciliare. L'esperienza di VIOLA ci ha permesso di comprendere la fattibilità e l'usabilità di uno strumento di questo tipo. In futuro ci proponiamo di estendere l'accesso alla piattaforma non solo per i partecipanti al programma riabilitativo B-HIPE, ma anche a tutte le persone con SM che desiderano modificare il proprio stile di vita e prendersi cura della propria salute a 360 gradi ■

L'implementazione della piattaforma è stata possibile grazie al lavoro interdisciplinare di molti professionisti: Alessia d'Arma, Giacomo Di Giusto, Rosane Dos Santos, Cristina Grosso, Lara Laino, Maddalena Macchi, Claudio Mandelli, Luigi Pugnetti, Valentina Rossi, Mattia Sinatra

Bibliografia

1. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227):912-20.
2. Kalb R, Feinstein A, Rohrig A, et al. Depression and Suicidality in Multiple Sclerosis: Red Flags, Management Strategies, and Ethical Considerations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019;19(10):77.
3. Di Tella S, Pagliari C, Blasi V, et al. Integrated telerehabilitation approach in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare*. 2020;26(7-8):385-99.
4. Michie S, van Stralen MM, West R. The behaviour change wheel: a new method for characterising and designing behaviour change interventions. *Implement Sci*. 2011;6:42.
5. Mendozzi L, Tovo A, Grosso C, et al. Changing Lifestyle of Persons With Multiple Sclerosis: Development, Feasibility and Preliminary Results of a Novel High-Impact Collaborative Intervention in Leisure Environments. *Int J Phys Med Rehabil*. 2018, 6:2.
6. Fitzgerald KC, Tyry T, Salter A, et al. Diet quality is associated with disability and symptom severity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90(1):e1-e11.

Profilo funzionale, autonomia e partecipazione in pazienti in terapia con farmaci modificanti il decorso di malattia di seconda linea: osservazioni e monitoraggio

Loredana Sabattini

UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla, IRCCS-ISNB Istituto delle Scienze Neurologiche, Ospedale Bellaria Azienda USL, Bologna

Introduzione

Gli ultimi vent'anni hanno visto l'affermarsi dei farmaci di prima e seconda linea che hanno lo scopo di modificare il decorso e l'evoluzione della malattia (DMDs, *Disease-Modifying Drugs*) (Fig. 1). I DMDs sono risultati molto efficaci nel controllo del decorso della malattia, in quanto in grado di ridurre la frequenza di nuovi sintomi neurologici nelle for-

me recidivanti, di ridurre la progressione e l'accumulo di disabilità.

Il concetto di disabilità è ampio e non può prescindere da considerazioni che riguardano la vita del paziente. Le scale di valutazione maggiormente utilizzate, come ad esempio la scala di invalidità espansa (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS), misurano il grado di disabilità quantificata in base alla capaci-

tà di deambulare, alla somma dei punteggi relativi a sistemi funzionali (funzione piramidale, cerebellare, tronco-encefalica, sensitivo, sfinteriale, visivo, mentale) ma non la ripercussione che la malattia ha sull'attività funzionale nelle attività di vita quotidiana (*ADL*, *Activity Daily Living*), né alla percezione di qualità di vita da parte del paziente stesso.

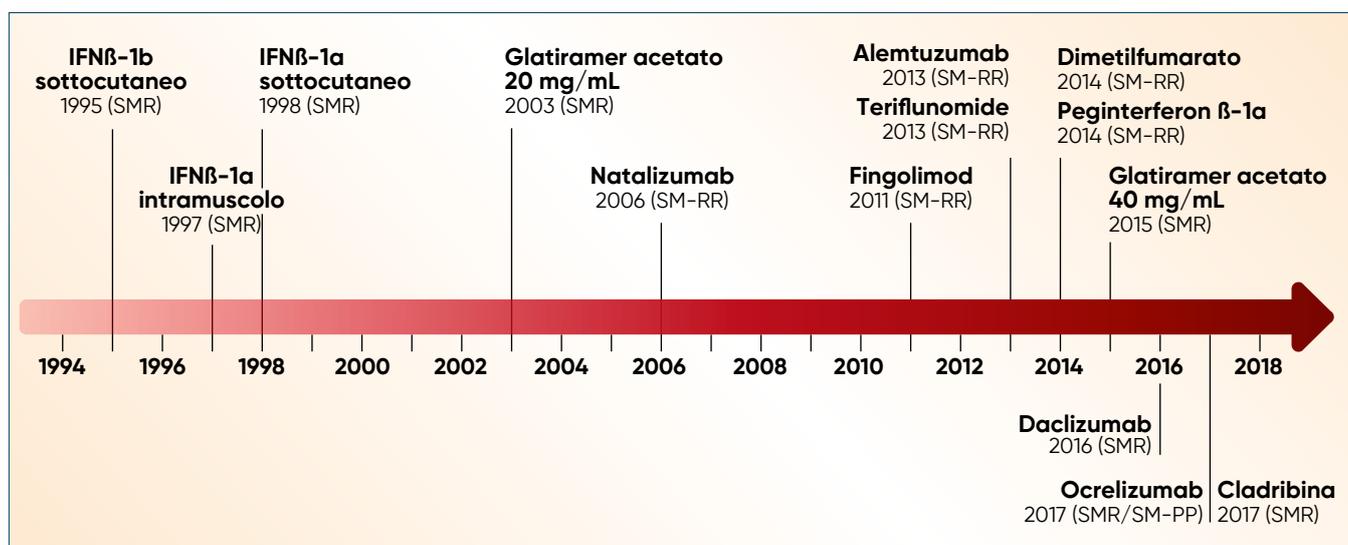


Figura 1. Time-line dei DMDs: come riportato in figura, gli ultimi vent'anni hanno visto l'affermarsi di numerose opzioni terapeutiche con farmaci modificanti il decorso (*Disease Modifying Drugs*, DMDs).

È da queste considerazioni che nasce l'esigenza di aggiungere, in un'osservazione longitudinale del paziente, inserito in una sequenza di controlli seriatati nel tempo, il monitoraggio degli indici funzionali ai vari *follow-up* al fine di valutare la limitazione della persona nello svolgimento delle attività di vita quotidiana, l'impatto della fatica, la partecipazione sociale.

Integrare la valutazione neurologica con indici di *outcome* funzionale arricchisce la conoscenza su ogni singolo aspetto, tenendo conto anche che la malattia, in ogni singolo caso, evolve secondo il suo profilo di aggressività, e anche in base alle proposte terapeutiche (DMDs) riabilitative, educazionali (progetto riabilitativo-sociale coerente).

Con queste premesse abbiamo osservato i pazienti in trattamento con i DMDs di II linea, sottoponendoli ad una valutazione funzionale strutturata nel tempo, confrontandola con l'andamento della malattia, l'aderenza alla terapia, la stabilità clinica. Partendo dalla valutazione neurologica, si è cercato di indagare il comportamento motorio, psicologico e delle autonomie e le ripercussioni in ambito di partecipazione.

In questa osservazione, della durata di un anno, si è posta inoltre attenzione all'identificazione di un parametro maggiormente sensibile alle variazioni funzionali.

Molte sono le evidenze dell'utilità e della centralità dell'approccio multidisciplinare nel paziente con SM. L'*équipe* deve tenere in considerazione aspetti motori, sensitivi, cognitivi, sfinterici, psicologici, fin dalle prime fasi di malattia. La riabilitazione gioca un ruolo primario nell'*outcome* di questa malattia e va da sé che dalla valutazione funzio-

nale scaturisce il progetto riabilitativo plausibile e specifico.

I benefici di un programma riabilitativo motorio mirato, laddove indicato, possono essere registrati con un miglioramento delle capacità aerobiche, di deambulazione, forza, fatica e quindi agiscono, indirettamente, sul miglioramento della qualità della vita, sulle funzioni cognitive e sui disturbi dell'umore. Il fine del processo riabilitativo è il raggiungimento di una maggiore autonomia nei diversi ambiti, arginando per quanto possibile il deficit funzionale, responsabile della disabilità cronica e delle limitazioni nell'attività sociale.

