

## Parametri di valutazione di efficacia del trattamento: endpoints combinati, dati osservazionali, valutazione del decadimento cognitivo

Roberto Marziolo

Centro Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti, Azienda Ospedaliera "Cannizzaro", Catania

La previsione anticipata della prognosi di una patologia e la risposta al trattamento farmacologico sono obiettivi centrali della ricerca clinica e rappresentano punti molto rilevanti nel campo della ricerca sulla sclerosi multipla (SM). La SM, infatti, è una malattia con un decorso clinico a lungo termine e il tasso di accumulo della disabilità è difficilmente prevedibile al momento dell'insorgenza della patologia. Inoltre, poiché la gamma degli attuali trattamenti per la SM si sta rapidamente ampliando, è di cruciale importanza, per tutti gli operatori sanitari che gravitano attorno ad essa, essere in grado di prevedere la risposta di ogni singolo paziente alla terapia per prendere decisioni terapeutiche rapide e ottimali sin dall'inizio del percorso terapeutico. Per di più, una possibile previsione anticipata dell'effetto del trattamento a lungo termine sull'accumulo di disabilità sarebbe importante per accorciare la durata delle sperimentazioni cliniche nella SM, che dovrebbero durare almeno 2-3 anni quando l'endpoint primario è proprio il peggioramento della disabilità. Per prefigurare una previsione

anticipata della prognosi e della risposta al trattamento, abbiamo bisogno, come regola generale, di marcatori che possono essere classificati in tre gruppi in base al loro ruolo:

- la previsione anticipata della prognosi richiede una precisa definizione dei fattori prognostici;
- la diagnosi precoce della risposta al trattamento richiede la definizione di indicatori di risposta ai modificatori dell'effetto del trattamento o del trattamento stesso;
- la determinazione precoce dell'efficacia del trattamento richiede la definizione di *markers* surrogati.

Molta attenzione pertanto deve essere posta sui fattori prognostici e modificatori dell'effetto del trattamento, poiché questi concetti risultano essere molto familiari ai medici, ma comunque spesso abusati; iniziamo quindi con semplici definizioni, come in precedenza segnalato<sup>(1)</sup>:

- **Fattori prognostici.** Un fattore prognostico può essere considerato un qualsiasi parametro di misurazione con un dato momento d'inizio (come per esempio, il tempo della diagnosi di malattia, la randomizzazione, o l'inizio di un

trattamento), che è associato ad un successivo *endpoint* (come per esempio morte, una recidiva, o la progressione della disabilità). La definizione di fattore prognostico è indipendente dai trattamenti praticati e la valutazione dei marcatori prognostici può essere fatta con o senza un gruppo di controllo.

- **Modificatori di effetti.** Un effetto modificatore del trattamento è un fattore che, partendo tra le persone da un dato punto d'inizio (come diagnosi di malattia, randomizzazione o inizio di un trattamento), è associato a un effetto di trattamento più alto o più basso. Un effetto modificatore può essere definito solo in relazione ad uno specifico trattamento e la valutazione di un modificatore dell'effetto del trattamento deve essere fatto in presenza di un gruppo di controllo.
- **Markers surrogati.** Un *marker* surrogato è un fattore che è misurabile precocemente o, più convenientemente, prima rispetto alla fine all'*endpoint* di interesse. L'effetto di un dato trattamento su questo fattore dovrebbe prevedere l'effetto di quel trattamento sul risultato

clinico finale di interesse (come la morte, recidiva o progressione della disabilità). Un *marker* surrogato può essere invece definito solo in relazione ad un trattamento specifico e la valutazione del surrogato deve essere fatta in presenza di un gruppo di controllo.

Da queste definizioni risulta chiaro che ci sono due coordinate di classificazione che dobbiamo considerare quando cataloghiamo un marcatore: la prima è se la variabile che stiamo valutando dipende dalla presenza di

un trattamento ed è una caratteristica di base del soggetto; la seconda è se un fattore dinamico può essere modificato da un trattamento (Tabella 1).

Nella Figura 1 è meglio spiegata la differenza tra un fattore prognostico e un modificatore dell'effetto del trattamento. Supponiamo che maschi e femmine abbiano una diversa probabilità di progressione di malattia dopo 2 anni quando sono trattati con un farmaco specifico: la percentuale dei maschi con una progressio-

ne è del 17,5% mentre la percentuale di femmine con una progressione è del 35%. In questo caso, il sesso può essere un indicatore di risposta al farmaco? O è semplicemente un fattore prognostico? Non possiamo rispondere a queste domande se non abbiamo altri dati riguardanti anche pazienti non trattati.

