

Criteri decisionali nella terapia della sclerosi multipla

Giuseppe Ribizzi

Divisione di Neurologia, IRCCS-A.O. S. Martino, Genova

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune del SNC caratterizzata da infiammazione, demielinizzazione e degenerazione degli oligodendrociti e dei relativi assoni, mediata dall'attivazione di cellule del sistema immunitario (Linfociti B, T, monocito-macrofagi, granulociti) contro antigeni mielinici di tali cellule, quali PLP, MOG, MAG, CNP, con produzione di citochine infiammatorie, anticorpi, radicali liberi dell'ossigeno, attivazione del complemento ed esito finale in distruzione mielinica e assonale.

Il meccanismo più accreditato attualmente prevede, in soggetti geneticamente predisposti:

1. l'attivazione nel torrente ematico o in siti linfoidi periferici (tonsille, intestino) di cellule del sistema immunitario contro proteine o peptidi della mielina, attraverso meccanismi di:
 - *mimetismo molecolare*: in cui la reazione immunitaria si dirige contro antigeni mielinici che pos-

seggono determinanti comuni a proteine virali o batteriche, o

- *bystander activation*: dove le cellule sono attivate da antigeni *self* liberati durante la reazione infiammatoria contro le proteine virali estranee;

2. l'espansione di queste cellule nei linfonodi periferici;
3. la ridotta presenza o funzionalità nel *pool* linfocitario globale di cellule T regolatorie utili a controllare le cellule e i processi autoreattivi;
4. il rientro di tali cellule attivate nel SNC attraverso la barriera emato-encefalica e l'ulteriore riattivazione delle stesse in seguito a presentazione di Ag mielinici da parte di cellule professionali che presentano l'antigene (APC) (linfociti B, microglia) MHC II DR2⁺;
5. l'espressione funzionale da parte delle cellule autoreattive di marcatori di adesione cellulare, citochine infiammatorie (IFN- γ , TNF- α) metalloproteasi e innesco di reazione infiammatoria sostenuta da infiltrazione e attivazione nel SNC di

monocito-macrofagi e cellule microgliali innescate dalle citochine linfocitarie sopradette;

6. l'esito anatomopatologico di tale processo è la formazione di lesioni infiammatorie seguita da distruzione oligodendrocitaria e danno mielinico-assonale e, funzionalmente, da disturbo della conduzione nervosa e insorgenza di deficit neurologico.

Studi a livello del sangue periferico e delle placche di SM hanno identificato varie popolazioni cellulari implicate nella patogenesi dell'innesco infiammatorio:

- cloni di tipo Th1/Th17, autoreattivi anti-Ag mielinici;
- riduzione dell'attività soppressoria di controllo svolta da cellule Treg *naïve* (CD4⁺, CD25⁺, FoxP3⁺, CD45RA⁺);
- cellule B che rivestono sia funzione citolesiva, attraverso la secrezione di anticorpi e successiva fissazione del complemento, sia funzione di presentazione degli autoantigeni mielinici alle cellule T, sia capacità di danneggiare l'integrità della barriera-

ra emato-encefalica (BEE) attraverso la secrezione di metalloproteinasi (MMP-9);

- cellule dendritiche della microglia con funzione di presentazione degli Ag ai linfociti autoreattivi e attivazione mielinolisi monocitario-macrofagica ⁽¹⁾.

Alla fase di attivo attacco immunitario contro il tessuto cerebrale, seguono fasi di spegnimento con riduzione all'interno del focolaio infiammatorio dei linfociti Th1-Th17, incremento dei linfociti Treg, *shift* linfocitario e monocito-macrofagico da pro-infiammatorio ad anti-infiammatorio (secrezione di IL-4 e IL-10, attività di *clearing* microgliale, deposizione di proteine formanti amiloide) fenomeni di rimielinizzazione, cicatrici gliali. Nel tempo, inoltre, l'infiammazione violenta può lasciare posto a fenomeni infiammatori più discreti con attivazione di follicoli meningei EBV-correlati e coinvolgimento corticale che sostengono la fase progressiva di malattia.