Nella Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute (ICF), l'OMS definisce le funzioni corporee come le funzioni fisiologiche dei sistemi corporei (incluse le funzioni psicologiche); quindi il funzionamento di un individuo in un dominio specifico è dato da un'interazione fra la condizione di salute e i fattori ambientali e personali.

L'ICF organizza le informazioni in tre dimensioni (Fig. 2):

- **Funzioni e struttura del corpo:** funzioni fisiologiche e le parti anatomiche
- **Attività:** esecuzione di un compito da parte di un individuo
- **Partecipazione:** opportunità sociali di un individuo, condizionate dalla presenza di barriere.

Secondo questa classificazione, le disabilità e il funzionamento sono il risultato di interazioni tra lo stato di salute e i fattori di contesto (ambientali e personali).

È importante, quindi, mantenere alto il funzionamento globale del malato di SM per ridurre al minimo il grado di disabilità, agendo, laddove non si riesca a modificare il sintomo, sul contesto ambientale e sociale, promuovendo la funzione fisica e cognitiva, le attività, la partecipazione e modificando i fattori ambientali con un programma di cura farmacologico e riabilitativo che possa essere misurato.

Per indirizzare gli obiettivi terapeutici farmacologici e riabilitativi, bisogna rendere il dato funzionale oggettivo tramite l'utilizzo di sca-

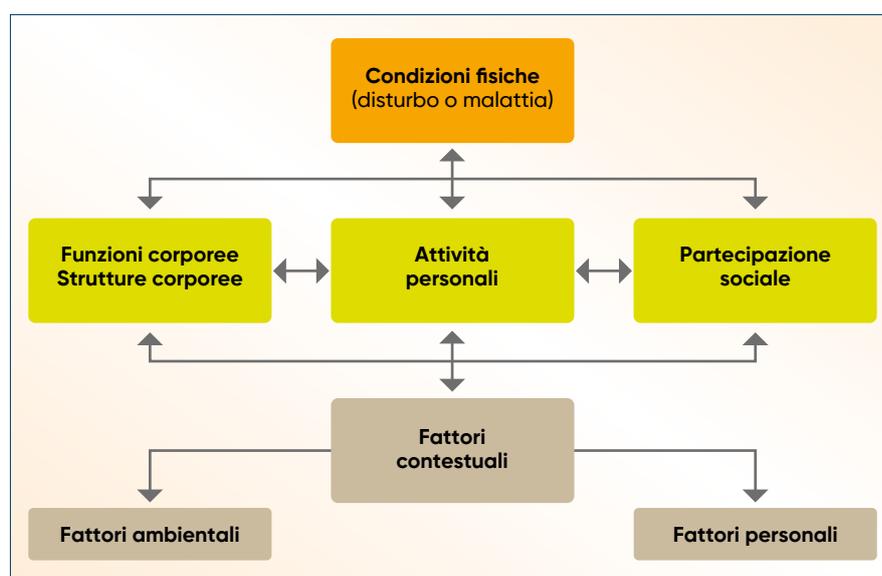


Figura 2. ICF: Classificazione internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute.

le di valutazione multidimensionali che rispettino caratteristiche di obiettività, attendibilità, semplicità, ripetibilità, e validità.

La scala di disabilità a cui si fa riferimento nella SM è l'EDSS, che serve per rilevare globalmente il grado di deficit. A seconda del punteggio, si possono distinguere tre gruppi di pazienti:

- EDSS <3: paziente con disabilità minima o nulla;
- EDSS >3-<6,5: aggravamento funzionale e consolidamento del deficit presente; diviene necessario l'utilizzo di ausili per poter mantenere l'autonomia motoria e la partecipazione sociale;
- EDSS >7-<9,5: la compromissione funzionale diviene ancora più evidente, con perdita del cammino autonomo e, progressivamente, perdita dell'autosufficienza.

L'EDSS è poco sensibile al funzionamento globale dell'individuo, ai singoli aspetti motori e psicologici e ai cambiamenti indotti dalla riabilitazione. È necessaria, quindi, una valutazione globale del paziente che tenga in considerazione il cammino, l'abilità manuale, le funzioni cognitive, la fatica e la qualità di vita.

Materiali e metodi

Abbiamo valutato 22 pazienti con diagnosi di sclerosi multipla, seguiti dall'UOSI Riabilitazione Sclerosi Multipla dell'IRCSS "Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna", al momento dell'inizio della terapia di seconda linea con i seguenti farmaci: alemtuzumab (8 pazienti - 36,4%), rituximab (1 paziente - 4,6%), natalizumab (10 pazienti

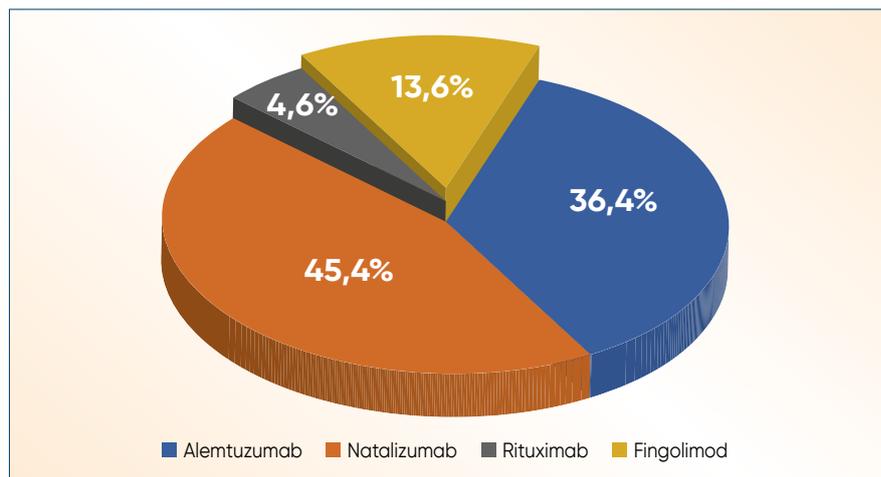


Figura 3. Distribuzione dei pazienti per singolo farmaco.

- 45,4%) e fingolimod (3 pazienti - 13,6%) (Fig. 3).

I pazienti sono stati osservati per 1 anno e le valutazioni funzionali, cominciate prima dell'inizio della terapia, sono state ripetute ogni 3 mesi. I criteri di inclusione erano i seguenti: pazienti candidati alla terapia di II linea; pazienti clinicamente stabili al momento della valutazione; pazienti con conservata capacità di deambulazione autonoma o con ausili. I criteri di esclusione erano i seguenti: pazienti in terapia steroidea; pazienti con deficit cognitivi gravi; pazienti con sindromi psichiatriche di grado rilevante; pazienti con comorbidità importanti; pazienti con perdita definitiva della capacità di deambulare.

Caratteristiche demografiche del campione

I partecipanti allo studio sono stati 12 femmine e 10 maschi. Nella figura 4 (A-D) sono riportate le caratteristiche di età, sesso, tipologia dei sintomi all'esordio e durata di malattia, suddivisi per terapia adottata. L'età media della popolazione dei pazienti coinvolti nel nostro studio è stata di 35,8 anni (range: 21-57 anni), la durata media di malattia di 10,6 anni (range: 1-19 anni).

Il criterio temporale è l'aspetto cardine della valutazione funzionale

Ad ogni controllo (T0; T1; T2; T3; T4, T5) è stata eseguita la valutazione funzionale con la somministrazione delle seguenti scale: *Timed 25-Foot Walk Test* (T25FWT), Test posturale, *Nine-Hole Peg Test* (9HPT) e le scale autosomministrate (PROMs, *Patient Reported Outcome Measures*): *MFIS* (*Modifies Fatigue Impact Scale*), *Beck Depression Inventory* (BDI), *Life Satisfaction Index* (LSI), *IADL Scale* (*Instrumental Activities Daily Living*).

I PROMs si sono dimostrati strumenti idonei per valorizzare la percezione che il paziente stesso ha della propria malattia, e sembrano in grado di predirne l'*outcome*.