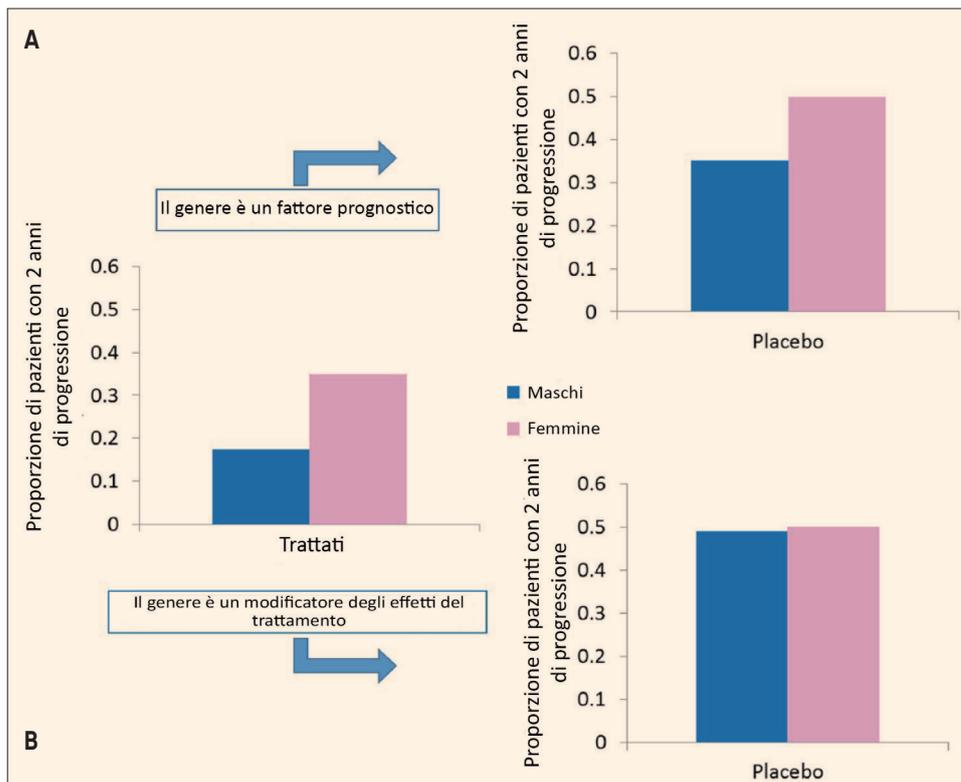
Nei pannelli A e B, abbiamo la proporzione di maschi e femmine con progressione di malattia durante il trattamento con il placebo: in A se il genere è un fattore prognostico, in B se il genere è un modificatore dell'effetto del trattamento. Quando in terapia con placebo c'è una differenza nella probabilità di progredire tra maschi e femmine simile alla differenza osservata sotto trattamento (pannello A), il trattamento non interferisce con il genere, ma semplicemente ha un effetto simile su entrambi i sessi. Quindi il sesso è un fattore prognostico.

Se, d'altra parte, non c'è differenza nella probabilità di progredire tra maschi e femmine quando assumono il placebo, ma i maschi hanno una maggiore riduzione della probabilità di progressione rispetto alle donne in trattamento (pannello B), possiamo dire che il sesso è un trattamento modificatore di effetti. In questo caso i maschi stanno rispondendo al farmaco più delle femmine. La procedura statistica corretta per verificare se l'effetto del trattamento è modificato da un fattore si chiama test di interazione.

Dobbiamo ricordare che un fattore prognostico è indipendente dal

	INDIPENDENTE DAL TRATTAMENTO	DATO DAL TRATTAMENTO
<b>Baseline</b>	Fattore prognostico	Modificante l'effetto del trattamento
<b>Dinamico</b>	-	Marker surrogato

**Tabella 1.** Criteri di classificazione sulla base dei fattori prognostici, sui modificatori l'effetto del trattamento (o fattori predittivi) e marker surrogati, in accordo con il periodo della loro valutazione (righe) e con la loro dipendenza dal trattamento (colonne).



**Figura 1.** Esempio di fattori prognostici versus modificatori dell'effetto dei trattamenti (da Sormani MP. MSJ. 2017;23(3):378-81).

trattamento (il fattore modifica la prognosi sia in soggetti trattati che non trattati), mentre la definizione dei modificatori dell'effetto del trattamento dipende da uno specifico trattamento.

Un fattore prognostico può essere allo stesso tempo anche un indicatore di risposta a un trattamento, ma possiamo avere fattori prognostici che non sono marcatori dell'effetto del trattamento e anche modificatori di effetti del trattamento che non sono fattori prognostici. Vediamo alcuni semplici esempi.

