

Strumenti per migliorare l'adesione alla terapia e la qualità dello stato di salute, delle persone malate di sclerosi multipla

Lorenzo Capone

Centro delle malattie demielinizzanti, "Ospedale degli Infermi", Biella

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM), per le sue caratteristiche di cronicità e d'imprevedibilità, resta una malattia molto impegnativa per i pazienti e per i loro familiari, giacché comporta nel tempo l'assunzione continuata di trattamenti farmacologici, finalizzati a rallentare la progressione della futura disabilità, prevenire le ricadute e mantenere un'accettabile qualità di vita (QdV) ⁽¹⁾.

Aderenza alla terapia e qualità dello stato di salute

La tempestiva individuazione di una risposta subottimale al trattamento rappresenta un aspetto fondamentale della pratica clinica, perché consente di passare a farmaci alternativi, quando ancora è possibile rallentare la progressione della disabilità. È bene ricordare che un paziente si definisce aderente al trattamento se assume almeno l'80% del farmaco prescritto ⁽²⁾. Scarsa aderenza al trattamento significa essenzialmente non rispettare la prescrizione del medico per quan-

to riguarda la terapia da seguire, ovvero, omettere di assumere un farmaco, non fare la terapia per il tempo prescritto, non rispettare gli orari, solo per fare alcuni esempi. Anche il trattamento migliore può risultare inefficace a causa della scarsa aderenza così come può esporre il paziente a rischi completamente inutili, come lo sviluppo di resistenze, o l'insorgere di effetti collaterali dovuti all'interruzione improvvisa della terapia. Nella SM, come in altre malattie croniche, che richiedono un trattamento a lungo termine, un'aderenza subottimale può, quindi, determinare il fallimento della terapia e influire sul decorso della malattia.

La valutazione accurata e affidabile dell'aderenza a una terapia è sempre cruciale per mettere in atto un piano terapeutico efficace, per essere sicuri che i risultati osservati siano attribuibili al trattamento prescritto e per ottenerne il massimo beneficio dal punto di vista clinico. Le ripercussioni della scarsa adesione a un trattamento non sono solo cliniche, ma anche psi-

cosociali ed economiche: determinano un impatto negativo sulla QdV dei malati e uno sperpero di risorse del Sistema Sanitario. Il paziente non ottiene i benefici attesi in termini di salute, mentre la collettività acquista farmaci che non saranno mai assunti, con uno spreco economico non indifferente, risultando una delle principali cause di spesa inappropriata ⁽²⁾.

La mancata guarigione, infine, può dare luogo a ricadute e/o a ricoveri che potevano essere evitati se il paziente fosse guarito grazie ad una terapia correttamente eseguita.

C'è evidenza crescente del fatto che interventi volti a migliorare l'aderenza abbiano un impatto sulla salute della popolazione maggiore rispetto a quello che potrebbe avere qualunque possibile miglioramento terapeutico specifico. Invecchiamento della popolazione, aumento della cronicità e diminuzione delle risorse disponibili sono elementi che caratterizzano il quadro sanitario del nostro Paese, per cui il futuro della salute risulta anche influenzato dal fattore aderenza ai

trattamenti proposti dal medico.

La controprova viene da un recente studio retrospettivo canadese ⁽³⁾ che ha interessato una popolazione di 2.864 malati di SM, prevalentemente di sesso femminile e di età compresa fra 35 e 55 anni. L'adesione al trattamento è risultata il 66% del totale con ripercussioni positive in termini di visite mediche, per qualsiasi motivo e da cause correlate alla malattia demielinizzante e nel numero di ricoveri.

Gli Autori hanno concluso che i risultati della loro ricerca hanno dimostrato un impatto significativo della mancata aderenza sull'efficacia delle cure e sull'utilizzo di risorse del Sistema Sanitario per la gestione della SM. Inoltre, hanno sottolineato l'importanza di tenere in considerazione il fattore aderenza nella scelta del trattamento più adatto per ciascun malato. I pochi studi empirici sui farmaci iniettivi, modificanti il decorso della SM (DMTs, *Disease Modifying Therapies*), (le varie formulazioni di interferone e il glatiramer acetato), riportano una percentuale compresa tra il 13 e il 72% dei pazienti non aderenti alle terapie. L'ampia variabilità, che si riscontra in questi lavori, dipende dal disegno dello studio, dall'intervallo di *follow-up*, dalla definizione di aderenza e non aderenza, dal decorso della malattia e dal tipo di DMT ⁽⁴⁾.