In questa sede verrà descritto solo il test posturale, test clinico a più prove. Il test posturale valuta la coordinazione e l'equilibrio in piedi, in varie posture e la tenuta temporale di tali posture. Questo test clinico, non ancora validato, è in grado di fornire informazioni quantitative sui deficit dell'equilibrio; si compone di 24 prove, eseguite in stazione eretta, in 4 posture differenti, con tenuta da un minimo di 3 secondi ad un massimo di 30 secondi. I singo-

PAZIENTE	ETÀ	SESSO	ESORDIO CLINICO	DATA DIAGNOSI
A. Alemtuzumab				
1A	34	F	2003, Sensitivi	2008
2A	42	F	2004, Diplopia disturbi dell'equilibrio	2006
3A	26	M	2011, Sensitivi	2013
4A	34	M	2004, Norb	2005
5A	21	M	2014, Norb	2014
6A	42	F	1999 Norb	1999
7A	42	F	2004 Norb	2015
8A	32	F	2010 Norb	2010
B. Rituximab				
1R	57	F	1999, Vertigine, disequilibrio	2004
C. Fingolimod				
1F	41	F	2004, Sensitivo-motorio	2006
2F	33	M	2008, Sensitivo	2013
3F	40	F	2011, Emisindrome sensitiva	2017
D. Natalizumab				
1N	30	F	2013 Lhermitte	2015
2N	49	M	2014 Ipostenia + sensitivi AAll	2016
3N	41	M	2004 Parestesie AAll	2005
4N	23	M	2017 Sensitivo	2017
5N	28	F	2009, Ipoestesie volto, disturbo marcia	2014
6N	34	M	2004 Lhermitte	2009
7N	36	F	2005 Vertigini	2010
8N	29	M	2013, Sensitivi	2013
9N	42	M	1999, Vertigini	1999
10N	35	F	2010 Ipostenia + deficit coordinazione	2017

Figura 4. Valutazioni effettuate sul paziente a seconda della terapia adottata.

li valori in secondi, sommati, determinano lo *score* totale che dovrebbe essere, in un soggetto sano, di 720 secondi (ovvero 30 secondi moltiplicati per le 24 prove).

Le posture analizzate, in sequenza, sono: la stazione eretta libera, la stazione eretta con piedi uniti e braccia conserte, la stazione in *tandem* destro posteriore, ovvero con il piede destro posto dietro al sinistro, rispettivamente con punta e tallone a contatto, e la stazione in *tandem* sinistro posteriore.

Tutte le prove sono state ripropo-

ste in 3 modalità diverse: ad occhi aperti, ad occhi chiusi e sul tappetino propriocettivo. Partendo dal presupposto che i pazienti affetti da SM presentano frequentemente sia una riduzione della capacità di mantenere una postura, sia una ridotta risposta alle variazioni posturali alle perturbazioni, sia deficit della propriocettività, le sequenze proposte monitorano proprio tali fattori. Passando, infatti, dall'esecuzione della prova ad occhi aperti a quella ad occhi chiusi o riducendo la base d'appoggio con la prova a *tandem*, si

riduce la capacità di mantenere fisso il baricentro, esacerbando un deficit di equilibrio che nelle prove precedenti può non emergere. Anche il passaggio ad una base d'appoggio instabile, come il tappetino, aumenta le sollecitazioni a livello dei propriocettori e slantizza il disordine subclinico ad esso correlato.

Il vantaggio ulteriore di questo test a tempo consiste nella possibilità di annotare tutti i compensi messi in atto dal singolo paziente nell'esecuzione delle varie prove, mentre il limite oggettivo è rappresentato dalla

variabilità intraoperatore.

I *Patient Reported Outcomes Measures* (PROMs) sono letteralmente gli “esiti riferiti dal paziente” ed esprimono la percezione del paziente relativa all’impatto della malattia sulla salute, nelle sue varie componenti, fisica, mentale e sociale. Tali test sono di particolare interesse perché valorizzano la percezione del disturbo da parte del paziente e contribuiscono ai contenuti della prognosi funzionale.

Si è deciso di consegnare le scale al paziente, istruendolo alla compilazione che è avvenuta in separata sede; al proprio domicilio, i pazienti hanno compilato le seguenti scale:

- **MFIS:** scala numerica a 21 *items* costituita da 3 sottoscale (fisica, cognitiva, sociale); la fatica è un sintomo altamente invalidante e condizionante tutti gli aspetti della vita quotidiana.
- **BDI:** questionario di autovalutazione, composto da 13 gruppi di frasi, che permette di misurare la gravità della depressione in pazienti adulti e adolescenti con più di 13 anni di età. Si tratta di un test molto diffuso, che garantisce una buona stima del tono dell’umore. Il punteggio ottenuto può variare da 0 a 39. Se il totale è tra 10 e 19, si è di fronte ad una depressione lieve; se è compreso tra 20 e 29, si tratta di depressione moderata; superiore a 30, riflette una condizione di depressione severa.
- **LSI:** scala di autovalutazione, composta da 20 *items*, che misura la percezione, da parte del malato, della qualità della propria vita. Il punteggio varia tra 0 e 40; un punteggio elevato si correla con una buona percezione della qualità della vita. Risulta uno strumento facilmente applicabile e di grande

importanza per l’aspetto che rileva. La malattia, infatti, può avere un effetto molto negativo sulla qualità della vita del paziente, incidendo sia sul piano psicologico sia sociale. In un confronto tra sani e malati, è emerso che la percezione della qualità della vita è più bassa in questi ultimi. Ovviamente sono diverse le caratteristiche che contribuiscono a questa percezione.

- **IADL:** scala che misura la capacità di svolgere attività strumentali della vita quotidiana ed è, quindi, uno strumento per valutare l’autonomia del paziente. Attribuisce 8 punti a chi è completamente autonomo, mentre 0 punti si riferiscono alla totale dipendenza da altri. Il controllo sano prevede un punteggio pari a 8/8 se è una femmina, mentre per un uomo rientra nel *range* di normalità anche un punteggio superiore a 5/8.

Risultati

Tutti i pazienti reclutati si sono sottoposti con regolarità alle valutazioni funzionali previste nei singoli *follow-up*. Il numero maggiore di

pazienti li abbiamo avuti al T3 e al T6 e pertanto la nostra osservazione ha privilegiato questi 2 *follow-up*. Al momento del reclutamento, la popolazione presentava un EDSS medio di 3,5 (0-6,5) e suddividendo la popolazione in 2 blocchi, a bassa o lieve disabilità (EDSS >3,5) o disabilità moderata-grave (EDSS <6), nei diversi gruppi farmacologici a confronto si è ottenuta la distribuzione descritta nella figura 5.

All’inizio dell’osservazione, 16 dei 22 pazienti (72,7%) deambulavano senza ausilio, 4 pazienti (18,2%) necessitavano di un appoggio unilaterale, 2 pazienti (9,1%) di un appoggio bilaterale. Esaminando le singole scale in modo più specifico nei singoli *follow-up*, si rileva quanto segue (Fig. 6): al controllo a 3 mesi in 16 pazienti su 22 (73%) si osserva una stabilità dell’EDSS; dei restanti 6 pazienti (27%), 5 sono migliorati (22,7%) e 1 (4,55%) è peggiorato di 2 punti. Se si passa all’osservazione dell’AI, anche qui la maggioranza dei reclutati ha mostrato una stabilità (20 su 22, ovvero il 90,9%); 1 paziente (4,55%) è migliorato di 1