Cruciale appare, quindi, il passaggio del *driver* immunitario da un assetto delle placche delle forme RR, caratterizzate essenzialmente da fenomeni prevalentemente e altamente infiammatori, a quello delle forme SP e PP, con infiammazione più discreta e compartimentalizzata nel SNC, lesioni tipicamente subpiali e importante attivazione microgliale e astrocitaria, disfunzione mitocondriale, e infine fenomeni degenerativi assonali ⁽²⁾.

Ancora oggi non è risolto il dilemma se la forma progressiva sia sostenuta solo da un esaurimento di violenti fenomeni infiammatori presenti sub-clinicamente molti anni prima o sia invece primitivamente caratterizzata da meccanismi nettamente e marcatamente più degenerativi *ab initio*.

Da queste premesse fisiopatologi-

che deriva l'esistenza/coesistenza di 2 espressioni fenotipiche ed evoluzioni di malattia secondo le più recenti classificazioni ⁽³⁾:

- CIS e SM *Relapsing-Remitting* (SM-RR): alterna fasi di infiammazione anatomo-patologica attiva con rottura della BEE, infiltrati linfocitari perivascolari, aggregati di microglia attivata con maggiore danno mielinico e minore coinvolgimento assonale a fasi di spegnimento immunostologico della malattia con rimielinizzazione; clinicamente si ha presenza di *relapse* con successiva, generalmente, regressione della sintomatologia e, inizialmente, scarsa disabilità;
- SM Progressiva (comprendente le forme SP e PP) con/senza attività infiammatoria, presente comunque in entità minore rispetto alla forma RR, ma con fenomeni di degenerazione assonale e atrofia parenchimale più marcati. Clinicamente ciò si associa all'assenza/presenza di *relapse* cliniche e sempre a progressiva disabilità.

In considerazione di queste premesse fisiopatologiche e sulla base di studi longitudinali dell'evoluzione di malattia e dei risultati dei *trial* clinici, l'inizio precoce del trattamento nella SM è diventato un assunto nella gestione del paziente per evitare o ritardare quanto più possibile la transizione verso forme progressive di malattia, istologicamente più distruttive e irreversibili ⁽⁴⁾. In tale contesto è, quindi, essenziale stadiare il singolo paziente SM in base a criteri clinico-radiologici e a fattori potenzialmente indicativi di maggiore o minore progressione di malattia e disabilità.

A. Metodologia di intervento

Nella definizione degli obiettivi della terapia, i classici *endpoints* dei *trial*

controllati randomizzati (RCT) registrati consistenti in:

- riduzione del tasso di recidive annualizzato;
- miglioramento dei parametri di RMN (riduzione nuove lesioni in T2, riduzione lesioni Gd⁺ in T1);
- riduzione di incremento della disabilità all'EDSS;
- Valutazione del profilo di sicurezza;

vengono di solito misurati con criteri prefissati in gruppi di pazienti selezionati e valutati con rigidi criteri contro placebo o farmaco attivo già approvato, durante 2 anni di trattamento. Tale intervallo temporale è sicuramente troppo breve per valutare tali *endpoints* in una malattia cronica come la SM e, pertanto, sempre maggiore importanza assumono i risultati ottenuti dai *Trials di Real World* (RWT) in cui alcuni parametri tra cui:

- l'estensione temporale più ampia;
- la minore rigidità dei criteri di inclusione;
- la presenza di comorbidità;
- le sensazioni/impressioni dei pazienti sulla terapia assunta e, globalmente, sull'evoluzione della loro malattia (*Patient Reported Outcomes* - PRO);

consentono una più ampia e continua osservazione dell'efficacia, della sicurezza e dell'accettabilità e aderenza all'assunzione corretta dei farmaci in studio. Ciò è tanto più importante dal momento che da indagini mirate circa il 33-46% dei pazienti trattati con farmaci di I linea iniettivi o orali a 2 anni dall'inizio della terapia non è aderente totalmente o parzialmente ⁽⁵⁾, per varie ragioni: difficoltà e scarsa tolleranza alla modalità di assunzione, ef-

fetti collaterali, mancanza di efficacia, lungo periodo di benessere soggettivo, dimenticanza dell'assunzione, decisione personale, gravidanza.

