

Highlights dal XLIX Congresso della Società Italiana di Neurologia (SIN)

Roma, 27-30 ottobre 2018

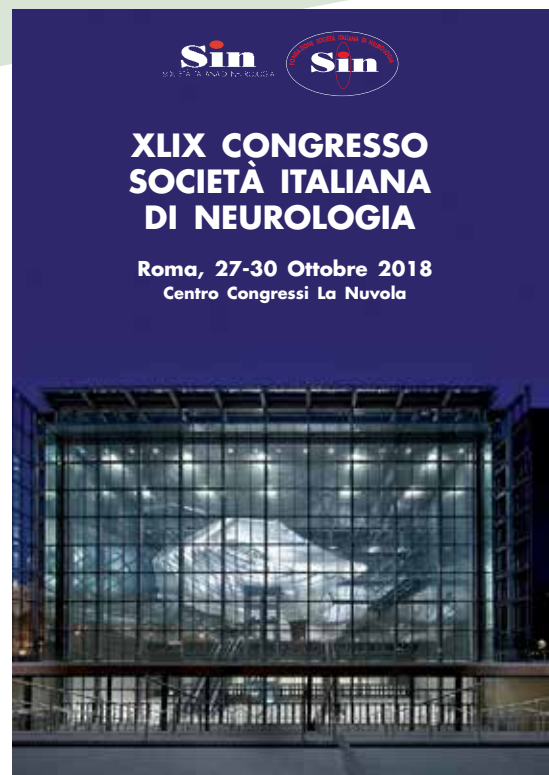
a cura della Redazione

Torna a Roma dopo 15 anni, nella fantastica cornice del Centro Congressi "La Nuvola", l'appuntamento annuale della Società Italiana di Neurologia (SIN). Con la partecipazione di circa 2.500 specialisti universitari, ospedalieri e del territorio, il Congresso è stato, come sempre, un momento importante di aggiornamento e confronto per la Neurologia italiana, che si colloca ai vertici mondiali per i risultati nella ricerca scientifica e nell'applicazione clinica, come ricordato nel di-

scorso di apertura dal Prof. Gianluigi Mancardi, Presidente della SIN. La SIN mette a disposizione *online* le centinaia di relazioni e poster presentati.

In tema di sclerosi multipla (SM), numerosi sono stati i contributi sulla cladribina, recentemente approvata in Europa, e che emerge come farmaco del tutto innovativo e con promettenti e ampie potenzialità.

Merck Serono ha dato il suo contributo non condizionato al Simposio "20 anni di Merck in sclerosi



multipla: presente e futuro", nel quale si è discusso di cladribina - sulla scia delle significative conferme *real life* di efficacia clinica e sicurezza presentate al 34° Congresso dell'*European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis* (ECTRIMS) e per le quali si rimanda al *report* pubblicato su questo stesso numero della Rivista - ma anche di IFN β -1a per via sottocutanea (Rebif®), di cui si celebra il ventennale dell'immissione in commercio, contestuale all'ingresso dell'Azienda nell'area terapeutica della SM.



20 anni di Merck in sclerosi multipla: presente e futuro

Il simposio si è articolato in due sessioni. Nella prima - **"Interferone beta-1a e cladribina nel trattamento della sclerosi multipla"**, con moderatori la Prof.ssa Maria Pia Amato (Firenze) e il Prof. Giancarlo Comi (Milano) - sono state presentate le più recenti evidenze su cladribina e IFN β -1a sc.

Particolarmente innovativa la seconda sessione - **"La gestione della sclerosi multipla tra patient empowerment e Dr. Google: opportunità e criticità"**, con moderatori la Prof.ssa Maria Giovanna Marrosu (Cagliari) e la Prof.ssa Maria Trojano (Bari) - dedicata al tema dell'*empower-*

ment della persona con SM, in un periodo storico in cui il web costituisce una risorsa informativa di facile fruibilità per il paziente - di fatto, quella privilegiata - e che modifica in maniera importante e spesso sfidante la dialettica ed il confronto col neurologo.

PRIMA SESSIONE - *Damiano Paolicelli* (Bari)

Efficacia dell'interferone beta-1a nei pazienti lievi e moderati. Evidenze dal *real world*

Da quando gli interferoni sono stati approvati (1994-1998), il panorama terapeutico per la SM è straordinariamente cambiato, con l'avvento di farmaci più potenti ma di regola con un profilo di sicurezza più "impegnativo". L'IFN β -1a per quasi 20 anni è stato di fatto il trattamento *standard* per la SM recidivante-remittente (SM-RR).

Il suo posizionamento attuale è argomento di discussione, ma le più recenti evidenze di *real world* indicano che, in particolare l'IFN β -1a sc ad alto dosaggio, può avere ancora un ruolo importante nelle forme di malattia lievi-moderate.

Le conferme più recenti e significative di efficacia e sicurezza indicano che l'IFN β -1a sc ad alto dosaggio (44 μ g tre volte a settimana), a fronte di un profilo di sicurezza consolidato e assolutamente favorevole:

- ha un'azione rapida, con riduzione (*vs* placebo) dell'accumulo di lesioni cerebrali (CUA, *combined unique active lesions*) che si manifesta all'*imaging* di risonanza magnetica

(MRI) già dalla quarta settimana e che a 16 settimane si fa particolarmente evidente (riduzione fino al 50-60% e oltre) in specifiche aree della sostanza bianca clinicamente "eloquenti", quali il tratto cortico-spinale, la radiazione talamica anteriore sinistra e il fascicolo longitudinale superiore (analisi *post-hoc* dello studio IMPROVE - *Giorgio A, et al. ePoster EP1511 ECTRIMS 2018*);

- è in grado di centrare l'*endpoint* NEDA-3 (assenza di recidive, di progressione della disabilità a 3 mesi e di lesioni T2 attive all'MRI) in tempi rapidi, con un effetto terapeutico clinico-radiologico evidente già dal II/III mese di trattamento (analisi esplorativa dello studio PRISMS - *Traboulsee A, et al. BMC Neurol 2018*);
- ha un'efficacia sulla progressione della disabilità confermata a lungo termine (15 anni) nella *real life* (studio PRISMS-15 - *Kappos L, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015*).