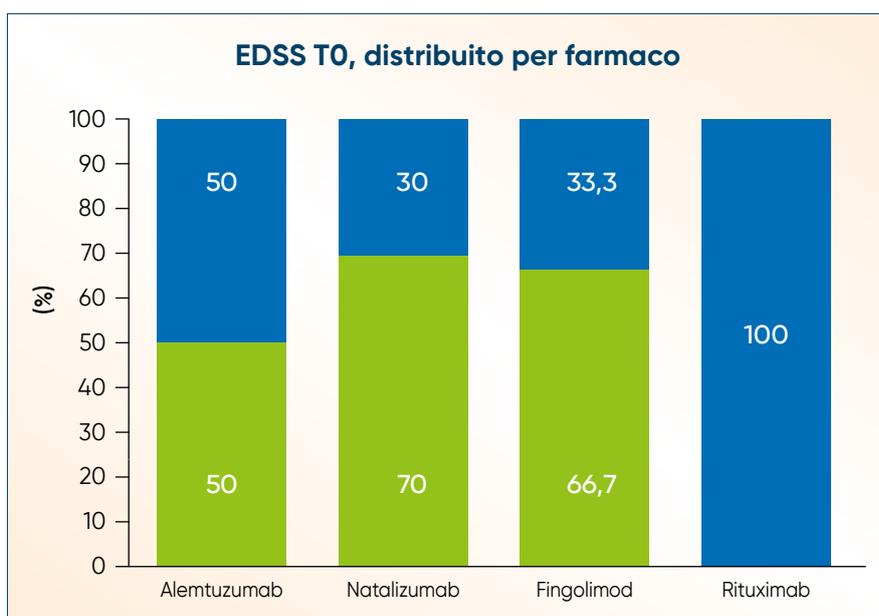


Figura 5. Distribuzione dell’EDSS (0-3,5 o 4-6,5) nei singoli gruppi farmacologici in esame.

	T3 - (22 PAZIENTI)			T6 - (16 PAZIENTI)				T9 - (11 PAZIENTI)			
	M (%)	S (%)	P (%)	M (%)	S (%)	P (%)	Altri = 27,3%	M (%)	S (%)	P (%)	Altri = 50%
EDSS	22,7	73	4,5	18,2	54,5	0		9,1	41	0	
AI	4,5	91	4,5	9,1	63,6	0		4,5	45,5	0	
Test posturale	31,8	41	27,3	40,9	22,7	9,1		36,4	9,1	4,5	
T25FWT	27	50	23	36,4	13,6	22,7		18,2	9,1	22,7	
MFIS Tot	41	45,4	13,6	36,4	13,6	22,7		22,7	0	27,3	
MFIS Fis	41	45,4	4,5	31,8	13,6	27,3		27,3	0	22,7	
MFIS Cog	31,8	45,4	22,7	41	13,6	36,4		18,2	9,1	22,7	
MFIS Ps	22,7	54,5	22,7	31,8	22,7	36,3		18,2	18,2	13,6	
LSI	22,7	68,2	9,1	27,3	40,9	9,1		22,7	18,2	9,1	
BDI	13,6	68,2	18,2	27,3	41	4,5		27,3	13,6	9,1	
IADL	9,1	86,4	4,5	9,1	63,6	0		0	45,4	4,5	

M%: percentuale di pazienti migliorati; S%: percentuale di pazienti stabili; P%: percentuale di pazienti con peggioramento; Altri%: percentuale di pazienti la cui valutazione deve essere completata.

Figura 6. Andamento delle scale analizzate ai vari follow-up.

punto e 1 paziente (4,55%) è peggiorato di 1 punto.

Per quanto concerne il test posturale, il dato di stabilità è stato confermato da 9 pazienti su 22 (41%); dei restanti 13 (59%), in 6 (27,3%) si è assistito ad un peggioramento, comunque inferiore ai 100 secondi (su un totale di 720), negli altri 7 (31,85%) si è assistito ad un miglioramento, che per 3 pazienti si assesta a valori superiori ai 100 secondi. Analizzando il *Timed 25-Foot Walk Test*, la situazione di stabilità è stata confermata in 11 pazienti su 22 (il 50%), nell'altro 50% si è assistito ad un peggioramento di 5 pazienti e ad un miglioramento di 6.

L'MFIS totale mostra che 10 pazienti (45,4%) hanno riportato dati sovrapponibili al T0, 9 sono migliorati (41%) e 3 pazienti (13,6%) sono peggiorati. Tale dato è stato riconfermato anche dall'osservazione della sottoscala della fatica fisica, mentre

quella cognitiva e quella psichica si discostano maggiormente da questi risultati. In tali scale, infatti, rispettivamente, 10 (45,4%) e 12 pazienti (il 54,5%) sono rimasti stabili, ma 5 pazienti sono peggiorati in entrambe (il 22,73%) e, rispettivamente, 7 (31,8%) e 5 (22,7%) quelli che sono migliorati. La LSI ha confermato ulteriormente il dato di stabilità, riscontrabile in 15 pazienti (68,2%); in questa scala si è evidenziato un miglioramento in 5 pazienti (22,75%) ed un peggioramento in 2 (9,09%).

Anche la BDI, scala che riflette il tono dell'umore, segue quanto detto in precedenza, mostrando stabilità in 15 pazienti (68,2%), peggioramento in 2 e miglioramento in 3, di cui in un caso sostanziale.

Questo *trend* di stabilità viene, inoltre, riportato dalla IADL, con 19 pazienti rimasti costanti (86,4%), 1 (4,55%) che è peggiorato di un punto e 2 (9,09%) che sono migliorati.

Al controllo a 6 mesi, l'analisi è stata condotta su 16 dei 22 pazienti totali. Dopo 6 mesi dall'inizio della terapia, i valori funzionali medi ottenuti sono risultati i seguenti: iniziando la nostra analisi dall'EDSS, possiamo osservare che al T6, 12 pazienti (il 54,5%) sono rimasti stabili e gli altri 4 (18,2%) hanno presentato un miglioramento, per quanto riguarda la disabilità neurologica. L'andamento dell'AI sembra confermare quanto emerso dall'analisi dei risultati sulla scala di Kurtzke, mostrando stabilità in 14 pazienti (63,6%) e un miglioramento in 2 (9,09%).

Proseguendo l'analisi, il test posturale ha confermato il *trend* in stabilità e miglioramento già osservato al T3; infatti 5 pazienti sono rimasti stabili (22,7%), 2 hanno presentato un peggioramento (9,09%), comunque inferiore ai 70 secondi, mentre 9 sono migliorati (40,95%) e in un caso la variazione è risultata conside-

revoles, arrivando ad un guadagno di 329,8 secondi in un paziente in cui, ai tempi precedenti, non era possibile effettuare la valutazione.

Il T25FWT, al T6, si può considerare quasi sovrapponibile al T3, mostrando stabilità in 3 pazienti (il 13,6%), peggioramento in 5 pazienti (22,7%) e miglioramento in 8 (36,4%).

Dallo studio della scala della fatica totale, è emerso che in 3 pazienti (13,6%) la situazione è rimasta stabile rispetto all'inizio della terapia, in 5 pazienti (22,7%) si è registrato un peggioramento e in 8 pazienti (ovvero il 50% della popolazione in studio al T6) un miglioramento. Se quanto appena descritto vale per la situazione generale, passando all'analisi delle singole sottoscale, si può notare che, come già in precedenza, la fatica fisica rispecchia quella totale, con 6 pazienti peggiorati, 3 stabili e 7 migliorati; tali risultati, quindi, seguono l'andamento che era già emerso dalla precedente analisi. Molto diversa, invece, è la situazione sul piano cognitivo e psichico che, se al T3 non seguiva il *trend* in stabilità e miglioramento dell'MFIS totale, al T6 le due scale si allineano maggiormente con l'andamento della fatica totale; infatti, sul piano cognitivo, 4 pazienti sono peggiorati (36,4%), 3 sono risultati stabili (13,6%), ma 9 (41%) sono migliorati; sul piano psichico 4 pazienti sono peggiorati (36,3%), 5 sono risultati stabili (22,7%) e 7 sono migliorati (31,8%). I risultati della LSI al T6 confermano il quadro di stabilità e miglioramento che era già stato definito al T3. In questa fase dell'osservazione, 2 sono i pazienti che sono peggiorati (9,09%), 9 sono rimasti stabili (40,9%) e 6 sono migliorati (27,3%) e, tra questi, si è assistito ad un miglioramento significativo di un pa-

ziente, pari a 10 punti.