La scarsa aderenza, inoltre, ha ricadute negative sia sull'evoluzione clinica con aumento delle ricadute e della progressione di malattia, sia sui costi economici sanitari per l'assistenza diretta e le ripercussioni lavorative e sociali ⁽⁶⁾.

D'altra parte si è osservato che i pazienti più motivati, confidenti nelle proprie capacità e con comportamenti collaborativi e aperti con il neurologo curante, che presentano atteggiamento emotivamente positivo e che ricercano stili di vita salutari e, in ultimo, aderenti alla terapia, avevano un *outcome* migliore con riduzione delle ricadute, della progressione di malattia e evidenziavano un miglioramento della qualità di vita ^(7,8).

Fondamentale appare, quindi, nell'impostazione terapeutica una valutazione iniziale sostenuta da parametri clinici del deficit neurologico sia di tipo quantitativo globale (EDSS) che qualitativo (tipo di FS coinvolti) e paraclinici (RMN: analisi carico lesionale encefalico e midollare e attività di malattia, potenziali reperti di alterazione soprattutto delle vie motorie e del liquor) e, inoltre, un'analisi delle caratteristiche del singolo paziente e una informazione/condivisione con il paziente stesso per definire la più appropriata scelta farmacologica. Ciò, a maggior ragione, quando si valutano l'opportunità di procedere a cambi di terapia o sospensione della stessa. Pertanto, sulla base di questi presupposti, appare utile considerare alcune fasi che devono guidare l'opzione di trattare o meno e la successiva scelta farmacologica.

B. Definizione dei criteri di intervento

Nell'algoritmo terapeutico varie fasi si succedono:

1. Diagnosi
2. Stadiazione di diversi parametri e in differenti fasi della malattia
3. Approccio terapeutico

1. Diagnosi di CIS o SM secondo i criteri di McDonald 2017: la diagnosi di CIS e/o SM è essenziale e imprescindibile nel successivo percorso e deve poggiare su criteri validati ⁽⁹⁾ sostenuti da dati clinici, radiologici ed esami paraclinici; bisogna escludere altre possibilità di malattia simile (neuromielite ottica, ADEM), evitare diagnosi di CIS o SM per sintomi clinici non tipici o quadri RMN specifici (cefalea, lesioni vascolari), effettuare un *follow-up* clinico-radiologico nei 6-12 mesi successivi, valutando anche il beneficio o l'inefficacia delle terapie anti-infiammatorie eventualmente eseguite per l'attacco acuto, come ad esempio gli steroidi ⁽¹⁰⁾.

2. Stadiazione: definizione delle caratteristiche cliniche, paracliniche e individuali di malattia del singolo paziente.
a. Stadiazione clinico-fenotipica e radiologica con classificazione secondo tipo di malattia e attività di malattia in ⁽³⁾:

- CIS (*Clinically Isolated Syndrome*) o SM *Relapsing-Remitting* (SM-RR):
a) Con attività di malattia: definita da un nuovo evento clinico o radiologico (1 *relapse* o 1 lesione Gd⁺/1 nuova lesione T2/ 1 lesione aumentata di volume)
- b) Senza attività di malattia:** malattia stabile
Strumenti di misurazione:
- EDSS e SF coinvolti (punteggi)
- RMN encefalo: nuove lesioni o allargamento preesistenti in T2 o lesioni T1 Gd⁺ ⁽¹¹⁾