I dati di *real word* (RWE, *Real-World Evidence*) sono fondamentali per confermare il profilo di efficacia/sicurezza emerso dagli studi clinici controllati registrativi, dei quali sono ben noti i limiti legati fondamentale alla selezione di una popolazione di fatto "non reale" e alla brevità dell'osservazione. Gli RWE sono altresì importanti in un panorama terapeutico in costante evoluzione, che impone di colmare in tempi rapidi l'attuale *gap* tra la disponibilità crescente di principi attivi e la necessità di personalizzare la terapia, verso una medicina di precisione (*the appropriate treatment, to the right patient, at the right time*). In altri termini, la verifica dell'impatto a lungo termine dei diversi farmaci è uno *step* critico per definire la sequenza del trattamento (*escalation, switching, induction*) più appropriata per il singolo paziente nelle varie fasi della malattia.

A questo obiettivo ultimo mira lo studio RELOMIDS (*Retrospectively acquired cohort study to evaluate the*

long-term impact of different treatment strategies on disability outcomes in patients with Relapsing Multiple Sclerosis), recentemente avviato dal Centro di riferimento dell'Università di Bari, coordinato dalla Prof.ssa Maria Trojano. I *big data* nazionali da analizzare retrospettivamente sono quelli raccolti nel Registro Italiano Sclerosi Multipla, un *network* cui sono attualmente connessi oltre 130 Centri sparsi sul territorio nazionale, per un totale di oltre 51.000 pazienti.

L'analisi prevede comparazioni dirette con metodologia di *propensity score matching* sull'*outcome* clinico di progressione della disabilità a lungo termine (*endpoint* primario - mentre l'*endpoint* secondario è il tempo alla prima recidiva). Le coorti di pazienti selezionate nella prima fase dello studio (circa due anni), cui hanno partecipato 28 Centri, sono così costituite,

dopo i filtri previsti dal protocollo:

- **IFN-stayers**, 849 pazienti *naïve* trattati con IFN β -1a 44 μ g sc/tre volte a settimana fino all'ultima visita di *follow-up*;
- **IFN-switchers**, 97 pazienti *naïve* trattati con IFN β -1a e successivo *switch* (dopo circa 4 anni, essenzialmente per inefficacia) a fingolimod (FTY);
- **FTY-stayers**, 157 pazienti *naïve* trattati con fingolimod fino all'ultima visita di *follow-up*.

In sintesi, i risultati preliminari dello studio RELOMIDS, non ancora pubblicati, dimostrano che, dopo aggiustamento con *propensity-score* per età e grado di disabilità (EDSS) al basale (mai superiore a 3 nei pazienti arruolati), numero di recidive nell'anno precedente, genere e tipologia dell'esordio clinico di malattia:

- gli *outcomes* "progressione della disabilità confermata a 3 mesi" e

"recidive" non differiscono significativamente tra *FTY-stayers* e *IFN-switchers*;

- l'*outcome* primario "progressione della disabilità confermata a 3 mesi" non differisce significativamente tra *FTY-stayers* e *IFN-stayers*.

In altri termini, scegliere fingolimod come terapia iniziale all'esordio della malattia (*induction*) non sembra apportare alcun vantaggio sostanziale in termini di prevenzione della progressione della disabilità e di recidive rispetto ad una strategia di *escalation* da IFN β -1a ad alto dosaggio con successivo *switch* a fingolimod. Questi dati preliminari di *real world* indicano dunque che l'IFN β -1a sottocute ad alto dosaggio continua a mantenere un ruolo negli attuali paradigmi di trattamento della SM per la prevenzione della progressione della disabilità, sia nei pazienti *naïve* che in quelli con *switch*.

PRIMA SESSIONE - Pietro Annovazzi (Gallarate, VA)

Cladribina: fattori di successo nella sclerosi multipla

Il principale fattore di successo della cladribina risiede ovviamente nel suo meccanismo d'azione assolutamente peculiare. Cladribina ha un effetto complessivo di *reset* del sistema immunitario (IRT, *immune reconstitution therapy*) che si esplica attraverso una specifica, differenziata e discontinua riduzione dei linfociti B - meno marcata dei T e delle cellule *natural killer*, con effetti del tutto marginali su neutrofili e macrofagi. In sintesi, la cinetica unica di decremento/ricostituzione immunocellulare indotta da cladribina determina iniziale immunodepressione transitoria, seguita da una ricostituzione linfocitaria che non impatta sull'immunità innata

("protettiva" per tumori e, in parte, infezioni), ma si caratterizza per favorevoli modificazioni qualitative a lungo termine dell'immunità adattativa, che correlano ad un efficace, persistente e sicuro controllo della malattia. Da notare, inoltre, che la sua attivazione chinastica intracitoplasmatica determina apoptosi delle cellule bersaglio (con liberazione di corpi apoptotici inglobati dagli *scavengers*, senza danno per le cellule contigue) e non, come per altri farmaci immunomodulatori/immunosoppressori, lisi cellulare (necrosi), che esita, invece, in un rilascio locale di citochine e altri mediatori proinfiammatori che possono danneggiare in maniera irreversibile le

cellule adiacenti. L'effetto apoptotico concorre verosimilmente al favorevole profilo di tollerabilità/sicurezza di cladribina.

Dopo un percorso "accidentato", cladribina è stata finalmente approvata in Europa (nel 2017), ed oggi è disponibile anche in Italia. A conferma dei dati pivotali dello studio CLARITY (Fig. 1), all'ECTRIMS 2018 sono state presentate nuove evidenze, tra le quali si segnalano:

- la sostenuta efficacia clinica (*effectiveness*) dimostrata nella fase di estensione del CLARITY, con stato NEDA-3 (*no evidence of disease activity*), per assenza di recidive, assenza di progressione della disabilità a

6 mesi valutata con EDSS, assenza di lesioni T1 gadolinio-positivo e T2 attive all'MRI) che persiste nel tempo (4 anni dall'arruolamento iniziale) anche nei pazienti randomizzati a placebo nella fase di estensione, in

percentuale (46%) non significativamente differente da quella osservata (48%) nel braccio sottoposto ad un secondo ciclo di cladribina (Giovannoni G, et al. ECTRIMS 2018, Poster P894 - vedi anche Comi G, et al.