Anche i risultati che sottendono all'analisi dei dati della scala del tono dell'umore (BDI) hanno riportato stabilità in 9 pazienti, peggioramento lieve in 1 paziente e miglioramento in 6, di cui due molto significativi, in quanto si è assistito ad un guadagno di 12 e 22 punti; questo, tradotto sulla scala BDI, significa che i due pazienti hanno registrato punteggi più bassi, che riflettono un miglior tono dell'umore. Dai dati emersi fino ad ora, si può parlare di un quadro di sostanziale stabilità e miglioramento, che si riflette anche sulla scala che misura le abilità strumentali (IADL), riportando dati di stabilità in 14 pazienti (63,6%), e di miglioramento in 2 (9,09%).

Al T9 si è conferma l'andamento di stabilità e miglioramento osservato nei precedenti *follow-up*. L'EDSS si è mantenuta stabile in 9 pazienti su 11 (il 41% del 50% dei pazienti arrivati ai 9 mesi) e negli altri due casi il punteggio è risultato migliorato.

Possiamo considerare praticamente sovrapponibile il quadro dell'AI, con 10 pazienti stabili (45,5%) e 1 migliorato (4,5%). Come avevamo già osservato per il T6, i risultati del T25FWT sono praticamente sovrapponibili ai precedenti *follow-up*, mostrando una condizione di stabilità in 2 pazienti (9,09%), un peggioramento in 5 pazienti (22,7%) di cui uno significativo, con perdita di 5,4 secondi nella velocità del cammino; 4 invece sono i pazienti migliorati (18,2%), di cui uno sensibilmente, con un guadagno di 7,6 secondi.

Dati molto positivi, invece, derivano dall'analisi dell'andamento del test posturale; degli 11 pazienti valutati al T9, solo uno (4,5%) ha mostrato un peggioramento lieve (perdita di 5 secondi), 2 (9,09%) pazienti so-

no rimasti stabili, mentre i restanti 8 (36,4%) sono migliorati, di cui 2 in maniera evidente, con un guadagno netto rispetto al T0 di 416 e 479,2 secondi; tali pazienti confermano il *trend* di miglioramento personale che era già stato osservato al T6.

Discussione

I dati raccolti nei 12 mesi di osservazione hanno evidenziato un bilancio clinico e funzionale sostanzialmente positivo. Arricchendo la valutazione abbiamo potuto osservare l'efficacia del trattamento anche su altri sistemi; i pazienti hanno migliorato il mantenimento della stazione eretta, dell'equilibrio e aumentato la loro riserva funzionale, grazie al controllo del sintomo fatica. In ultima analisi, si può affermare che i farmaci sono efficaci anche nel migliorare la qualità della vita dei pazienti, agendo sui sistemi precedentemente descritti. Gli indici funzionali e di autonomia hanno mostrato un maggiore movimento dal 6° mese in poi, evidenziando una latenza maggiore di risposta rispetto agli indici motori in senso stretto, secondariamente al fatto che la percezione soggettiva del miglioramento necessita di tempi maggiori per essere consapevolizzata.

La nostra casistica ha rimarcato l'importanza di una valutazione longitudinale nel tempo, per cogliere eventuali quadri di peggioramento, miglioramento o di stabilità, da ritenere comunque un buon obiettivo, se si considera il carattere di progressione della malattia. L'EDSS, da sola, non è in grado di registrare in maniera sensibile le variazioni riportate durante la malattia dal paziente SM che è un paziente complesso, in cui si embricano diverse problematiche.

All'interno del nostro campione, abbiamo estratto, a scopo esemplificativo, il decorso funzionale di alcuni pazienti (Figg. 7-9). Il paziente numero 4 (Fig. 7) ha concluso il *follow-up* dei 12 mesi, dimostrando una significativa variazione del comportamento funzionale, associata ad una riduzione di 2,5 punti all'EDSS.

La terapia farmacologica ha modificato il suo profilo funzionale e di EDSS, come dimostrato dal test posturale, in cui il paziente è passato dal non essere in grado di eseguirlo, alla possibilità di mantenere le posture per 416 secondi. Il risultato totalizzato, seppur di tipo patologico, va letto in un'ottica di miglioramento importante delle capacità del paziente sia nel raggiungimento della stazione eretta, sia nel mantenimento dell'equilibrio. L'osservazione dell'andamento del T25FWT al *follow-up* conferma il miglioramento del paziente, acquisendo maggior sicurezza nel cammino seppur assistito, la scala della fatica diminuisce sensibilmente e vi è un miglioramento significativo della LSI.

Se il caso precedentemente descritto ha mostrato un miglioramento sensibile su tutte le scale, riportato anche dall'EDSS, in altri casi, il valore dell'EDSS si è mantenuto stabile, nonostante le altre scale registrassero cambiamenti significativi.

La paziente numero 6 (Fig. 8), ha presentato un andamento funzionale peggiore, nonostante la stabilità dell'EDSS (rimasta costante a 6,5). Osservare esclusivamente l'EDSS, si potrebbe erroneamente pensare ad una fase di stabilità funzionale di tale paziente.

Il caso sottolinea l'importanza di un'osservazione multifunzionale, che valuti il paziente a tutto ton-

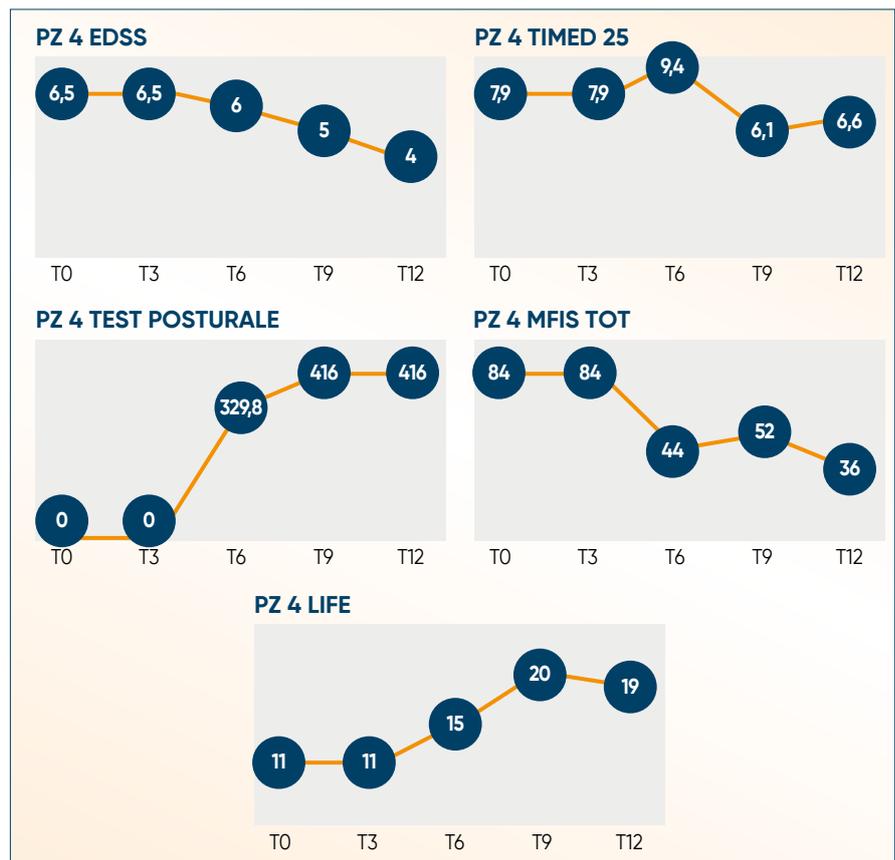


Figura 7. Rappresentazione grafica dell'andamento funzionale del paziente 4 in 12 mesi sulle scale EDSS, T25FWT, MFIS, Test posturale e LSI.