C'è un dibattito sul ruolo dell'età all'esordio di malattia come fattore prognostico per la SM, con alcuni rapporti che indicano che un'età maggiore all'esordio è un fattore prognostico negativo<sup>(2)</sup>, mentre altri indicano che l'età non ha correlazione con l'accumulo del tasso di disabilità<sup>(3)</sup>. Anche l'età è stata studiata come un modificatore dell'effetto del trattamento nell'analisi di sottogruppo di molti studi clinici. Nei pazienti trattati con fingolimod, come mostrato in analisi di sottogruppi della ricerca FTY720 (lo studio FREEDOMS)<sup>(4)</sup>, l'età è risultata essere un indicatore di risposta: i pazienti che avevano iniziato ad assumere fingolimod sotto i 35 anni presentavano una maggiore riduzione del tasso di recidiva (70%) rispetto ai pazienti che iniziavano il farmaco quando avevano superato l'età di 35 anni (30%).

Questo non si è rivelato essere vero per altri studi con altri farmaci: nell'analisi del sottogruppo dello studio TEMSO (*Teriflunomide Mul-*

*tiple Sclerosis Oral trial*), non ci sono prove di un diverso effetto di teriflunomide *versus* placebo nei pazienti più giovani (età <40 anni) rispetto a quelli più anziani (età ≥ 40 anni)<sup>(5)</sup>. D'altra parte, l'età non può essere un *marker* surrogato, poiché è una variabile che non può essere modificata da un trattamento.

L'attività di *imaging* di risonanza magnetica (MRI) al basale è un cattivo fattore prognostico: i pazienti che sono più attivi al basale hanno un più alto tasso di recidive rispetto ai pazienti inattivi<sup>(6)</sup>; d'altra parte, nella SM, la presenza al basale di attività di risonanza magnetica è generalmente un *marker* di migliore risposta ai trattamenti (soprattutto nei pazienti in progressione)<sup>(7,8)</sup>. Pertanto, l'attività di risonanza magnetica al basale può indicare una prognosi peggiore ma, nel contempo, una risposta più ampia ai trattamenti. Inoltre, l'attività di risonanza magnetica durante il trattamento (valutato dinamicamente) è un buon surrogato per valutare l'attività di recidiva: una riduzione delle lesioni RMN di solito prevede una riduzione del tasso di recidive<sup>(9)</sup>. Queste definizioni sono rilevanti per la costruzione di punteggi di risposta ai trattamenti. Prima di tutto, tali punteggi devono essere basati su variabili che si sono dimostrate essere modificatrici dell'effetto del trattamento (se il punteggio valutato è al basale) o *markers* surrogati (se il punteggio è un punteggio dinamico).

In secondo luogo, questi punteggi saranno specifici per il trattamento, poiché le variabili che modificano

l'effetto del trattamento possono non avere alcun ruolo nell'influenzare la risposta ad altri farmaci.

Quindi, il rapporto che unisce i fattori prognostici verso i *markers* di risposta i trattamenti al fine di costruire e poter disporre di *endpoints* surrogati può essere riassunto nei seguenti quattro punti:

1. i fattori prognostici sono variabili al basale e il loro ruolo prognostico è indipendente dai trattamenti;
2. i modificatori dell'effetto del trattamento sono dati dalle caratteristiche dei pazienti al basale e questi determinano, di gran lunga, la risposta ad un trattamento specifico;
3. i *markers* surrogati sono variabili che devono essere modificate da un trattamento e l'effetto del trattamento su queste variabili è predittivo dell'effetto dei risultati clinici dei pazienti;
4. un punteggio per predire la risposta a un trattamento deve essere composto da modificatori dell'effetto del trattamento (se c'è un punteggio basato su variabili al basale) o da *markers* surrogati (se è basato su variabili dinamiche osservate in un periodo di tempo).

La risonanza magnetica (RMN) si è ormai ampiamente affermata nella pratica clinica non solo come la tecnica strumentale più sensibile in fase diagnostica, ma anche come uno strumento di monitoraggio e di valore prognostico. Le variabili di RMN convenzionale correlate all'evoluzione della malattia sono il numero, la sede ed il volume delle

lesioni, oltre alla presenza di potenziamento post-contrastografico. Per quanto riguarda il numero di lesioni, Brex *et al.* <sup>(7)</sup> riportano che la probabilità di convertire a SM dopo 14 anni di malattia è solo del 19% in caso di RMN negativa all'esordio, ma ben dell'89% in presenza di almeno una lesione. Inoltre, nello stesso studio, gli Autori segnalano anche una relazione tra il numero di lesioni all'esordio ed il grado di disabilità a lungo termine (dopo 14 anni, EDSS = 2 se 1-3 lesioni alla RMN iniziale, EDSS = 4 se 4-10 lesioni alla RMN iniziale, EDSS = 6 se più di 10 lesioni alla RMN iniziale). Conseguentemente, anche il carico lesionale all'esordio di malattia è importante: il 90% delle CIS (sindro-