Ci si sarebbe aspettati che la disponibilità di DMTs somministrabili per via orale, in aggiunta a quelle iniettabili per il trattamento della SM-RR, avesse migliorato la persistenza alla terapia, grazie a una maggiore accettabilità della via di somministrazione. Un recente studio ⁽⁵⁾ ha voluto verificare questo assunto nella *real life* e perciò ha confrontato la proporzione di pazienti che hanno interrotto il trattamento con una DMT di prima linea iniettabile con quelli che hanno



fatto altrettanto per la terapia specifica con un farmaco orale, segnatamente dimetilfumarato e teriflunomide, durante un periodo di osservazione di almeno 1 anno. Lo studio, prospettico, multicentrico, osservazionale, ha incluso 520 soggetti, 262 (49.6%) in trattamento con una DMT iniettabile e 258 (50.4%) in terapia orale. Non si sono riscontrate differenze nella proporzione di pazienti che hanno interrotto la terapia tra i due gruppi (orale: $n = 62$, 24%; iniettabile: $n = 60$, 23%) e la più frequente ragione di interruzione è stata la comparsa di eventi avversi/effetti collaterali.

Più elevati punteggi basali di EDSS e l'età più giovane erano associati ad un maggiore tasso di interruzione. Il tempo di interruzione del trattamento non è risultato differente tra i due gruppi e non è stato influenzato dal tipo di DMT iniziata (orale *vs* iniettabile), suggerendo come la via di somministrazione di per sé non sia un significativo fattore predittivo di persistenza alla terapia di prima linea nella SM-RR.

Strumenti per massimizzare e misurare l'aderenza alla terapia e valutare la QdV

Per massimizzare l'adesione al trattamento, in modo che il paziente intraprenda quanto prima la terapia, ne comprenda nella sua interezza la finalità, i rischi e i benefici e la continui nel tempo, è necessario un paziente lavoro di condivisione tra il medico e il malato di SM. Nella pratica clinica quotidiana gli obiettivi del curante sono fondamentalmente diversi dalla persona malata di SM con cui interagisce. Quando propone un trattamento, il medico desidera per il suo paziente che il farmaco sia prima di tutto sicuro e proietta le sue attese terapeutiche sul lungo termine. Il malato invece, dopo aver accettato il suo stato di malattia e la necessità di avviare una terapia, richiede un farmaco efficace, semplice nell'uso e con meno effetti collaterali possibili, incentrando le sue attese prevalentemente sul breve termine. Nel prescrivere un trattamento, il neurologo, oltre che avere a mente la prevenzione del dan-



Figura 1. Le variabili che influenzano la qualità della vita dei malati di SM.

no cerebrale e l'accumulo di disabilità, deve tener presente, che il suo paziente deve mantenere un soddisfacente livello di QdV. Con questo termine intendiamo il completo stato di benessere fisico, mentale e sociale e non solo l'assenza di malattia o infermità⁽⁶⁾. L'impatto sulla vita di tutti i giorni della SM, una malattia cronica, che inizia tra i 20 e i 40 anni, dal decorso imprevedibile e con prospettive di severa invalidità, è seriamente influenzato da livelli crescenti di compromissione funzionale o disabilità, che si accumula nelle successive ricadute, con relativo aumento dell'EDSS (la scala correntemente usata per la misura della disabilità fisica), oltre le disfunzioni vescicali o intestinali causate da essa. L'attenzione del malato si focalizza, generalmente, sulla disabilità in aumento nel tempo; al contrario, l'individuo spesso trascurava sintomi, altrettanto importanti, quali i disturbi cognitivi e dell'umore, la fatica e il declino delle relazioni sociali, che contribuiscono al carico della malattia⁽⁷⁾. La figura 1 riassume le variabili che

influenzano la QdV dei soggetti malati di SM. Esistono "strumenti classici" che monitorizzano l'aderenza a una prescrizione terapeutica e altri che valutano la QdV dei malati di SM^(8,9). Non esiste un *gold standard* in grado di misurare l'adesione a un trattamento, perché i diversi metodi disponibili presentano tutti delle limitazioni, che ne compromettono l'utilizzo, quindi solo un approccio combinato di vari strumenti di rilevamento è in grado di offrire buoni risultati. Sistemi indiretti, come l'intervista al paziente o i diari, risentono molto della soggettività, perché i pazienti sono restii ad ammettere di essere poco aderenti; analogamente, l'analisi delle prescrizioni, dell'erogazione continuata a fronte del rimborso della ricetta, ed anche il conteggio delle pillole mancate nella confezione, non fornisce informazioni certe sull'assunzione del trattamento; le misurazioni dirette (del farmaco o dei suoi metaboliti oppure del *marker* biologico della malattia) non sono disponibili per tutti i presidi, hanno un costo elevato e richiedono, comun-