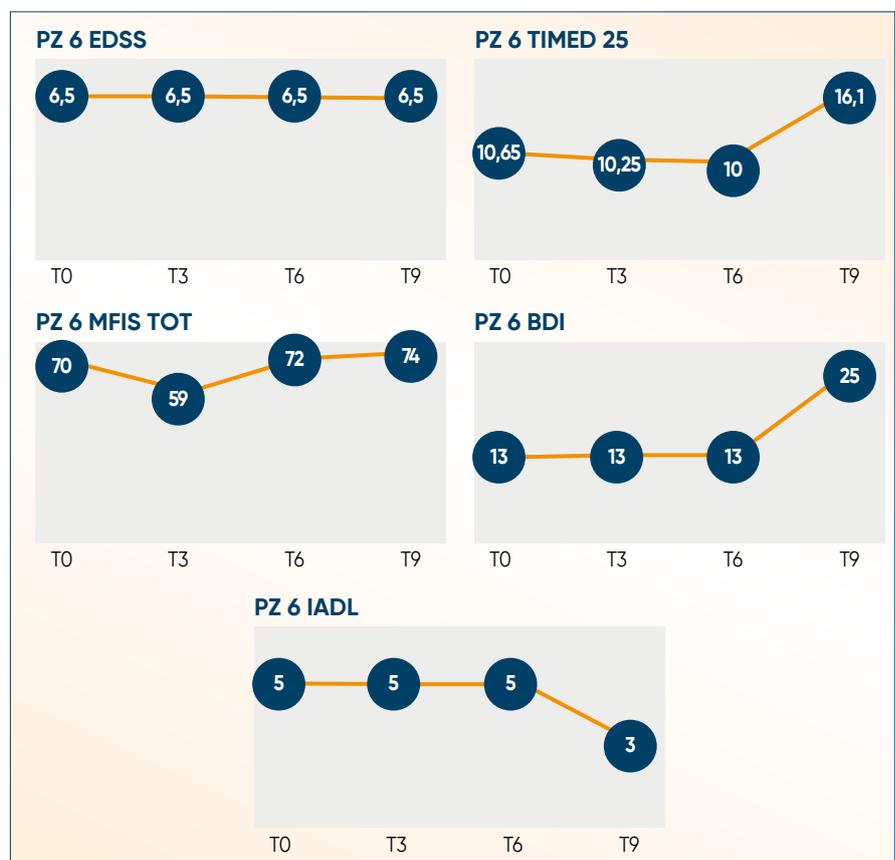


Figura 8. Rappresentazione grafica dell'andamento funzionale della paziente n.6.

do. In questa paziente, al di là del peggioramento del test del cammino, comunque sempre svolto con appoggio bilaterale (deambulatore 4r), è importante osservare le conseguenze della situazione clinica su due ambiti: il peggioramento del quadro psicologico e un aumento della componente depressiva, e la riduzione dell'autonomia nell'abilità strumentale (IADL), dimostrata dalla perdita di 2 punti su tale scala, e la stabilizzazione della scala della fatica in peggioramento.

L'EDSS è rimasta stabile anche nella paziente numero 16 (Fig. 9) che, nelle osservazioni eseguite fino al *follow-up* dei 9 mesi, ha dimostrato un miglioramento su tutte le scale. La paziente ha acquisito velocità nella deambulazione ed è passata da una condizione di impossibilità nell'eseguire il Test posturale ad un punteggio di 479 secondi che, seppur patologico, dimostra un sensibile miglioramento della forza degli arti inferiori e dell'equilibrio. In questa paziente è decisamente migliorata anche l'autonomia motoria, come riportato dai valori del T25FWT. Le variazioni registrate all'MFIS sono da ritenere comunque delle oscillazioni nell'ambito del fisiologico.

I casi clinici appena discussi evidenziano la necessità di utilizzare non un solo test, ma un *set* di scale di valutazione per cogliere correttamente l'andamento globale del malato.

Pertanto, leggendo i risultati ottenuti, si è cercato di definire quali scale fossero più sensibili a registrare le variazioni funzionali, tra quelle che valutano l'ambito motorio e quelle dedicate alla percezione del singolo paziente sulla propria condizione clinica.

Da una prima analisi effettuata a 3 mesi, sembra che sia maggiore il nu-

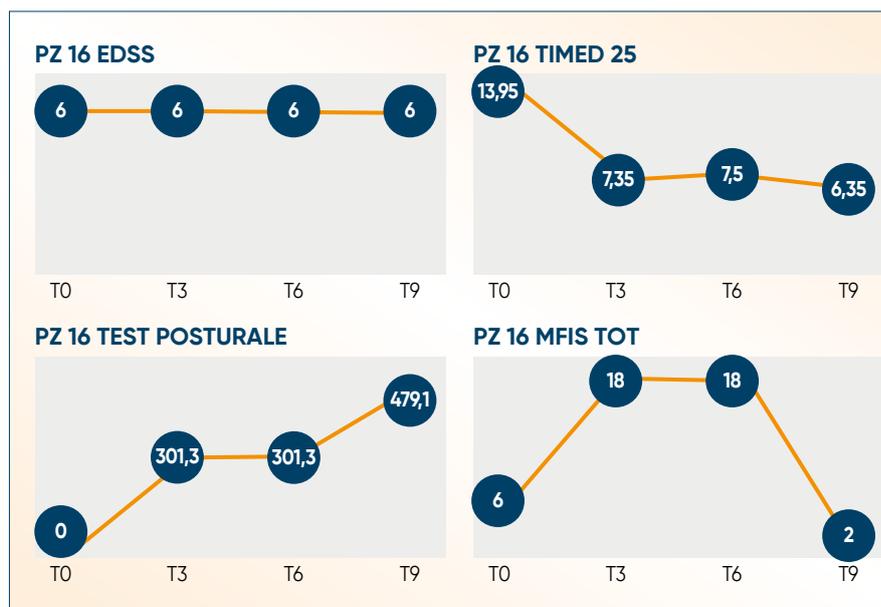


Figura 9. Rappresentazione grafica del profilo funzionale della paziente n.16.

mero di pazienti che riflettono una stabilità ed un miglioramento del quadro funzionale globale rispetto alla condizione precedente l'inizio della terapia. Le scale in cui si avvertono maggiormente questo *trend* positivo sono prevalentemente l'EDSS, l'AI, il Test posturale.

La percezione soggettiva del miglioramento, impattante sulla qualità della vita, tono dell'umore e fatica cognitiva e psichica, necessita, invece, di più tempo per poter essere espressa. Questo dato viene ulteriormente avvalorato da quanto si desume dal *follow-up* a 6 mesi, dove si possono delineare gli andamenti delle singole scale.

Il Test posturale è il test che ha registrato più sensibilmente tutte le variazioni sin dall'inizio delle osservazioni, rafforzandosi ulteriormente a 6 mesi.

Per quanto concerne l'MFIS, si può notare che la parte che registra la fatica fisica è migliorata dall'inizio e si è mantenuta stabile, mentre le parti psichica e cognitiva hanno impiegato più tempo per migliorare.

La stessa situazione è riscontrabile per la qualità della vita, la cui corre-

lazione con un miglioramento funzionale globale si rende evidente dopo 6 mesi dall'inizio dell'osservazione e della terapia.

Conclusioni

Questi primi risultati ci serviranno per indirizzare le analisi successive, restando consapevoli che il limite di tale studio consiste nella scarsa numerosità del campione.

La terapia di seconda linea si è mostrata efficace nel controllare il grado di disabilità, l'equilibrio e sintomi quali la fatica e la percezione della qualità di vita.

I dati dello studio, inoltre, ci confermano l'importanza di un monitoraggio multifunzionale nei pazienti in terapia con DMDs e arricchendo il progetto di cura e rendendolo coerente con le scelte riabilitative. Per descrivere l'evoluzione clinica, quindi, è utile un'analisi che tenga conto di tutti i sistemi coinvolti nel corso della malattia.

È necessario, infatti, riuscire a leggere il paziente secondo i parametri dell'ICF e quindi in base alla Struttura corporea, all'Attività e alla Partecipazione (Fig. 10). L'utilità di una

valutazione multifunzionale risiede proprio nella possibilità di avere dati sullo stato reale della condizione motoria del nostro paziente, sulla fatica, sulla qualità della vita, sul benessere percepito. I risultati di tale valutazione, inoltre, forniscono estrapolazioni utili in ambito riabilitativo, laddove si colga un divario tra il comportamento neurologico e quello funzionale.