mi clinicamente isolate) converte ad una forma di SM entro 5 anni quando il volume iniziale delle lesioni è maggiore di 1,23 cm<sup>3</sup>, rispetto al 55% dei casi in cui il volume lesionale è inferiore. Anche la sede delle lesioni ha una rilevanza prognostica: le lesioni sottotentoriali (tronco-encefaliche, cerebellari, midollari) correlano con un andamento più sfavorevole di malattia <sup>(8)</sup>. Alla luce di queste evidenze, l'importanza delle lesioni a livello del midollo spinale è stata valorizzata nelle revisioni dei criteri diagnostici per la SM. L'impregnazione contrastografica delle lesioni T1 in fase iniziale di malattia è significativamente correlata al passaggio da CIS a SM <sup>(8)</sup>. Oltre alle sopradescritte variabili,

espressione del processo infiammatorio, anche quelle indicative di neurodegenerazione (come l'atrofia cerebrale) possono essere prognosticamente utili. L'aumento del volume ventricolare è risultato significativamente maggiore nelle CIS che convertono a SM entro un anno rispetto ai pazienti che rimangono affetti da CIS <sup>(9,10)</sup>. Pertanto, nonostante la SM sia classicamente considerata una malattia ad andamento poco prevedibile, sono stati identificati fattori clinici e strumentali, rilevabili sia all'esordio che nei primi anni di malattia, che possono essere utili nel predire il rischio evolutivo di malattia (Tab. 2). I principali fattori clinici con significato prognostico sfavorevole sono il

DATI OSSERVAZIONALI	FAVOREVOLI	NON FAVOREVOLI
Clinici	Poche ricadute nei primi 5 anni	Alto numero di ricadute nei primi 5 anni
	Buona ripresa dopo le ricadute	Insufficiente ripresa dopo le ricadute
	Sintomi iniziali sensoriali o neurite ottica	Sintomi iniziali motori o del tronco encefalo
	Ricadute moderate con modesto impegno funzionale	Ricadute gravi con impegno funzionale e necessità di trattamento steroideo
	Nessuna modifica dell'EDSS	Aumento dell'EDSS
Demografici	Nessuna modifica dei punteggi MSFC	Modifica peggiorativa dei punteggi MSFC
	Femmina	Maschio
RMN	Età giovanile d'insorgenza	Età anziana d'insorgenza
	Basso numero di lesioni T2	Alto numero di lesioni T2
	Poche o nessuna lesione Gd*	Molte lesioni Gd*
	Poca o nessuna lesione in T1 (che rappresenta la perdita assonale)	Molte lesioni in T1 ("buchi neri") espressione di perdita assonale
Liquor	Minimo coinvolgimento della sostanza bianca e grigia (corteccia cerebrale)	Marcato coinvolgimento della sostanza bianca e grigia (corteccia cerebrale)
	Minima atrofia	Marcata atrofia
	Assenza di bande oligoclonali o IgG index normale o produzione liquorale di IgG	Numerose bande oligoclonali o IgG index normale o produzione liquorale di IgG
Tomografia a coerenza ottica	Bassa quantità di neurofilamenti leggeri	Alta quantità di neurofilamenti leggeri
	Normale spessore della retina in entrambi gli occhi	Riduzione dello spessore della retina in entrambi gli occhi
	Nessuna perdita assonale nel nervo ottico	Perdita assonale nel nervo ottico

Tabella 2. Tabella riassuntiva relativa ai dati clinici, demografici e di genere, neuroradiologici, liquorali e neuro-oftalmologici.

Sesso maschile, un esordio polisintomatico con coinvolgimento dei sistemi motorio e sfinterico (e per alcuni del sistema cerebellare), un decorso inizialmente progressivo, un incompleto recupero dopo il primo episodio un intervallo di tempo breve tra il primo ed il secondo episodio, il numero ed il tipo di ricadute entro il primo anno di malattia. Tra i fattori strumentali la RMN ha il più alto valore predittivo per il passaggio da CIS a SM. In particolare, un elevato carico lesionale, specie se con coinvolgimento sottotentoriale, ha un significato prognostico sfavorevole <sup>(10)</sup>. Dal momento che i fattori di possibile utilità prognostica sono numerosi, di differenti tipi e variamente rilevabili nel tempo, gli sforzi nella ricerca di terapie personalizzate dovranno essere volti alla costruzione di modelli probabilistici più complessi, che utilizzino metodiche statistiche avanzate, incorporando in modo sintetico i dati clinici e strumentali, per un approccio più globale al problema che sia in grado di generare previsioni di rischio ad un livello sempre più accurato.

Recentemente si è andati alla ricerca di *biomarkers* presenti sia nel siero che nel liquor che potessero avvalorare la presenza ma, soprattutto, valutare l'andamento clinico di numero patologie neurodegenerative. I neurofilamenti, un importante costituente citoscheletrico delle cellule neuronali, possono essere rilasciati nel liquor cerebrospinale durante diverse malattie. Mediante un nuovo metodo ELISA in grado di misura-

re 60 ng/l di luce di neurofilamento, sono stati osservati aumenti significativi per diversi disturbi neurologici. Nella SM-RR il valore ritrovato nel liquor può essere calcolato intorno a  $2.500 \pm 1.500$  ng/l. Nei pazienti senza segni di malattie neurologiche il livello normale non è superiore a 100 ng/l e i valori soglia sono stati determinati essere inferiori <sup>(11)</sup>.