- SM Progressiva (SM-SP e SM-PP): definita come malattia con progressivo deterioramento neurologico durante 1 anno senza recupero
a) Con attività di malattia e progressione: (1 *relapse* seguita da graduale peggioramento)
- b) Con attività di malattia senza progressione** (1 *relapse* con esiti senza progressione)
- c) Senza attività di malattia ma con progressione:** graduale peggioramento senza *relapse* (peggioreamento deambulazione)
- d) Senza attività di malattia e senza progressione:** malattia stabile
Strumenti di misurazione:
- EDSS e SF (punteggi)
- RMN encefalo: numero e incremento di lesioni distruttive in T1 (*black holes*), misure di atrofia cerebrale ⁽¹¹⁾
Note: l'esordio di malattia in giovane età e con sintomi afferenti (sensitivi) aumenta la probabilità di SM benigna (EDSS ≤3 a 10 anni dall'esordio) ⁽¹²⁾. Sintomi puramente sensitivi predicono, però, successiva scarsa aderenza alla terapia immunomodulante ⁽¹³⁾
- b. Stadiazione paraclinico-fenotipica:**
 - SM (RR, SP, PP):
a) Potenziali Evocati (PE):
• Utili nella diagnosi (alterati nel 51% pazienti asintomatici per la via esplorata)
 - Alterazioni dei PE in SM (forme RR e PP > CIS e SP) al basale predicono progressione
 - Peggioramento dei PE dopo 6 mesi predice peggioramento EDSS a 3 anni (R² = 0.82) ⁽¹⁴⁾
 - SM (RR, SP, PP)
b) Biomarkers: Liquor CefaloRachidiano (LCR) e siero:
• presenza di Bande Oligoclonali (BO) IgG e IgM nel liquor correla

con evoluzione CIS a SM e, forse, a progressione ⁽¹⁵⁾

- aumento Neurofilamenti Leggeri (NFL) nel siero in tutti i tipi di SM correla con recidive e danno assonale e si riduce dopo terapia immunomodulante ⁽¹⁶⁾
- SM-PP

b) Biomarkers:

- Aumento lattato in Liquido Cefalorachidiano (LCR) alla diagnosi nella SM-PP correla con progressione EDSS secondo recenti segnalazioni di Abdelhak.
- Valutazione cognitiva pre-terapia con test semplici, ripetibili e di relativamente breve esecuzione, come ad esempio: *BICAMS Battery* ⁽¹⁷⁾ per tutte le forme di SM (CIS incluse)

c. Stadiazione individualizzata del paziente pre-terapia:

- Età: l'età più giovane costituisce un fattore importante sia per la predisposizione alle recidive, sia

per la risposta alla terapia (maggiore nelle fasi iniziali e nelle forme con alta attività di ricadute)

- Depressione e ansia: depressione e ansia, spesso insorgenti già alla diagnosi, sono significativamente associate a peggiore *outcome* di efficacia della terapia e precoce abbandono della stessa. Utile è il riconoscimento clinico e attraverso scale (ad esempio: HADS), seguito da eventuale appoggio psicologico e/o terapia farmacologica
- Comorbidità (*Charlson Comorbidity Index*): la comorbidità, particolarmente nelle fasce di età più avanzate ≥ 50 anni costituisce un ulteriore elemento di attenzione per le possibili interazioni sia cliniche, sia farmacologiche sull'evoluzione della SM
- Accettazione e *compliance* pre-terapia; difficoltà gestionali di terapia legate a condizioni personali

(agofobia, rifiuto di sottoporsi a terapia, personalità scarsamente propense alla terapia)

- Sintomi correlati alla qualità di vita (QoL): riduzione della *self-confidence*, delle proprie attività e occupazioni quotidiane, riduzione dell'attività sociale
- *Performance Status* (utile la *Karnofsky Scale*): riduzione o impossibilità alla cura della propria persona
- Valutazione profilo paziente globale: stato fisico, neurocognitivo e psichico, attività sociali e lavorative, integrazione, desiderio di gravidanza

d. Stadiazione in follow-up per continuazione/sospensione/switch terapia

- *Relapse* o progressione (Criteri canadesi)
- EDSS (Criteri canadesi)
- Precedente uso di farmaci immunomodulanti



Numero Verde
800-44.44.22

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

- Condizioni particolari: desiderio di gravidanza
- Valutazione SF singoli per esito terapia immunomodulante e sintomatica
- Valutazione profilo paziente globale: stato fisico, neurocognitivo e psichico, attività sociali e lavorative, integrazione (riduzione *performance* cognitive, depressione, aspettative terapeutiche, rapporto con la malattia, con la terapia e il curante)
- *Compliance* post-terapia: è, forse, l'aspetto più difficile e sfuggente perché presuppone una valutazione di elementi oggettivabili (comorbidità, anticorpi neutralizzanti, effetti collaterali, etc.),

unitamente ad elementi soggettivi del paziente (depressione, intolleranza alla/e terapia/e, mancata aderenza alla terapia) non sempre facilmente individuabili e quantificabili. Essenziale, soprattutto, è la valutazione dell'aderenza alla terapia con semplice calcolo della percentuale di giorni di terapia effettivamente coperti

(PGC) (Fig. 1), il cui indice superiore all'80% è indice di buona aderenza, requisito essenziale per l'efficacia terapeutica; attenzione va posta soprattutto per le terapie iniettive *self-managed* e orali immunomodulanti, per i pazienti tra i 30-60 anni, di sesso femminile, con esordio sensitivo dopo il primo anno di terapia ⁽¹³⁾.