Tale divario può tradursi nello svolgimento di un progetto riabilitativo multidimensionale. Interpretando questi dati alla luce dell'ICF possiamo definire, per ogni singolo paziente o per sottogruppi di pazienti, il maggiore o minore impatto del contesto clinico e funzionale sulla partecipazione sociale; se alla fine del monitoraggio saremo stati in grado di registrare un miglioramento delle funzioni corporee, dell'attività e della partecipazione sociale,

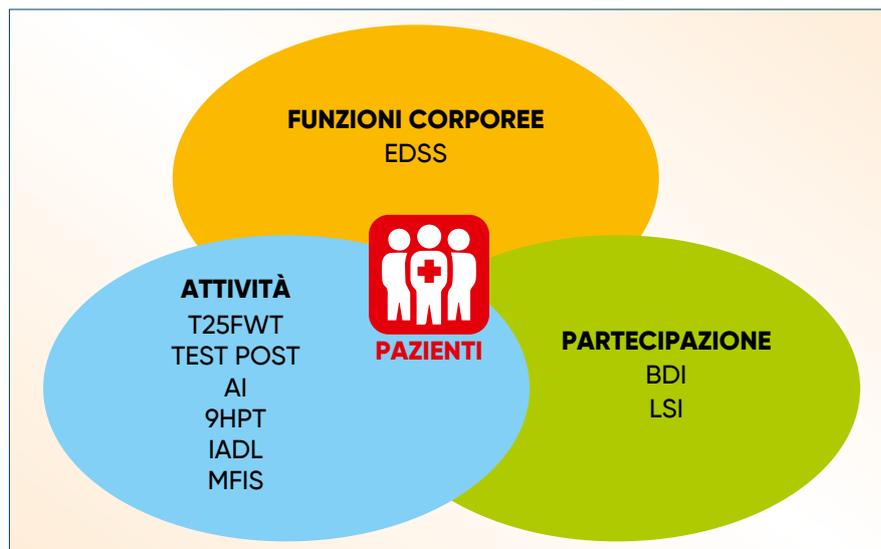


Figura 10. Lettura delle scale di valutazione secondo il modello dell'ICF: Il paziente viene posto al centro della gestione clinica, farmacologica e riabilitativa. Lo scopo di una presa in carico globale risiede nella possibilità di cercare, partendo dalla valutazione neurologica delle funzioni corporee, le ripercussioni sulle attività e sulla partecipazione sociale, secondo il modello della Classificazione Internazionale del Funzionamento, della Disabilità e della Salute (ICF).

allora, in quel caso, significherà che siamo riusciti ad ottenere una lettura globale del paziente.

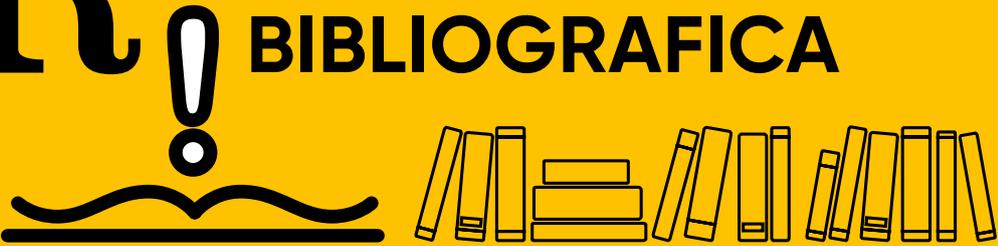
È quindi indispensabile valutare i risultati di una terapia alla luce di

indici che non riguardino solo il processo di cura (farmacologico, riabilitativo, sintomatico), ma anche la ricaduta nei diversi ambiti di vita del paziente ■

Letture consigliate

- AISM. Barometro della Sclerosi Multipla, 2019.
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol.* 2007;61(4):288-99.
- Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: Noninfectious factors. *Ann Neurol.* 2007; 61(6):504-13.
- Aschoff JC, Conrad B, Kornhuber HH. Acquired pendular nystagmus with oscillopsia in multiple sclerosis: a sign of cerebellar nuclei disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974;37(5):570-7.
- Burgos R, Bretón I, Cereda E, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr.* 2018;37(1):354-96.
- Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, Waubant E. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS One.* 2013;8(7):e66308.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2012;380(9856):1829-39.
- Comi G, Amato MP, Bertolotto A, et al. The heritage of glatiramer acetate and its use in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders.* 2016. 1:6.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al; TOWER Trial Group. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13(3):247-56.
- European Multiple Sclerosis Platform. Recommendation on Rehabilitation Services for Persons with Multiple Sclerosis in Europe. Henze T, editor. 2012. Available online: <https://www.eurims.org/News/recommendations-on-rehabilitation-services-for-persons-with-multiple-sclerosis-in-europe.html>.
- International Conference on Primary Health Care (1978: Alma-Ata, USSR), World Health Organization & United Nations Children's Fund (UNICEF). (1978). Primary health care: report of the International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, USSR, 6-12 September 1978/jointly sponsored by the World Health Organization and the United Nations Children's Fund. World Health Organization. Available online at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39228OMS>.
- OMS. ICF. Classificazione Internazionale del funzionamento, della disabilità e della salute. Versione breve. © 2001 World Health Organization. Geneva, Switzerland.

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Licht-Mayer S, et al.

Enhanced axonal response of mitochondria to demyelination offers neuroprotection: implications for multiple sclerosis

Neuropathol. 2020 Aug;140(2):143-167.

Axonal loss is the key pathological substrate of neurological disability in demyelinating disorders, including multiple sclerosis (MS). However, the consequences of demyelination on neuronal and axonal biology are poorly understood. The abundance of mitochondria in demyelinated axons in MS raises the possibility that increased mitochondrial content serves as a compensatory response to demyelination. Here, we show that upon demyelination mitochondria move from the neuronal cell body to the demyelinated axon, increasing axonal mitochondrial content, which we term the axonal response of mitochondria to demyelination (ARMD). However, following demyelination axons degenerate before the homeostatic ARMD reaches its peak. Enhancement of ARMD, by targeting mitochondrial biogenesis and mitochondrial transport from the cell body to axon, protects acutely demyelinated axons from degeneration. To determine the relevance of ARMD to disease state, we examined MS autopsy tissue and found a positive correlation between mitochondrial content in demyelinated dorsal column axons and cytochrome c oxidase (complex IV) deficiency in dorsal root ganglia (DRG) neuronal cell bodies. We experimentally demyelinated DRG neuron-specific complex IV deficient mice, as established disease models do not recapitulate complex IV deficiency in neurons, and found that these mice are able to demonstrate ARMD, despite the mitochondrial perturbation. Enhancement of mitochondrial dynamics in complex IV deficient neurons protects the axon upon demyelination. Consequently, increased mobilisation of mitochondria from the neuronal cell body to the axon is a novel neuroprotective strategy for the vulnerable, acutely demyelinated axon. We propose that promoting ARMD is likely to be a crucial preceding step for implementing potential The GPR17 receptor, expressed on oligodendroglial precursors (OPCs, the myelin producing cells), has emerged as an attractive target for a pro-myelinating strategy in multiple sclerosis (MS). However, the proof-of-concept that selective GPR17 ligands actually exert protective.