La proteina data dai neurofilamenti leggeri (NFL) è uno dei biomarcatori più studiati dell'attività della malattia e risposta al trattamento nei pazienti con SM. I neurofilamenti sono componenti strutturali di assoni mielinizzati che sono composti da subunità note come leggere, medie, pesanti e  $\alpha$ -internexina. I neurofilamenti vengono rilasciati nel liquido cerebrospinale dopo una lesione assonale. Nella SM, la concentrazione di CSF NFL aumenta durante la recidiva, va di pari passo con l'incremento, nel tempo, dell'atrofia cerebrale e in concomitanza con lesioni che assumono il mezzo di contrasto su MRI.3-6. La concentrazione diminuisce quando un paziente viene sottoposto ad un trattamento, soprattutto se efficace con terapie modificanti la malattia (DMT) <sup>(11)</sup>.

Molti studi hanno correlato l'alterazione tra il danno assonale (dimostrato con OCT), la RMN e la disabilità nei pazienti con SM, ipotizzando la possibilità di utilizzare l'OCT non solo come *marker* diagnostico, ma anche come marcatore prognostico neurofisiologico, se associato e correlato alla risonanza magnetica ed ai potenziali evocati.

Nel 1877 Charcot coniava il termine sclerosi multipla ed identificava correttamente le principali funzioni cognitive più frequentemente coinvolte nella malattia: la memoria, il ragionamento astratto e la velocità di elaborazione delle informazioni. Nonostante l'intuizione di Charcot, dovevano passare quasi 100 anni prima che i disturbi cognitivi fossero riconosciuti come una delle principali cause di abbandono prematuro dell'attività lavorativa e di limitazione nelle relazioni sociali e familiari, così come fonte di grave disagio psicologico per il paziente. La frequenza di tali disturbi è stata sempre sottostimata per l'infondata convinzione che la compromissione cognitiva fosse rara e, comunque, limitata alle forme avanzate di malattia. Inoltre, i disturbi più facilmente diagnosticabili durante le visite ambulatoriali, come l'afasia, l'aprassia, l'agnosia, tipici della demenza corticale, sono quasi sempre assenti nella SM. Il profilo della compromissione neuropsicologica, seppur molto eterogeneo, è molto simile a quello presente in altre malattie, classificate come demenze sottocorticali <sup>(12)</sup>.

Molto spesso si osserva una particolare lentezza dei processi cognitivi, accompagnata da apatia o da inibizione psicomotoria e da alterazione dei processi mnesici di richiamo. Sono presenti alcuni elementi propri della sindrome disesecutiva frontale, come i disturbi della programmazione e dell'iniziativa motoria, la difficoltà a passare da un compito ad un altro e a recepire la modifica delle

istruzioni. Inoltre sono spesso alterate le capacità visuo-costruttive<sup>(13)</sup>. I deficit di memoria sono comunemente osservati nei pazienti SM, dunque non sorprende che siano, tra i disturbi neuropsichiatrici, quelli più studiati. La memoria è generalmente distinta in diversi sistemi che possono essere interessati in varia misura nella SM. La memoria a lungo termine consente di memorizzare un gran numero di informazioni per intervalli di tempo molto lunghi (da minuti a anni). È costituita da due sistemi distinti: la memoria esplicita e la memoria implicita. Il sistema che consente il ricordo ed il riconoscimento consapevole di fatti ed eventi è definito come memoria esplicita o dichiarativa. All'interno di questo sistema si distinguono la memoria episodica, che contiene informazioni concernenti eventi o episodi e le loro relazioni spazio-temporali, e la memoria semantica che comprende la conoscenza di parole,

simboli, regole, formule, algoritmi, informazioni di natura enciclopedica ed informazioni non verbali (volti o immagini di oggetti noti). I test più utilizzati negli studi dei pazienti SM richiedono che il paziente impari nuovo materiale verbale e non verbale e che lo richiami o lo riconosca, dopo un determinato periodo di tempo. Con questo tipo di compito, che valuta la memoria episodica, si è osservato che il deficit predominante è l'incapacità a richiamare informazioni dal magazzino della memoria a lungo termine, siano esse verbali o non verbali<sup>(14)</sup>. Il deficit di riconoscimento è in genere meno pronunciato del deficit di richiamo spontaneo o facilitato<sup>(15)</sup>. Ciò suggerisce il coinvolgimento preferenziale dei meccanismi di recupero, con relativo risparmio dei meccanismi di acquisizione, come codifica e immagazzinamento dell'informazione<sup>(16)</sup>. Nella figura 2 sono descritti i principali test utilizzati nei pazienti con