Long-term effects of cladribine tablets on MRI activity outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the CLARITY Extension study. Ther Adv Neurol Disord, 2018) (Fig. 2);

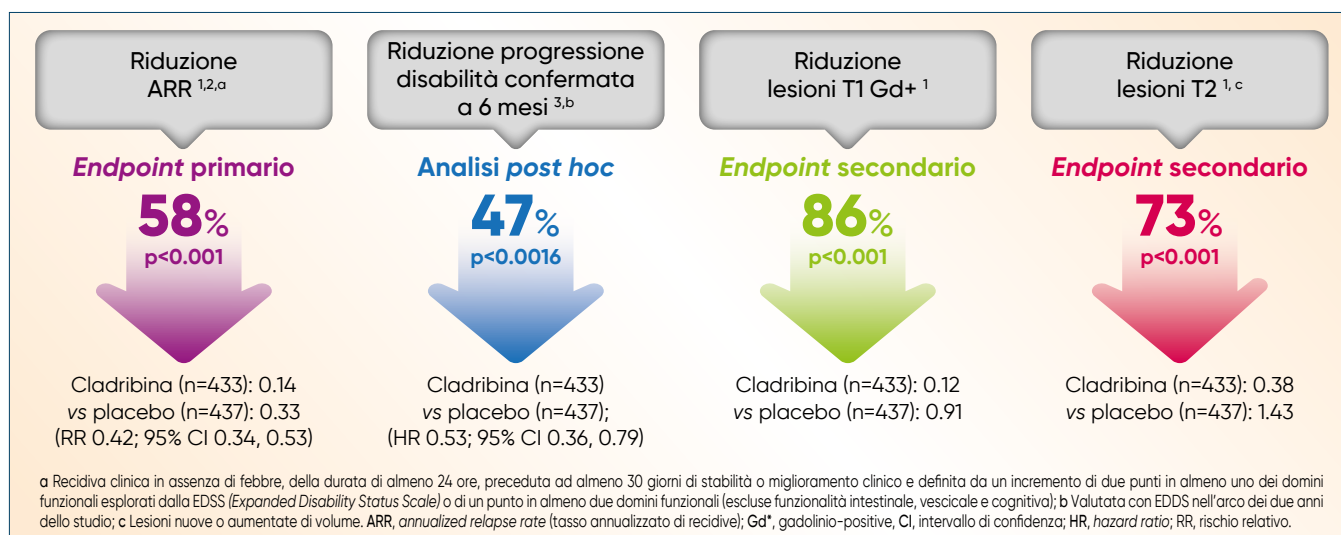


Figura 1. Studio registrativo CLARITY – Cladribina (3,5 mg/kg in due cicli al 1° e 2° anno, per massimo 20 giorni) si dimostra efficace a 2 anni (vs placebo) su tutti gli endpoint clinici e di risonanza magnetica. L'efficacia persiste ben oltre il periodo di somministrazione. Referenze bibliografiche: 1. Giovannoni G et al. *N Engl J Med* 2010;362:416–26; 2. Schippling S et al. *ECTRIMS 2018* [P549]; 3. Cook S et al. *AAN* 2016 [P3.058]

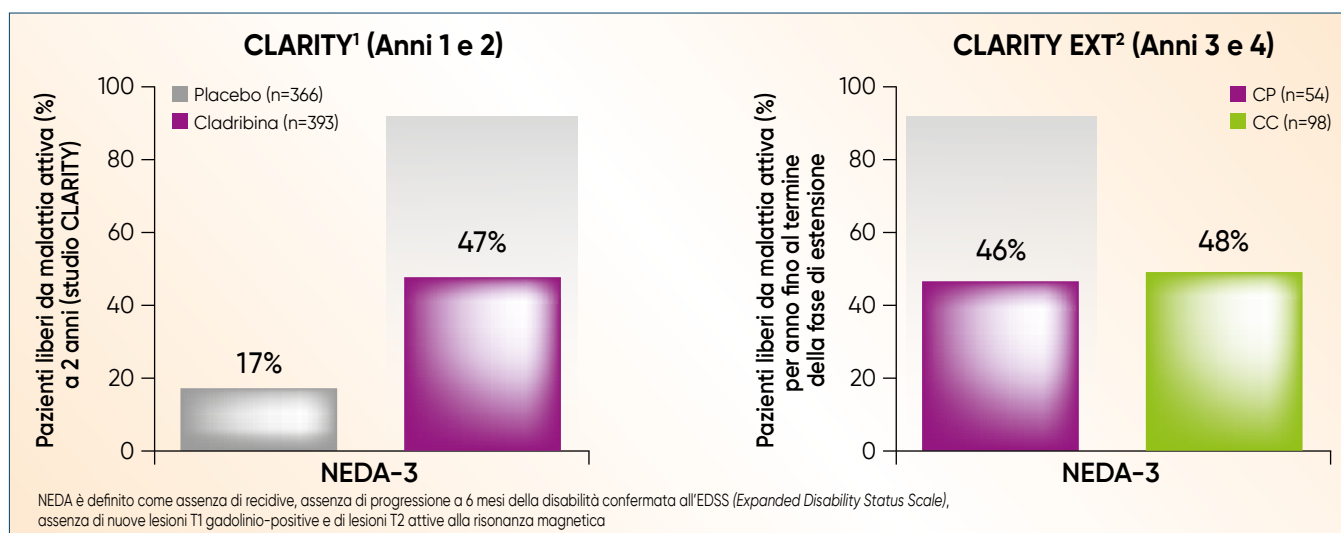


Figura 2. Analisi post-hoc dello studio CLARITY e della sua fase di estensione (CLARITY EXT). Dopo 20 giorni di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg al 1° e 2° anno, lo stato NEDA-3 annuale (No Evidence of Disease Activity) è mantenuto fino a 4 anni sia nel braccio che ha continuato con cladribina (CC), sia nel braccio passato a placebo (CP) nella fase di estensione. I risultati dimostrano l'efficacia di cladribina persistente ben oltre il periodo di dosaggio e la non necessità di un ritrattamento «di principio» dopo il completamento del ciclo biennale. Referenze bibliografiche: 1. Giovannoni G et al. *Lancet Neurol* 2011;10:329–372; 2. Giovannoni G et al. *ECTRIMS 2018* [P894]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21397565> - Durability of NEDA-3 status in patients with relapsing multiple sclerosis receiving cladribine tablets: CLARITY extension