PERCENTUALE DI GIORNI COPERTI DI TERAPIA (PGC)

$$\frac{\text{Numero di giorni di terapia coperti}}{\text{Numero di giorni totali di terapia}} \times 100 = \geq 80\% = \text{Buona aderenza}$$

Figura 1. Percentuale di giorni coperti di terapia (PGC)

ITEM	CLINICA	STRUMENTALE	PERSONALE
Diagnosi forma clinica	<ul style="list-style-type: none"> • Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) • Ricadute-Remissioni (RR) • Secondaria Progressiva (SP) • Primaria Progressiva (PP) 	<ul style="list-style-type: none"> • RMN Encefalo e Spinale: Criteri McDonald 2017 • Potenziali Evocati (PE): utili i PE nella valutazione diagnostica basale (alterati nel 51% degli asintomatici) • Liquor: BO⁺ permettono diagnosi di SM in CIS 	<ul style="list-style-type: none"> • Età < e sesso femminile ↓ Maggiore risposta alla terapia • Età > e sesso maschile ↓ Maggiore probabilità evoluzione SM progressiva
Attività di malattia (paziente non in terapia)	<ul style="list-style-type: none"> • Numero di ricadute • Tasso annualizzato di ricadute (ARR, <i>Annualized Relapse Rate</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • RMN: lesioni Gd⁺, nuove lesioni in T2 (Criteri canadesi e MAGNIMS) • Potenziali Evocati: alterati al basale predicono progressione in RR e PP • Valutazione cognitiva basale (BICAMS) • Siero: dosaggio neurofilamenti leggeri (NFL) correla con attività di malattia 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistenza/scomparsa sintomi dopo <i>relapse</i>
EDSS	<ul style="list-style-type: none"> • EDSS basale • EDSS ≤3 a 10 anni da esordio = SM Benigna 	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione cognitiva non prevista in EDSS (BICAMS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Quantificazione autonomia personale (PDSS; T25FW) • Necessità di assistenza gestionale (<i>Barthel Index</i>)
Sistemi Funzionali EDSS-SF (punteggi singoli)	<ul style="list-style-type: none"> • SF: valutazione punteggi per compromissione singoli SF 	<ul style="list-style-type: none"> • SF: valutazione strumentale (OCT, potenziali, prove urodinamiche, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo di sintomi irritativi o deficitari e terapia • Compromissione QoL
Stato generale e compliance pre-terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Caratteristiche fisiche e fisiologiche (obesità, fumo) • Comorbidità 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Body Mass Index</i> • <i>Charlton Comorbidity Index</i> • HADS 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia farmacologica ancillare • Desiderio di gravidanza • Difficoltà gestionali terapia (agofobia, scarsa propensione alla terapia) • Depressione e ansia

Tabella 1. Stadiazione individualizzata clinico-paraclinica basale (pazienti non in terapia).

C. Approccio terapeutico

Pur non esistendo un criterio assoluto su cui basare la decisione se, quando e come intraprendere un trattamento terapeutico nella Sclerosi Multipla, la stadiazione complessiva di alcuni *item* (Tabb. 1, 2) così eseguita sarà utilizzabile per valutare e predisporre l'opzione di trattare o meno, l'inserimento delle terapie più adeguate alla condizione clinica globale, il monitoraggio clinico, strumentale e bioumorale con impiego di criteri di risposta alle terapie, le terapie sintomatiche e l'assistenza globale alla persona con SM. Su queste premesse, alcuni elementi possono indicare le varie opzioni di atteggiamento terapeutico di attesa, inizio o *switch* (Figg. 2-4).