sclerosi multipla per la valutazione dei deficit cognitivi. La memoria implicita o non dichiarativa è un processo non consapevole, in cui l'avvenuta memorizzazione dell'informazione si manifesta attraverso una modifica del comportamento. Comprende l'apprendimento di abilità motorie, percettive e cognitive, la facilitazione (fenomeno per cui la presentazione di uno stimolo influenza la prestazione successiva, anche in assenza di un ricordo consapevole), il condizionamento (risposta condizionata ad uno stimolo indipendente dal ricordo dello stimolo stesso) e l'apprendimento non associativo. Si manifesta in modo relativamente automatico, cioè non richiede attenzione. La memoria implicita si può esaminare facendo svolgere al paziente un compito che consenta di dimostrare che l'informazione è stata acquisita<sup>(17)</sup>. La memoria a breve termine permette di ritenere una quantità limitata

<b>MACFIMS</b>	<b>Minimal Assessment of Cognitive Function in MS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 7 test, da svolgere approssimativamente in 90 minuti</li><li>• Richiede un training appropriato</li><li>• Testa la fluidità del discorso, l'abilità visuospatiale e l'apprendimento, memorizzazione, processazione dell'informazione e delle funzioni esecutive</li></ul>
<b>BRB-N</b>	<b>Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 5 test, da svolgere approssimativamente in 25-30 minuti</li><li>• Richiede un training appropriato</li><li>• Testa la memoria verbale e visiva, l'attenzione, la concentrazione e la velocità nel processare le informazioni, e la fluidità del discorso</li></ul>
<b>BICAMS</b>	<b>Brief International Cognitive Assessment in MS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• 3 test, da svolgere approssimativamente in 15 minuti</li><li>• Può essere somministrato da un ampio gruppo di professionisti sanitari (infermieri dei centri SM)</li><li>• Testa la memoria visuospatiale, la concentrazione e la velocità della processazione delle informazioni, e la memoria verbale</li></ul>

Figura 2. Test principali per la valutazione dei deficit cognitivi utilizzati nei pazienti SM.

di informazioni per un breve periodo di tempo (nell'ordine di secondi) ed è vista come una memoria di lavoro (*working memory*), che raccoglie le informazioni provenienti dal sistema sensoriale, sottoponendole a processi di codifica e di elaborazione, per lo svolgimento di un'ampia gamma di compiti cognitivi. È composta da un sistema esecutivo centrale che controlla l'elaborazione delle informazioni che sono temporaneamente ritenute nei sottosistemi verbale e visuo-spaziale. Nei pazienti SM, la memoria a breve termine risulta normale o lievemente compromessa quando esaminata con il *Digit Span* e con il richiamo libero immediato<sup>(18)</sup>. Pertanto, il complessivo rallentamento nell'accesso al contenuto della memoria a breve termine sembra essere correlato all'incapacità del sistema esecutivo di mantenere l'attenzione su un determinato compito in presenza di stimoli distraenti. Le funzioni esecutive comprendono le abilità cognitive di alto livello come il ragionamento astratto, la risolu-

zione di problemi e la pianificazione, che sono spesso compromessi nei pazienti affetti da SM. I deficit delle funzioni esecutive, più che dal paziente, sono più spesso rilevati dai familiari o dagli amici che notano la difficoltà a comprendere e ad eseguire compiti complessi, la perseverazione in azioni non efficaci e la difficoltà sia a pianificare i compiti sia a rispettare una tabella di marcia. La compromissione delle funzioni esecutive sembra essere più frequente nelle forme cronico-progressive rispetto a quelle RR<sup>(19)</sup>. Oltre a ciò, la compromissione delle funzioni esecutive riduce il rendimento globale del paziente: ad esempio si osserva una riduzione della *performance* nei test che esplorano la memoria esplicita, a causa dell'incapacità di applicare le opportune strategie atte a facilitare l'apprendimento ed il richiamo<sup>(20)</sup>. È quindi necessaria l'accurata valutazione delle funzioni esecutive del singolo paziente per stimare il potenziale beneficio che il paziente

stesso potrà trarre dai vari programmi di riabilitazione cognitiva e motoria. I pazienti con SM hanno un rendimento inferiore ai controlli in compiti che richiedono il rapido passaggio dall'attenzione da uno stimolo all'altro ed in quelli che richiedono lo svolgimento di più compiti contemporaneamente<sup>(21)</sup>. Gli studi dimostrano quello che, soggettivamente, riportano i pazienti: necessità di esercitare un grande sforzo mentale per compiti che prima erano quasi automatici, la facilità con cui sono distratti da eventi influenti e il non riuscire a fare più cose contemporaneamente. Molti pazienti riferiscono di non riuscire a pensare velocemente ed a sostenere una normale conversazione, segni di un rallentamento dell'elaborazione delle informazioni: uno dei test più utilizzati per valutare la velocità di elaborazione delle informazioni e l'attenzione è il *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT). Il test consiste in singole cifre accoppiate con simboli astratti (Fig. 3A).