¹ La dose raccomandata cumulativa di cladribina è di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come un ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno. Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno corrispondente. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 mg o 20 mg (una o due compresse) come singola dose giornaliera, fino a raggiungere la dose cumulativa determinata in base al peso corporeo (da un minimo di 4-5 compresse ad un massimo di 10).

- la sostenibilità a lungo termine dell'effetto clinico del farmaco anche in pazienti ad alta attività di malattia randomizzati al braccio placebo nella fase di estensione del CLARITY, con un tasso annualizzato di recidive (ARR) pari a 0,15, identico a quello della coorte con più bassa attività di malattia (*Vermersch P, et al.ECTRIMS 2018, Poster 564 – vedi anche Giovannoni G, et al. Efficacy of cladribine tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. Mult Scler, 2018*).

In altri termini, l'efficacia clinica di cladribina si prolunga ben oltre il periodo di dosaggio, senza necessità di ulteriore trattamento, anche nei pazienti ad alta attività di malattia. Sono importanti conferme della capacità di cladribina di indurre un *reset* immunitario persistente, ovvero di virare lo stato immunitario patologico che sostiene e mantiene la SM in uno stato "fisiologico" di *non-self* reattività, senza *overshoot* linfocitario.

Del tutto favorevoli anche i dati di *safety*, come dimostrato dai risultati, presentati all'ECTRIMS 2018 (*Cook S, et al.ECTRIMS 2018, Poster P875*), di un'analisi osservazionale integrata degli studi CLARITY, CLARITY Extension, ORACLE e del registro PREMIERE (compresi dati relativi a 6 mesi di commercializzazione in Europa), con *follow-up post-marketing* prolungato fino a 10 anni. Si conferma, infatti, il favorevole profilo di eventi avversi emergenti dal trattamento (TEAE, *treatment emergent adverse events*) evidenziato negli studi registrativi, in costante assenza di segnalazioni di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e di incremento del "rischio oncologico" anche a lungo termine.

Si dimostra un aumento minimale, peraltro atteso, del rischio di linfopenia grave (grado 3-4 / 0.11-0.12 per 100 pazienti-anno *versus* 0 nei bracci placebo), di infezioni gravi (0.63-0,60 per 100 pazienti-anno *versus* 0.44-0.69 nei bracci placebo) e di infezioni gravi da *Herpes Zoster* (0,05-0.06 per 100 pazienti-anno *versus* 0 nei bracci placebo). Da notare che:

- la linfopenia di grado 4 è più frequente in pazienti ritrattati con cladribina al secondo anno quando la loro conta linfocitaria non è ancora rientrata in linfopenia non grave (grado 2);
- l'infezione da *Herpes Zoster* è più frequente in pazienti con conta linfocitaria <500/mmc (linfopenia grado 3-4).

Sono dati importanti dal punto di vista pratico per la selezione e un appropriato monitoraggio del paziente. In fase di selezione è necessario verificare:

- lo stato immunitario rispetto al *virus varicella-Zoster*: se non immune, va prescritta la vaccinazione e il trattamento con cladribina può iniziare soltanto dopo 6 settimane dall'ultima dose;
- l'eventuale positività per infezione latente tubercolare (test Quantiferon); se presente, si deve iniziare subito terapia eradicante e dopo almeno un mese, consultato l'infettivologo, può essere avviato il trattamento con cladribina;
- la presenza di neoplasia maligna attiva, che è una controindicazione al trattamento con cladribina; è pertanto importante verificare anche la regolarità degli *screening* neoplastici raccomandati per genere ed età (mammografia, Pap-test/HPV-test, sangue occulto nelle feci).

Il monitoraggio prevede:

- il controllo regolare di emocromo

e della formula leucocitaria, a 2 e 6 mesi dopo il ciclo annuale di terapia (con controllo pre-dose prima del ciclo del secondo anno)¹; il ritrattamento va differito (fino a 6 mesi) con linfocitemia < 800/mmc;

- l'intensificazione dei controlli (ogni mese) con linfopenia di grado 3 (< 500/mmc);
- la "copertura con Acyclovir con linfopenia di grado 4 (< 200/mmc), integrata da opportuni consigli dietetici "precauzionali" per una possibile infezione da *Listeria*, che al momento non è comunque segnalata come rischio potenziale cladribina-correlato.

In conclusione, cladribina:

- ha caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche ottimali per il trattamento della SM;
- dimostra efficacia elevata e persistente anche in pazienti ad alta attività di malattia e/o con fallimento di precedenti terapie (indicazione approvata – vedi Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto);
- ha un potenziale induttivo che potrebbe essere sfruttato anche nelle fasi iniziali di malattia e nella CIS (*Freedman MS, et al. The efficacy of cladribine tablets in CIS patients retrospectively assigned the diagnosis of MS using modern criteria: results from the ORACLE-MS study. Mult Scler J Exp Transl Clin, 2017*), come pure per uno *switch* precoce dopo fallimento di un "prima linea";
- ha un profilo di sicurezza favorevole che poggia su dati corposi per numerosità campionaria e durata di *follow-up*; la principale area di attenzione resta quella della linfopenia e del rischio infettivo conseguente;
- comporta un carico minimo di terapia per il paziente e di monitoraggio per il Centro.