In particolare la combinazione di criteri clinici e RMN, come già suggerito da vari Autori (*Canadian Group*, *RIO score*) è già stata formalizzata e adottata quale modalità di *follow-up* e criterio di valutazione di efficacia terapeutica per eventuale *switch*. Di converso, altri elementi oggettivi e soggettivi quali:

- valutazione evolutiva dei potenziali e dello *status* cognitivo
- tollerabilità e/o scarsa aderenza alla terapia
- comorbidità che possono influire sulla gestione e sul metabolismo dei farmaci terapeutici
- elementi personali di ostacolo alla sospensione o continuazione della terapia (timori di effetti collaterali,

cambiamenti nella qualità di vita)

- parziale recupero dopo recidiva trattata con steroide

non sono ancora inseriti in un definito algoritmo operativo e vanno tenuti in considerazione nella decisione di effettuare o meno uno *switch* terapeutico nel paziente SM. Infatti, è utile considerare che, se il cambio terapeutico è generalmente effettuato in base a variazione di parametri oggettivi di malattia, altri elementi clinico-paraclinici (potenziali, cognitivà, risposta allo steroide) o inerenti alla stessa, quali l'influsso delle patologie associate, l'accettazione e le problematiche connesse all'aderenza alla terapia e la stima del recupero dopo terapia steroidea, sono fondamentali

ITEM	CLINICA	STRUMENTALE	PERSONALE
Diagnosi forma clinica	<ul style="list-style-type: none"> • Ricadute-Remissioni (RR) • Secondaria Progressiva (SP) • Primaria Progressiva (PP) 	<ul style="list-style-type: none"> • RMN encefalo e spinale: criteri McDonald 2017 • Potenziali Evocati (PE): utili i PE nella valutazione evolutiva • Liquor: BO⁺ IgG e IgM aumentano rischio <i>relapse</i>. Non sicura correlazione con progressione malattia 	<ul style="list-style-type: none"> • Età < e sesso femminile ↓ Maggiore risposta alla terapia • Età > e sesso maschile ↓ Maggiore probabilità evoluzione SM progressiva
Attività di malattia (paziente non in terapia)	<ul style="list-style-type: none"> • Numero e tipo di ricadute (Criteri canadesi) • Tasso annualizzato di ricadute (ARR, <i>Annualized Relapse Rate</i>) • Progressione EDSS a 6 mesi (Criteri canadesi) 	<ul style="list-style-type: none"> • RMN: lesioni Gd⁺, nuove lesioni in T2 e T1 (Criteri canadesi e MAGNIMS) • Potenziali Evocati: peggioramento a 6 mesi predice >EDSS a 3 anni • Valutazione cognitiva annuale (BICAMS) • Siero: dosaggio neurofilamenti leggeri correla con attività di malattia 	<ul style="list-style-type: none"> • Persistenza/scomparsa sintomi dopo <i>relapse</i> • Progressione sintomi esistenti (<i>Barthel Index</i>)
EDSS	<ul style="list-style-type: none"> • EDSS basale e variazione (Criteri canadesi) 	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione Cognitiva non prevista in EDSS annuale (BICAMS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Quantificazione autonomia personale (PDSS; T25FW) • Necessità di assistenza gestionale (<i>Barthel Index</i>)
Sistemi Funzionali EDSS-SF (punteggi singoli)	<ul style="list-style-type: none"> • SF: valutazione punteggi per compromissione singoli SF e variazioni dal basale 	<ul style="list-style-type: none"> • SF: valutazione strumentale (OCT, potenziali, prove urodinamiche, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo di sintomi irritativi o deficitari e terapia • Compromissione QoL
Stato generale e compliance pre-terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Caratteristiche fisiche e fisiologiche (obesità, fumo) • Comorbidità • Effetti collaterali terapia • Anticorpi neutralizzanti 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Body Mass Index</i> • <i>Charlton Comorbidity Index</i> • <i>HADS</i> • Misurazione aderenza terapia (PDC) 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia farmacologica ancillare • Desiderio di gravidanza • Difficoltà gestionali terapia (agofobia, motivi lavorativi, dimenticanza) • Depressione e ansia

Tabella 2. Stadiazione individualizzata clinico-paraclinica evolutiva (pazienti in terapia).