Figura 3. Esempi di comuni test cognitivi; The Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS).

Le righe dei nove simboli sono disposte in modo pseudo-casuale. Il paziente deve dire il numero che corrisponde a ciascun simbolo. L'SD-MT può essere completato entro 5 minuti, incluse istruzioni, pratica e test. Ha una sensibilità dell'82% e una specificità del 60%. Ha molte convalide in diversi paesi.

Sono disponibili stime degli effetti della pratica e degli indici di cambiamento. L'SDMT ha un'elevata sensibilità al deterioramento cognitivo nella SM<sup>(22)</sup>. È stato dimostrato che è il miglior predittore della compromissione cognitiva della SM sia nel BRB-N sia nel MACFIMS<sup>(23)</sup>.

L'SDMT è affidabile quando somministrato da personale infermieristico per diversi mesi. Esistono anche prove della sensibilità dell'SDMT al cambiamento cognitivo nella SM<sup>(24)</sup>.

L'SDMT è anche stato validato rispetto ai parametri MRI cerebrali convenzionali (quali l'atrofia cerebrale)<sup>(25)</sup>, la frazione parenchimale cerebrale (BPF), l'aumento del volume del III ventricolo, il volume ed il numero di lesioni sia della sostanza bianca che della sostanza grigia<sup>(26)</sup>.

Il *California Verbal Learning Test* comprende un elenco di parole di 16 voci, con quattro elementi appartenenti a ciascuna delle quattro categorie, disposti casualmente (Fig. 3B). L'elenco viene letto ad alta voce cinque volte nello stesso ordine per il paziente, ad un ritmo leggermente più lento di un oggetto al secondo. I pazienti devono richiamare il mag-

gior numero possibile di oggetti, in qualsiasi ordine, dopo ogni lettura della lista. Il CVLT-II T1-5 può essere completato in 5-10 minuti, incluse istruzioni, test e risposte. Anche questo test è stato validato tenendo conto di tanti parametri variabili quali il volume cerebrale totale, le risultanze della RMN e dell'atrofia frontale superiore destra. Oltre a ciò tiene conto dell'entità del carico lesionale alla RMN in T1 e FLAIR, del volume delle lesioni, della frazione di atrofia cerebrale e del volume del III ventricolo<sup>(27)</sup>. Il CVLT-II completo è stato validato verso i succitati parametri della RM cerebrale. Ha anche validità clinica esterna, nel differenziare i pazienti con SM che riescono ad avere un'occupazione rispetto da pazienti che non riescono a lavorare a causa della SM<sup>(28)</sup>.

Il *Brief Visuospatial Memory Test-Revised Version* (BVMT-R) richiede al paziente di ispezionare una matrice di stimolazione 2x3 di figure geometriche astratte (Fig. 3C). Ci sono tre prove di apprendimento di 10 secondi. La matrice poi viene rimossa e al paziente è richiesto di disegnare la matrice dalla memoria, con le forme corrette nella posizione corretta. Le proprietà psicometriche del BVMT-R sono buone. La validità del BVMT-R è stata convalidata da una serie di parametri quali una significativa associazione con l'area totale delle lesioni cerebrali alla RMN<sup>(29)</sup>, il volume delle lesioni in T1 e delle lesioni in FLAIR, la frazione di atro-

fia cerebrale, l'aumento dei volumi del III ventricolo e l'atrofia della regione talamica<sup>(27)</sup>. Si raccomanda di non utilizzare BICAMS entro 1 mese da un'eventuale ricaduta (o se usato, i dati non devono essere interpretati come indicativi di declino a lungo termine), o entro 1 mese dalla terapia steroidea, che ha evidenziato possedere un comprovato effetto di reversibilità sulla funzione di memoria<sup>(28)</sup>. L'ordine raccomandato di somministrazione dei test è di effettuare per primo l'SDMT, quindi, se il tempo lo consente, il CVLT-II e poi il BVMT-R. Nella maggior parte delle situazioni cliniche, saranno opportune le valutazioni annuali o biennali di BICAMS.

*Farmaci concomitanti:* alcuni farmaci comunemente usati nella SM possono influire negativamente sul funzionamento cognitivo<sup>(30)</sup>. Le benzodiazepine possono interferire con la vigilanza e la memoria<sup>(31)</sup>. Per molti pazienti anche dosi elevate di agenti anti-spasticità come il baclofene sono associate a disturbi cognitivi. Anche gli anticonvulsivanti riducono la funzione cognitiva. I farmaci antidepressivi possono causare deficit cognitivi in varia misura. La cannabis, sia prescritta che auto-medicata, può influenzare la cognizione<sup>(31)</sup>. È anche importante essere attenti ad altri farmaci non prescritti. Pertanto, in caso di modifiche degli aspetti cognitivi dei pazienti, occorre sempre considerare la concomitante assunzione di farmaci psicotropi.