que, la disponibilità del soggetto. Non si può non citare, infine, il semplice questionario di quattro domande, che il neurologo può rivolgere al malato, la *Morisky Medication Adherence Scale*⁽⁹⁾, che lo aiuta a comprendere alcuni aspetti dell'aderenza alla terapia del suo paziente, riportato nella tabella 1. Per le complesse interazioni esistenti nella SM tra QdV, disturbi cognitivi, fatica e depressione, ai quali reciprocamente contribuiscono sia gli elementi fisici di disabilità sia le componenti psicologiche^(1,7,10), si usano generalmente, come strumenti di misurazione dei questionari, che riportano il sentire del paziente, circa tali problematiche. Ne esistono di specifici che considerano la complessità e le caratteristiche peculiari della malattia, puntualizzandone i vari aspetti, che condizionano la vita dei malati di SM. Accanto a questi ve ne sono di generici, usati anche per altre patologie, che valutano lo stato di salute, in termini di benessere psicofisico, indipendentemente dalla malattia, dall'età e dal trattamento.

MORISKY MEDICATIONS ADHERENCE SCALE*Morisky DE, et al. Med Care. 1986 Jan; 24:67-74*

- Si è mai dimenticato di assumere i farmaci?
- È indifferente agli orari in cui assume i farmaci?
- Quando si sente meglio, a volte interrompe la terapia?
- Quando si sente peggio, a volte interrompe la terapia?

Ogni risposta positiva ha un punteggio di 0 e ogni negativa di 1.
I pazienti con punteggi di 1-2 sono considerati poco aderenti,
quelli con punteggio 3-4 sono considerati aderenti.

Tabella 1. Questionario per la comprensione di alcuni aspetti dell'aderenza alla terapia.

Dispositivi elettronici iniettivi, strumenti che migliorano l'aderenza al trattamento e la QdV

I dispositivi di tipo elettronico, usati attualmente per le DMTs iniettabili, si propongono come strumenti per

migliorare l'aderenza alla terapia e la qualità dello stato di salute, delle persone malate di SM. L'introduzione in commercio di essi ha aperto la strada alla valutazione oggettiva dell'aderenza al trattamento della SM⁽¹¹⁻¹³⁾.

Si tratta di presidi elettronici, tramite i

quali i pazienti si autosomministrano il farmaco, che permettono di identificare alcune barriere all'aderenza al trattamento.

Sono affidabili e di facile utilizzo, hanno ormai un costo contenuto, e quindi rientrano nelle politiche di rimborso dei farmaci associati.

Gli autoiniettori segnalano l'avvenuta apertura del flacone e se è stata o meno praticata l'iniezione. Hanno dimostrato di migliorare significativamente la tollerabilità delle punture, rispetto all'iniezione manuale, soprattutto tra le persone con manualità ridotta o con compromissione della vista o delle funzioni cognitive. Facilitano la somministrazione del farmaco per cui l'iniezione è eseguita in modo semplice e veloce con pochi gesti e l'ago rimane nascosto alla vista dell'utilizzatore. Il dispositivo memorizza le



Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica

Rebinfo 
Dal 2004 sempre con te

Servizi, informazioni utili e consigli pratici per **sostenere** il paziente con Sclerosi Multipla. **Ogni giorno, con un click.**

MERCK

dosi assunte e aiuta il paziente stesso a evitare di saltare le iniezioni ⁽¹⁴⁾.

I dati sull'aderenza sono registrati in modo obiettivo dall'autoiniettore con modalità elettronica, quindi non sono soggetti ad errori attribuibili ad informazioni fornite dal paziente o dal caregiver, tramite i "classici" metodi di misurazione indiretti, utilizzati in passato ⁽⁸⁾.