Figura 2. Criteri di attesa.



Figura 3. Criteri di inizio terapia.

per garantire una migliore valutazione dell'opportunità di effettuare uno *shift* terapeutico.

Conclusioni

La sclerosi multipla, per aspetti fisiopatologici e clinici, costituisce una malattia complessa, caratterizzata da fasi acute con *relapse* e fasi croniche con decorso progressivo e non univoco e sviluppo di disabilità differente in ogni paziente.

Osservazioni ripetute, soprattutto nei primi anni di malattia, di parametri clinici (EDSS) e paraclinici (RMN, potenziali alterazioni liquorali) possono suggerire e indicare con buona probabilità l'evoluzione della malattia; il precoce intervento terapeutico, in particolare nella fase infiammatoria, può ritardare o, nei casi migliori, congelare l'avanzamento del danno neurologico.

Risulta fondamentale, pertanto, definire al basale e nel *follow-up* la valutazione del singolo paziente attraverso combinazioni di parametri oggettivi dotati di buona predittività, come quelli clinici e di RMN inseriti nei Criteri canadesi, e/o quelli di più recente acquisizione, come le variazioni dei potenziali evocati, unitamente ad altri elementi più soggettivi che aiutino a costruire un profilo di malattia personalizzato, utile a scelte terapeutiche modellate anche su esigenze e caratteristiche personali.

In particolare è importante definire, in base alle caratteristiche della malattia e del singolo paziente, il *timing* più opportuno per l'inizio o lo *switch* terapeutico, considerando che una forte motivazione generata nel paziente, sia dalle evidenze cliniche, sia dalla condivisione con il curante del percorso terapeutico, condiziona un'adeguata adesione anche a terapie complesse e prolungate ■



Figura 4. Criteri di switch (pazienti già in terapia).

Bibliografia

- Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):206-19.
- Fischer MT, Wimmer I, Höftberger R, et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain*. 2013;136 (Pt6):1799-815.
- Lublin FD. New multiple sclerosis phenotypic classification. *Eur Neurol*. 2014;72 Suppl 1:1-5.
- Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Early relapses, onset of progression, and late outcome in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2013;70(2):214-22.
- Longbrake EE, Cross AH, Salter A. Efficacy and tolerability of oral versus injectable disease-modifying therapies for multiple sclerosis in clinical practice. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2016;2.
- Ivanova JI, Bergman RE, Birnbaum HG, et al. Impact of medication adherence to disease-modifying drugs on severe relapse, and direct and indirect costs among employees with multiple sclerosis in the US. *J Med Econ*. 2012;15(3):601-9.
- Bandari DS, Sternaman D, Chan T, et al. Evaluating risks, costs, and benefits of new and emerging therapies to optimize outcomes in multiple sclerosis. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(9):1-17.
- Sabidó-Espin M, Munschauer R. Reasons for discontinuation of subcutaneous interferon β -1a three times a week among patients with multiple sclerosis: a real-world cohort study. *BMC Neurol*. 2017;17(1):57.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-173.
- Dixon C, Robertson D. To diagnose or not to diagnose? Timing is the question: balancing early diagnosis of multiple sclerosis with misdiagnosis. *Expert Rev Neurother*. 2018;1-3.
- Louapre C, Bodini B, Lubetzki C, et al. Imaging markers of multiple sclerosis prognosis. *Curr Opin Neurol*. 2017;30(3):231-236.
- Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. *Neurology*. 2007; 68 (7):496-500.
- Bergvall N, Petrilla AA, Karkare SU, et al. Persistence with and adherence to fingolimod compared with other disease-modifying therapies for the treatment of multiple sclerosis: a retrospective US claims database analysis. *J Med Econ*. 2014;17(10):696-707.
- Hardmeier M, Leocani L, Fuhr P. A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as biomarkers for clinical trials in MS. *Mult Scler*. 2017; 23(10):1309-1319.
- Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, et al. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(5):267-76.
- Lycke J, Zetterberg H. The role of blood and CSF biomarkers in the evaluation of new treatments against multiple sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13(12): 1143-1153.
- Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012; 18(6):891-8.