## Bibliografia

1. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- $\beta$  in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(9):504-12.
2. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77(13):1246-52.
3. Liguori M, Marrosu MG, Pugliatti M, et al. Age at onset in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2000;21(4 Suppl 2):S825-9.
4. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, et al. FREEDOMS study group. Relapse and disability outcomes in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod: subgroup analyses of the double-blind, randomized, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol*. 2012;11(5):420-8.
5. Miller AE, O'Connor P, Wolinsky JS, et al. Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group. Pre-specified subgroup analyses of a placebo-controlled phase III trial (TEMSO) of oral teriflunomide in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012;18(11):1625-32.
6. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2002;346(3):158-64.
7. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, et al. Infratentorial lesion predict long-term disability in patient with initial finding suggestive of multiple sclerosis. *Arch. Neurol*. 2004;61(2):217-21.
8. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria a first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120(Pt 11):2059-69.
9. Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, et al. Progressive ventricular enlargement in patient with clinically isolated syndrome is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73(2):141-7.
10. Sormani MP, Bruzzi P. MRI lesions as a surrogate for relapses in multiple sclerosis. A meta-analysis of randomized trials. *Lancet Neurol*. 2013;12(7):669-76.
11. Håkansson I, Tisell A, Cassel P, et al. Neurofilament levels, disease activity and brain volume during follow-up in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):209.
12. Amato MP, Ponziani G, Pracucci G, et al. Cognitive impairment in early-onset multiple sclerosis. Pattern, predictors and impact on everyday life in a 4-year follow-up. *Arch. Neurol*. 1995;52(2):168-72.
13. Wishart H, Sharpe D. Neuropsychological aspects of multiple sclerosis: a quantitative review. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19(6):810-824.
14. Rao SM, Leo GJ, St Aubin-Faubert P. On the nature of memory disturbance in multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1989; 11(5):699-712.
15. Grafman J, Rao S, Bernardin L, Leo GJ. Automatic memory processes in patients with multiple sclerosis. 1991;48(10):1072-5.
16. Kinujala P, Portin R, Ruutiainen J. Memory deficits and early cognitive deterioration in MS. *Acta Neurol Scand*. 1996;93(5):329-35.
17. Rao SM, Hammeke TA, Speech TJ. Wisconsin Card Sorting Test performance in relapsing-remitting and chronic-progressive multiple sclerosis. *J Consul Clin Psychol*. 1987; 55(2):263-5.
18. Cannellopoulou M, Richardson JT. The role of executive function in imagery mnemonics: evidence from multiple sclerosis. *Neuropsychologia*. 1998;36(11):1181-8.
19. Camp SJ, Stevenson VL, Thompson AJ, et al. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain*. 1999;122 (Pt 7):1341-8.
20. Deloire MS, Bonnet MC, Salort E, et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? *Mult Scler*. 2006; 12(4):445-52.
21. Strober L, Englert J, Munschauer F, et al. Sensitivity of conventional memory tests in multiple sclerosis: comparing the Rao Brief Repeatable Neuropsychological Battery and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS. *Mult Scler*. 2009;15(9):1077-84.
22. Morrow SA, Drake A, Zivadinov R, et al. Predicting loss of employment over three years in multiple sclerosis: clinically meaningful cognitive decline. *Clin Neuropsychol*. 2010;24(7):1131-45.
23. Bomboi G, Ikonomidou VN, Pellegrini S, et al. Quality and quantity of diffuse and focal white matter disease and cognitive disability of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging*. 2011;21(2):e57-63.
24. Mike A, Glanz BI, Hildenbrand P, et al. Identification and clinical impact of multiple sclerosis cortical lesions as assessed by routine 3T MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011; 32(3):515-21.
25. Houtckens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69(12):1213-23.
26. Stegan S, Stepanov I, Cookfair D, et al. Validity of the California Verbal Learning Test-II in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol*. 2010; 24(2):189-202.
27. Benedict RH, Bakshi R, Simon JH, et al. Frontal cortex atrophy predicts cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2002 Winter;14(1):44-51.
28. Brunner R, Schaefer D, Hess K, et al. Effect of high-dose cortisol on memory functions. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1071:434-7.
29. Oken BS, Flegal K, Zajdel D, et al. Cognition and fatigue in multiple sclerosis: potential effects of medications with central nervous system activity. *J Rehab Res Dev*. 2006; 43(1):83-90.
30. Hindmarch I. Cognitive toxicity of pharmacotherapeutic agents used in social anxiety disorders. *Int J Clin Prac*. 2009;63(7):1085-94.
31. Ghaffar O, Feinstein A. Multiple sclerosis and cannabis: a cognitive and psychiatric study. *Neurology*. 2008;71(3):164-9.

### Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl  
Via G. Antonelli, 47  
00197 Roma  
e-mail: info@medimay.it

### Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas  
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze  
e-mail: info@mapyformazione.it  
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