PRIMA SESSIONE - Lucia Moiola (Milano)

Caratterizzazione del paziente: algoritmi decisionali per un approccio personalizzato al trattamento

Nella gestione della SM vale lo storico aforisma “*time is brain and what is lost is not regained*”. Essenziali sono dunque una diagnosi e un trattamento precoci, che consentano di preservare la riserva neurologica ed i correlati meccanismi di riparazione, e quindi di rallentare/prevenire la progressione della malattia, considerando anche che restano scarse le possibilità terapeutiche nelle forme progressive, soprattutto nelle fasi tardive (Giovannini G, et al. *Brain health: time matters in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord*, 2016).



La SM è una patologia eterogenea, caratterizzata da processi fisiopatologici di infiammazione e neurodegenerazione a variabile espressione diacronica, che possono anche restare subclinici. Ne consegue la necessità di personalizzare il trattamento, valutando caso per caso il bilancio rischio/beneficio di ogni possibile strategia terapeutica in un preciso momento della storia clinica di un determinato paziente. Non esistono due pazienti uguali per decorso della malattia, risposta al trattamento e atteggiamento rispetto alla loro malattia e alle opzioni terapeutiche.

Il raggiungimento di uno stato NEDA-3 è attualmente “l’ambizioso” obiettivo del trattamento. L’ampia disponibilità di farmaci (oltre 13 al momento, nessuno agli inizi degli anni Novanta) non semplifica la decisione terapeutica, ma di fatto la rende più impegnativa. In accordo con le linee guida internazionali (Montalban X, et al. *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult*

Scler, 2018; Rae-Grant A, et al. *Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology*, 2018), il principio guida resta la precocità del trattamento (prima finestra di opportunità) e, soprattutto, lo *switch* precoce se il trattamento iniziale si riveli non in grado di controllare al me-

glio la malattia (seconda finestra di opportunità); terapia alla diagnosi e sua ottimizzazione, appena si renda necessaria, impattano infatti favorevolmente sulla prognosi a lungo termine (Ziemssen T, et al. *Optimizing treatment success in multiple sclerosis. J Neurol*, 2016).

Nella personalizzazione della terapia occorre valutare, oltre al bilancio beneficio-rischio, diversi fattori prognostici (Tab. 1) ed individuali. Per questi ultimi, occorre indagare su stili di vi-

FATTORI PROGNOSTICI NELLA SCLEROSI MULTIPLA	
FAVOREVOLI 	SFAVOREVOLI 
<p>Sesso femminile Età all'esordio < 40 anni Razza caucasica Non fumatori</p>	<p>Sesso maschile Età all'esordio > 40 anni Razza afro-americana Fumatori</p>
<p>Basso numero bande oligoclonali Bassi livelli di neurofilamenti Normale dosaggio vitamina D</p>	<p>Alto numero bande oligoclonali Alti livelli di neurofilamenti^a Basso dosaggio vitamina D</p>
<p>Basso numero di ricadute Completo recupero da ricadute Tardiva progressione disabilità Tipologia di interessamento (sensitivo/neurite ottica)</p>	<p>Alto numero di ricadute Incompleto recupero da ricadute Precoce progressione disabilità Tipologia di interessamento (motoria/cerebellare/spinale)</p>
<p>Basso carico lesionale alla RM Nuove T2 e lesioni Gd+ < cut-off Assenza di <i>black holes</i> Assenza di atrofia Assenza lesioni sottotentoriali e/o spinali</p>	<p>Alto carico lesionale alla RM Nuove T2 e lesioni Gd+ > cut-off Presenza di <i>black holes</i> Presenza di atrofia precoce Presenza lesioni sottotentoriali e/o spinali</p>

^a In validazione sia come fattore prognostico al basale che come biomcatore di risposta al trattamento (vedi report su ECTRIMS 2018 in questo stesso numero e, per un approfondimento generale sui biomcatore, l'articolo pubblicato nel supplemento al n. 2/2018 della Rivista, accessibile previa registrazione gratuita).

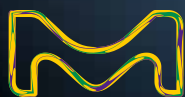
Tabella 1. Fattori prognostici nella sclerosi multipla.

ta ed eventuali comorbidità (ipertensione arteriosa, cardiopatia, diabete, neoplasia in atto, etc.), sulla presenza di decadimento cognitivo, che può impattare sulla comprensione del percorso terapeutico e sull'aderenza anche al monitoraggio, sulla pianificazione familiare ed un eventuale desiderio di genitorialità. Ma forse il fattore individuale più importante nella decisione terapeutica, da condividere, è la percezione del rischio del paziente ma anche dello specialista che, ad esempio, non deve trasmettere i propri "giustificati" timori su un farmaco più potente verso il quale è orientato. Nella definizione del bilancio beneficio-rischio, lo specialista deve considerare e programmare tutte le azioni possibili per minimizzare il rischio, ovvero: piena e aggiornata conoscenza del meccanismo d'azione del trattamento e dei possibili eventi avversi; accurata profilazione del paziente, integrata da una sorta di carta di identità infettivologica; educazione e informazione continua del paziente, pre- e post-trattamento; programmazione di un appropriato monitoraggio. Infine, la personalizzazione del trattamento presuppone ovviamente la conoscenza di terapie pregresse, an-

che se restano gravemente lacunose le nostre attuali conoscenze sulle "stigmatate" lasciate da altri farmaci e sulla loro importanza nel condizionare la risposta al nuovo trattamento.