La demielinizzazione tipica della sclerosi multipla (SM) determina, tra l'altro, una carenza "locale" quantitativa e funzionale dei mitocondri, particolarmente marcata nelle forme progressive di malattia. Il conseguente deficit energetico aggrava il danno assonale e, di fatto, rende impossibile un'eventuale rimielinizzazione. La ricerca sperimentale è da anni impegnata nello studio dell'attività mitocondriale nelle fibre nervose danneggiate dalla malattia: l'obiettivo ultimo è l'individuazione di possibili sostanze/farmaci in grado di stimolare (*boosting*) la risposta dei mitocondri assonali alla demielinizzazione (ARMD, *axonal response of mitochondria to demyelination*). L'AR-

MD è un meccanismo naturale di riparazione individuato dai ricercatori dell'Università di Edimburgo, da oltre 10 anni impegnati in questa sperimentazione. I risultati delle loro sofisticate ricerche, appena pubblicati, evidenziano tra l'altro che il pioglitazone, un ipoglicemizzante orale utilizzato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, è potenzialmente in grado di potenziare l'ARMD, favorendo la migrazione dei mitocondri verso le aree danneggiate, con un effetto *boosting* potenzialmente efficace nel prevenire l'estensione del danno e anche di ripararlo; da notare, inoltre, che l'antidiabetico ha un effetto positivo sulla funzionalità delle sinapsi e la trasmissione del

segnale. Si tratta ovviamente di risultati preliminari, ma comunque promettenti, che si inseriscono in una linea di ricerca più articolata che indaga sul ruolo della “disfunzione” mitocondriale anche in altre malattie, non soltanto nella SM. Le potenzialità di questa innovativa strategia neuroprotettiva, dunque, aprono nuove prospettive in molte malattie neurologiche, come sottolineato in un recente articolo di ricercatori italiani (Salveti M, et al. An “all-wheel drive” proposal to

accelerate clinical research in common and rare neurological diseases. *Neurol Sci.* 2020 Apr;41:789-793), che auspicano una fattiva e sinergica collaborazione (“a trazione integrale”) iniziando, ad esempio, con una condivisione di dati tra i Registri di malattia della SM e quelli del MITOCON (mitocon.it/), l’associazione di riferimento in Italia per i pazienti affetti da malattie mitocondriali e per i loro familiari, il cui *database* raccoglie attualmente oltre 1.700 casi.

Tramontano M, et al.

Cerebellar Intermittent Theta-Burst Stimulation Combined with Vestibular Rehabilitation Improves Gait and Balance in Patients with Multiple Sclerosis: a Preliminary Double-Blind Randomized Controlled Trial

PLoS One. 2020 Apr 22; 15 (4): e0231483

Difficulties in gait and balance disorders are among the most common mobility limitations in multiple sclerosis (MS), mainly due to a damage of cerebellar circuits. Moreover, the cerebellum plays a critical role in promoting new motor tasks, which is an essential function for neurorehabilitation. In this study, we investigated the effects of cerebellar intermittent theta burst stimulation (c-iTBS), a high-frequency rTMS protocol able to increase cerebellar activity, on gait and balance in a sample of 20 hospitalized participants with MS, undergoing vestibular rehabilitation (VR), an exercise-based program primarily designed to reduce vertigo and dizziness, gaze instability, and/or imbalance and falls in MS. Patients were assigned to receive either c-iTBS or sham iTBS before being treated with VR during 2 weeks. VR consisted of two types of training: gaze stability and postural stability exercises. The primary outcome measure was the change from baseline in the Tinetti Balance and Gait scale (TBG). The secondary outcome measures were changes from baseline in Berg Balance Scale (BBS), Fatigue Severity Scale (FSS), Two Minute Walking Test (2MWT), and Timed 25-ft walk test (T25FW) scales. MS patients treated with c-iTBS-VR showed a significant improvement in the TBG as compared to patients treated with sham iTBS-VR. Moreover, MS patients in the c-iTBS groups showed better performances in the vestibular-ocular reflex exercises. Combined c-iTBS and VR improves gait and balance abilities more than standard VR treatment in MS patients with a high level of disability.

I disturbi della deambulazione e dell’equilibrio, la cui causa principale è da ricercare nei danni dei circuiti cerebellari, sono tra le più comuni limitazioni della mobilità nelle persone affette da sclerosi multipla (SM). I ricercatori della “Fondazione Santa Lucia” di Roma, in collaborazione con i bioingegneri dell’Università “Foro Italico”, hanno iniziato uno studio clinico prospettico, randomizzato e in doppio cieco, mirato a verificare l’efficacia di un approccio neuroriabilitativo combinato: stimolazione intermittente cerebellare con scariche theta (c-iTBS, *cerebellar intermittent theta burst stimulation*) e riabilitazione vestibolare (RV). Dai risultati preliminari emerge che la combinazione “stimolazione magnetica transcranica/RV” accelera il recupero del cammino e dell’equilibrio nelle persone con SM, in particolare in quelle con malattia con un livello relati-

vamente alto di disabilità. Da notare che gli effetti positivi dell’approccio combinato si sono manifestati in maniera significativa dopo soltanto 2 settimane di trattamento, un dato che ha anche un impatto economico indiretto, correlabile a costi minori di eventuali protocolli validati rapidi ed efficaci. Infine, gli Autori segnalano che:

- il miglioramento clinico di andatura ed equilibrio correla con marcati cambiamenti negli esercizi di stabilità dello sguardo, suggerendo un importante coinvolgimento del sistema vestibolare nell’efficacia dell’innovativo approccio terapeutico;
- i dati ottenuti sono coerenti con l’ipotesi che il cervelletto svolga un ruolo fondamentale nel promuovere l’apprendimento di nuovi compiti motori, una questione centrale in ogni processo neuroriabilitativo mirato a promuovere la neuroplasticità.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in cartuccia.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Rebif è indicato nel trattamento di:

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

Primo evento demielinizante

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

Sclerosi multipla recidivante

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

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

Raccomandazioni generali

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

Microangiopatia trombocitica (TMA)

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

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

Depressione e ideazioni suicide

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

Disturbi di tipo epilettico

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

Malattia cardiaca

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

Necrosi in sede di iniezione

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

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

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

Disfunzione epatica

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

Patologie renali e urinarie

Sindrome nefrosica

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

Alterazioni degli esami di laboratorio

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

Disturbi della tiroide

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

Insufficienza renale o epatica severa e mielosoppressione severa

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

Anticorpi neutralizzanti

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

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

Altre forme di sclerosi multipla

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

Alcool benzilico

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

Fertilità

Gli effetti di Rebif sulla fertilità non sono stati studiati.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Elenco delle reazioni avverse

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

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

Popolazione pediatrica

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

Effetti correlati alla classe farmacologica

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

Iperensione arteriosa polmonare

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni, codice ATC: L03AB07

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

Singolo evento clinico suggestivo di sclerosi multipla

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

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

Sclerosi multipla primariamente progressiva

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Absorbimento

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

Distribuzione

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

Eliminazione

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

Metabolismo

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e genotossicità. Non sono stati effettuati studi di cancerogenesi con Rebif. Uno studio sulla tossicità embrio-fetale nelle scimmie non ha evidenziato effetti sulla riproduzione. Negli studi sugli animali con altri interferoni alfa e beta è stato segnalato un aumentato rischio di aborto. Non sono disponibili informazioni sugli effetti dell'interferone beta-1a sulla fertilità maschile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi. Usare entro 28 giorni dalla prima iniezione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

* tiw – tre volte alla settimana

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

Sclerosi multipla recidivante-remittente

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

Sclerosi multipla secondariamente progressiva

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

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

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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

Codice IT/REB/0420/0013 - Depositato presso AIFA in data 30/04/2020



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

adveva

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

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

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

Al fianco del paziente e del centro SM.

REBIF®
DA OLTRE 20 ANNI
EFFICACIA E SICUREZZA
PER I PAZIENTI CON SMR¹



Rapidità di azione²: efficace alla MRI già dalla 4° settimana.



Efficacia a lungo termine³: efficace nel ritardare la progressione della disabilità a 15 anni.



Sicurezza in gravidanza e allattamento^{1*}: approvato per l'utilizzo in gravidanza, se clinicamente necessario, e in allattamento.



Profilo di sicurezza consolidato e ben caratterizzato^{1,3-9}:

- nessun caso riportato di PML
- nessun incremento del rischio di infezioni gravi
- nessuna alterazione nella risposta al vaccino antinfluenzale
- nessun incremento del rischio oncogenico.

¹L'esperienza relativa all'esposizione durante il 2° e 3° trimestre è molto limitata.

SMR: Sclerosi Multipla Recidivante - MRI: Magnetic Resonance Imaging - PML: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy.