Giacché un'aderenza ottimale è fondamentale nel trattamento della SM per identificare sin dall'inizio della terapia i possibili fattori predittivi di scarsa adesione al trattamento, negli ultimi anni si sono svolti diversi studi che hanno valutato l'aderenza, l'ef-

ficacia e la praticità del trattamento in pazienti con SM, che hanno utilizzato questi dispositivi elettronici per l'autoiniezione delle DMTs. In particolare, lo studio osservazionale SMART ⁽¹¹⁾, della durata di un anno, ha dimostrato che l'aderenza cumulativa al trattamento con IFN β -1a sottocute è stata molto elevata ($97,0 \pm 7,3\%$).

Questo lavoro ha confermato i risultati di due precedenti studi osservazionali di 12 settimane condotti con lo stesso auto-iniettore: il primo concludeva che il 90,3% aveva presentato un'aderenza superiore al 90% ⁽¹⁵⁾, mentre nel secondo l'88,2% dei malati di SM del campione si era sommi-

nistrato almeno l'80% delle punture previste e il 67% aveva eseguito tutte le iniezioni previste ⁽¹⁶⁾.

In conclusione, l'alto livello di aderenza alla terapia e il miglioramento della QdV con tali mezzi autoiniettivi, è associato ad *outcome* migliori, che comprendono una percentuale più elevata di pazienti liberi da recidive (79,5% a 1 anno), un tasso medio annualizzato di recidive più basso e una minore progressione di malattia.

Infine, non si sono rilevati problemi di sicurezza nell'uso dei dispositivi elettronici e i pazienti che li hanno usati, li hanno giudicati pratici e di facile utilizzo ⁽¹⁷⁾ ■

Bibliografia

1. Turpin KV, Carrol LJ, Cassidy JD, Hader WJ. Deterioration in the health-related quality of life of persons with multiple sclerosis: the possible warning signs. *Mult Scler*. 2007;13(8):1038-45.
2. Klauer T, Zettl UK. Compliance, adherence, and the treatment of multiple sclerosis. *J Neurol*. 2008; 255 Suppl 6:87-92.
3. Gerber B, Cowling T, Chen G, et al. The impact of treatment adherence on clinical and economic outcomes in multiple sclerosis: Real world evidence from Alberta, Canada. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;18:218-224.
4. Steinberg SC, Faris RJ, Chang CF, et al. Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a no experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Investig*. 2010;30(2):89-100.
5. Ferraro D, Camera V, Baldi E, et al. First-line disease-modifying drugs in relapsing-remitting multiple sclerosis: an Italian real-life multicenter study on persistence. *Curr Med Res Opin*. 2018;1-5.
6. World Health Organization. The first ten years of the WHO. Geneva, Switzerland; 1958.
7. Patti F, Pappalardo A. Quality of life in patients affected by multiple sclerosis: a systematic review. In *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life Measures*. VR. Preedy, RR Watson (Eds) Springer 2010.
8. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:275-301.
9. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
10. Patti F, Pappalardo A, Montanari E, et al. Interferon-beta-1a treatment has a positive effect on quality of life of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a longitudinal study. *J Neurol Sci*. 2014;337(1-2):180-5.
11. Bayas A, Ouallet JC, Kallmann B, et al; SMART study group. Adherence to, and effectiveness of, subcutaneous interferon beta-1a administered by RebiSmart® in patients with relapsing multiple sclerosis: results of the 1-year, observational SMART study. *Expert Opin Drug Deliv*. 2015;12(8):1239-50.
12. Pozzilli C, Schweikert B, Ecarri U, Oentrich W; BetaPlus Study group. Supportive strategies to improve adherence to IFN β -1b in multiple sclerosis--results of the β Plus observational cohort study. *J Neurol Sci*. 2011;307(1-2):120-6.
13. Zwibel H, Pardo G, Smith S, et al. A multicenter study of the predictors of adherence to self-injected glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258(3):402-11.
14. Lugaresi A, Rottoli MR, Patti F. Fostering adherence to injectable disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(9):1029-42.
15. Singer B, Wray S, Miller T, et al. Patient-rated ease of use and functional reliability of an electronic autoinjector for self-injection of subcutaneous interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1(2):87-94.
16. Luganesi A, Florio C, Brescia-Morra V, et al. Patient adherence to and tolerability of self-administered interferon beta-1a using an electronic autoinjection device: a multicenter, open-label, phase IV study. *BMC Neurol*. 2012;12:7.
17. Uitdehaag B, Constantinescu C, Cornelisse P, et al. Impact of exposure to interferon beta-1a on outcomes in patients with relapsing remitting multiple sclerosis: exploratory analyses from the PRISMS long-term follow-up study. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011;4(1):3-14.