Numerosi gruppi di studio hanno proposto diversi algoritmi per guidare la strategia terapeutica. In tutti i casi si tende a mantenere la distinzione "classica" tra *escalation therapy* e *induction therapy*. L'*escalation* è di fatto una terapia cosiddetta di mantenimento, che implica la somministrazione continua di un immunomodulatore/immunosoppressore progressivamente più potente (con *switch* ripetuti); in altri termini, l'efficacia clinica del farmaco è comunque strettamente correlata al periodo di somministrazione/dosaggio. Nell'*induction*, al contrario, la somministrazione può essere non continua, fino a configurarsi – come nel caso oltremodo significativo di cladribina – come una IRT, con immunosoppressione transitoria seguita da ricostituzione linfocitaria qualitativamente diversa da quella patologica "basale", verso uno stato "fisiologico" di *non-self* reattività (*reset*), persistente ben oltre il periodo di dosaggio del farmaco senza necessità di ritrattamento. Basandosi sulle considerazioni pre-

cedenti, è possibile proporre degli algoritmi terapeutici per le due situazioni tipiche nella pratica clinica quotidiana: il paziente *naïve* e il paziente *subresponder* al trattamento in atto. Nei *naïve* occorre regolarsi sui fattori prognostici sfavorevoli (malattia ad alta attività - ad esempio, secondo il criterio B di prescrizione dell'AIFA: malattia con andamento severo e rapidamente evolutivo fin dall'esordio), la cui presenza impone di scegliere tra terapia di mantenimento ad alta efficacia (fingolimod, natalizumab - per ocrelizumab si resta in attesa di dati di conferma, in particolare dallo studio ENSEMBLE, "An open-label, single-arm study to evaluate the effectiveness and safety of ocrelizumab in patients with early stage relapsing remitting multiple sclerosis") e IRT (cladribina, o anche alemtuzumab - *extrema ratio* è il trapianto di cellule staminali ematopoietiche, HSCT). In assenza di fattori sfavorevoli, è possibile scegliere un'*escalation/maintenance therapy* con gli iniettivi "classici", teriflunomide o dimetilfumarato, però con uno stretto monitoraggio clinico, neuroradiologico (*rebaseline* MRI, modulato sul tempo d'azione del farmaco prescritto) e di aderenza del



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



REBINFO.IT
ogni giorno,
al fianco
del paziente

Numero Verde
800-44.44.22

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



paziente, mirato ad individuare precocemente i *subresponders*. L'individuazione del *subresponder* non è facile, anche perché non c'è unanimità sulla definizione di risposta terapeutica subottimale e gli *score* di valutazione proposti (*mRio score*: Sormani MP, et al. *Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis*. *Mult Scler*, 2013; *MAGNIMS score*: Wattjes MP, et al.; *MAGNIMS study group*. *Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - establishing disease prognosis and monitoring patients*. *Nat Rev Neurol*, 2015) hanno importanti limiti sulla valutazione delle dimensioni delle lesioni cerebrali (puntiformi o pseudotumorali), sul valore prognostico delle localizzazioni (sottotentoriali e midollari vs periventricolari o sottocorticali), sulle caratteristiche delle recidive (lievi, ovvero sensitiva/neurite ottica vs gra-

ve, ovvero motoria/cerebellare/spinale; con o senza recupero completo). In riferimento agli *score*, va ribadito che NEDA-3 è un obiettivo ambizioso e che pertanto una valutazione personalizzata può fissare il MEDA (*minimal evidence of disease activity*) come obiettivo realistico ed accettabile nel singolo paziente.

Nel *subresponder* le evidenze disponibili dimostrano comunque che:

- nel paziente *naïve* lo *switch* laterale (tra “prime linee”: interferoni, glatiramer acetato, ma anche teriflunomide e dimetilfumarato) ha un razionale soltanto per comparsa di eventi avversi correlabili al trattamento di *escalation* iniziale;
- se il paziente *naïve* manifesta recidiva in corso di un trattamento di “prima linea”, lo *switch* deve essere verticale e tempestivo alla “seconda linea” optando per: a) fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, sceglien-

do di fatto una terapia di mantenimento più aggressiva; b) IRT con cladribina o alemtuzumab;

- l'*induction* è ovviamente la scelta obbligata in presenza di malattia ad alta attività, considerando che è possibile, qualora si renda necessario (risposta subottimale), lo *switch* tra “seconde linee”, con possibilità di ritrattamento.

In assenza di studi di *real life* per lo *switch* dalle prime linee alle nuove terapie e di studi di confronto di efficacia delle nuove seconde linee, va ribadito il ruolo primario del neurologo che possiede strumenti per decidere e l'importanza della condivisione di scelte difficili nell'ambito del *team* del Centro SM. Lo *switch* impone infatti conoscenze approfondite sul meccanismo d'azione dei vari farmaci, che debbono guidare il sequenziamento immunologico e terapeutico ed anche un'eventuale *exit strategy*.

SECONDA SESSIONE - Giancarlo Di Battista (Roma), Elisabetta Signoriello (Napoli)

Empowerment del paziente e centralità del medico: 20 anni di evoluzione del rapporto medico/paziente

La retorica domanda che oggi ci si pone è se e come sia effettivamente cambiato lo scenario clinico-terapeutico della SM. In effetti, fino a circa 20 anni fa – come ha sottolineato il Dott. Di Battista, un esperto “di lungo corso” - non era disponibile alcun trattamento specifico per la SM e il ruolo dello specialista si limitava ad una puntigliosa valutazione anamnestico-clinica, con scarse soddisfazioni sui risultati terapeutici. Il rapporto con il paziente era di tipo “verticistico”, con comunicazione e dialogo limitati allo stretto necessario; lentissima era anche la diffusione del sapere nella comunità

scientifica, affidata esclusivamente al supporto cartaceo, persino per ricopiare/archiviare le immagini di RM. Agli inizi degli anni Novanta è iniziata una vera e propria rivoluzione, segnata dall'approvazione degli interferoni e dalla progressiva rapida implementazione del *World Wide Web*. In pochi anni il panorama terapeutico è “esploso”: è iniziato un accumulo impressionante di dati sempre più rapidamente condivisibili da tutta la comunità scientifica e, soprattutto, è radicalmente cambiato il rapporto medico-paziente.

Il paziente - come sottolineato dalla

Dott.ssa Signoriello, una giovane specialista, di fatto *digital native* - ha oggi un ruolo sempre più centrale nel difficile percorso di gestione della sua malattia. È un paziente internauta, informato da più fonti (non raramente in maniera non corretta) ed esigente, che rende di fatto più impegnativo il compito prioritario dello specialista: quello di instaurare un rapporto di fiducia non soltanto “deontologicamente” corretto, ma anche empatico, premessa di aderenza e successo della terapia. Da notare che la diffusione pervasiva della comunicazione digitale e dei *social network* espone

il curante a potenziali problematiche medico-legali; in tal senso, si pensi banalmente alla concreta possibilità che il paziente gli invii direttamente, agli orari più impensati, referti o richieste di consiglio senza un necessario filtro, ad esempio, su numeri telefonici dedicati da affidare eventualmente ad un *case manager*. Inoltre, questa eccessiva facilità di comunicazione può compromettere una certa “distanza formale” medico-paziente che, senza tornare al rapporto “verticistico”, va preservata, pena il rischio per il curante di una perdita di autorevolezza deleteria per l’ottimale gestione della malattia.

Nella pratica clinica quotidiana è importante considerare che Google è ormai la seconda fonte preferenziale di informazioni per il paziente, subito dopo il curante che, di fatto, spesso deve per così dire confrontarsi con Google, ovvero con quello che il paziente ha raccolto ed interpretato dalla libera navigazione in Rete, *fake*

news comprese. Un’importante azione dello specialista è senz’altro quella di “smontare” in maniera convincente eventuali opinioni non corrette del paziente e nel contempo informarlo sui siti attendibili e che possono essergli di aiuto concreto, primo fra tutti quello dell’Associazione Italiana Sclerosi Multipla (AISM). Il rischio dietro l’angolo è di arrivare comunque ad una sorta di *msAdvisor* con un *social ranking* di gradimento del Centro e/o del singolo specialista, basata su esperienze del tutto soggettive che non tengono conto, ad esempio, dell’estrema eterogeneità della malattia.

L’*empowerment* mediatico del paziente - che pure può rafforzarne la capacità di autodeterminazione finalistica, ovvero di fare delle scelte e di trasformare queste scelte nelle azioni e nei risultati desiderati (*The World Bank PovertyNet “Empowerment”*) con impatto favorevole su aderenza e strategie di *coping* - ha dunque importanti rischi potenziali e deve es-

sere gestito in maniera appropriata. I rischi potrebbero tra l’altro portare - soprattutto di fronte ad un paziente con eccesso di autodeterminazione, se non decisamente “aggressivo”/ assertivo - ad un bivio pericoloso, del tipo “*the gambit or the gamble?*”, “la mossa o l’azzardo?”, in cui lo specialista è pericolosamente incerto sul da farsi, ovvero si domanda se stia per caso giocando una partita a scacchi in cui deve attendere la mossa dall’“avversario” o piuttosto stia tirando dei dadi per sfidare la sorte e vedere cosa infine succederà. In altri termini, è necessario un *empowerment* anche dello specialista, nell’ottica di un approccio condiviso e di una decisione terapeutica condivisa (“alleanza terapeutica”), evitando da un lato problematiche di tipo relazionale (il paziente perde fiducia e chiede aiuto al... dott. Google), dall’altro uno scenario in cui egli diventa un mero strumento per mediare l’accesso alle terapie del paziente (Fig.3).

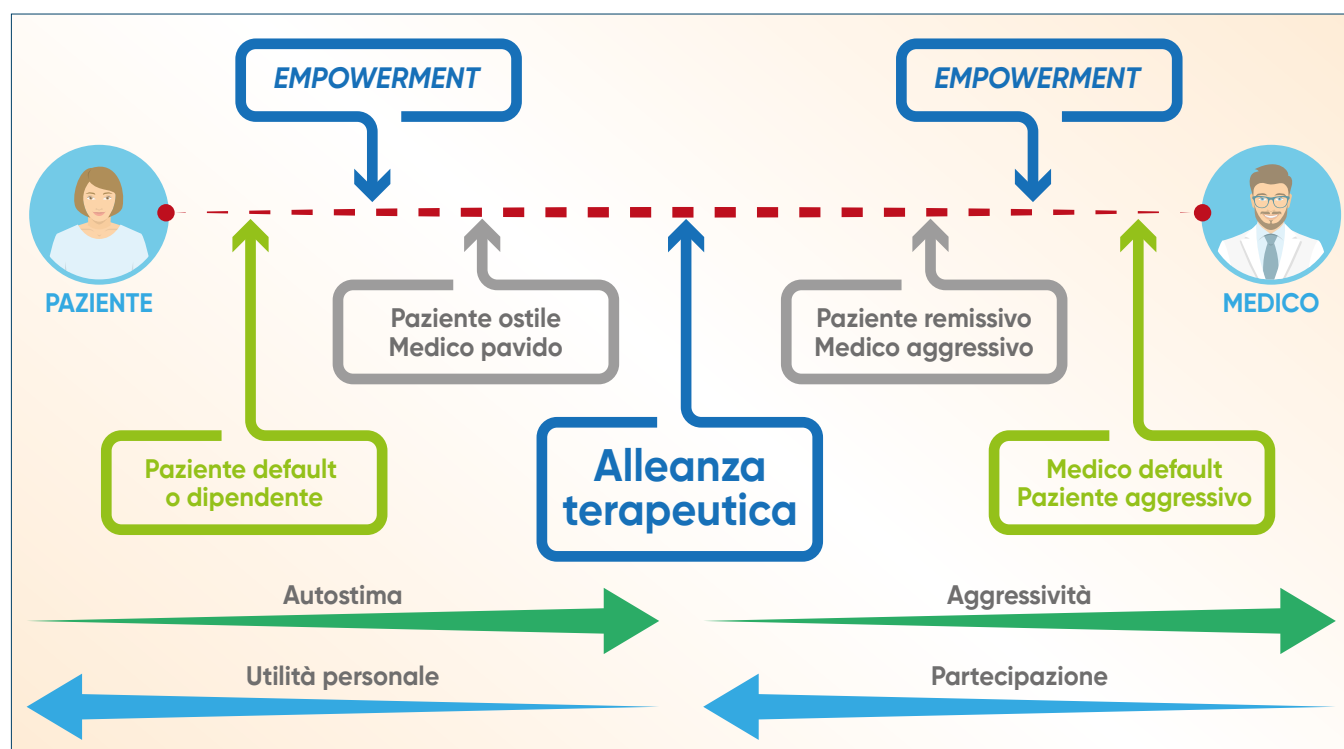


Figura 3. Rapporto medico-paziente nell’era digitale. Schema semplificato delle dinamiche correlate all’empowerment del medico e del paziente e dei loro possibili esiti.

Da sottolineare, infine, che un mancato *empowerment* del paziente ha conseguenze soltanto per lui, quello dello specialista può creare problemi a tutta la sua popolazione di pazienti.

Nella discussione finale sull'intervento "a due voci" sull'*empowerment* e nella successiva Tavola Rotonda sullo stesso tema - moderata dal Dott. Eugenio Santoro (dell'Istituto "Mario Negri" di Milano, esperto di informatica medica)², con la partecipazione dalla Prof.ssa Paola Cavalla (Torino), del Dott. Luigi Lavorgna (Napoli), del Dott. Andrea Paolillo (Roma, per Merck) e della Dott.ssa Carla Tortorella (Roma) - si è aperto un vivace dibattito sulle complesse, importanti e spesso trascurate problematiche correlate al rapporto medico-paziente nell'era Internet.

Tra le varie considerazioni emerse, si segnalano:

- la necessità di un cambiamento culturale del medico, che non può ignorare i *social network* ma deve imparare a sfruttarli al meglio nel rapporto con il paziente;
- l'importanza di incentivare una formazione specifica già nei Corsi di Laurea in Medicina, da continuare in quelli di specializzazione, mirata a fornire *skills* e *tools*, soprattutto comunicativi, adeguati per gestire un rapporto sempre più difficile;

- l'importanza di fissare comunque dei "paletti" per evitare perdita di autorevolezza e/o confusione dei ruoli, mantenendo sempre il rispetto reciproco;
- la necessità per lo specialista di essere sempre aggiornato su quel che accade nel "mondo della sclerosi multipla" e di disporsi all'ascolto del paziente per coglierne paure e aspettative (si consideri che in futuro avranno sempre più importanza i PRO, *patient reported outcomes*), ma anche la possibilità di isolarsi e difendersi da una comunicazione mediatica pervasiva, in particolare costruendo una gestione in *team* delle urgenze;
- il devastante impatto delle *fake news*, correlato alla "semplificazione del sapere" e contro cui - in attesa di "nuove armi" - la principale difesa è rappresentata dall'aggiornamento professionale e dall'informazione continua del paziente;
- il ruolo importante, per un "corretto" *empowerment* del paziente e del medico, non soltanto dei *social media* ma anche dei *forum* e delle cosiddette *online community*, sempre più diffusi soprattutto tra i giovani pazienti nativi digitali.

Particolarmente significativa in tal senso l'esperienza del Dott. Lavorgna, che ha illustrato brevemente i successi di *smsocialnetwork*, il primo *social*

network in Italia da lui creato, sulla spinta di una forte esigenza di "essere più chiaro con i pazienti, oltre la breve visita ambulatoriale", per tutti coloro che vivono e "convivono" la malattia o vogliono semplicemente informarsi, sotto la "supervisione" di neurologi e psicologi (che peraltro non cancellano nulla di quello che si scrive sul social, ma lo commentano criticamente)³; il Dott. Lavorgna è stato anche protagonista del docufilm "*Seeing MS from the Inside Out*" - presentato da Merck, in prima mondiale, all'ECTRIMS 2018 - che traduce in linguaggio artistico l'esperienza vissuta da chi è toccato dalla patologia;

- l'importanza per l'*empowerment* anche di una scheda informativa sui farmaci dettagliata ma orientata sulle paure e i dubbi e, più genericamente, sulle priorità del "paziente persona", ovvero che vada oltre i foglietti illustrativi; ne è un esempio il progetto *in progress* di un gruppo di lavoro del RIREMS (*Raising Italian Researchers in MS*) - Progetto supportato da Merck, Azienda particolarmente attenta all'*e-health*⁴, e sinteticamente illustrato dalla Dott.ssa Carla Tortorella - di "Elaborazione di un documento informativo e di un documento di consenso condivisi sui farmaci per la Sclerosi Multipla (SM)", in corso di validazione nella pratica clinica⁵ ■

² Per approfondimenti sull'attività e i campi di interesse del Dott. Santoro si rimanda al Report delle Attività 2017 dell'Istituto "Mario Negri". Il Dott. Santoro fa parte del gruppo di esperti della 1^a Consensus Conference Italiana per il Patient Engagement (CCIPE), sul cui sito sono disponibili le raccomandazioni recentemente pubblicate.

³ Per approfondimenti vedi: Lavorgna L, et al. Health-related coping and social interaction in people with multiple sclerosis supported by a social network: pilot study with a new methodological approach. *Interact J Med Res* 2017; Lavorgna L, et al. Fake news, influencers and health-related professional participation on the Web: a pilot study on a social-network of people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018.

⁴ Ad esempio, il tema della terza edizione del Premio Merck in Neurologia è "La Digital Technology per migliorare la qualità di vita della persona con sclerosi multipla in ambito lavorativo o relazionale".

⁵ Come si legge nella pagina dedicata del RIREMS, "i documenti elaborati dal Gruppo con l'egida della Società Italiana di Neurologia rappresentano uno strumento volto a guidare e supportare l'attività dei clinici che si occupano di Sclerosi Multipla nella delicata fase dell'informazione e dell'acquisizione del consenso al trattamento terapeutico. Si tratta di modelli forniti allo scopo di garantire la qualità e l'uniformità dell'approccio al tema del consenso informato che non devono essere intesi come alternativa al colloquio diretto con il paziente né motivo di esonero dalla attenta valutazione delle peculiarità di ogni singolo caso".