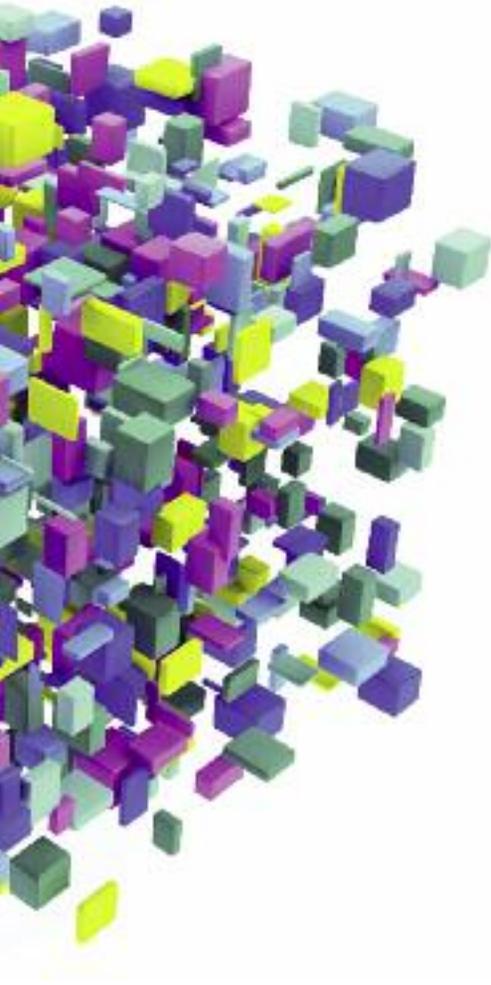


SM *équipe*

2/2017



Reservato agli operatori socio-sanitari



SCLE
ROSI
MULT
IPLA
ONLUS
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

AISM. INSIEME, UNA CONQUISTA DOPO L'ALTRA



Non l'hai ancora fatto?

Diventa Socio



Scegli di stare insieme ad AISM nell'anno del suo 50° anniversario: solo se siamo in tanti, possiamo continuare a vincere le sfide future e raggiungere traguardi decisivi.

Con 25 euro all'anno puoi fare la differenza! Scegli di schierarti con chi, da solo, non può lottare contro una malattia come la sclerosi multipla.

INSIEME, una conquista dopo l'altra.

Modalità di pagamento:

- Bollettino postale a favore di AISM
Intestato ad AISM - Associazione Italiana Sclerosi Multipla, Via Operai 40, 16149 Genova.
Conto corrente N. 26267005. Causale del versamento:
"QUOTA ASSOCIATIVA ANNO: (inserire l'anno per cui si versa la quota)"
La persona diventerà Socio della Sezione provinciale AISM nella cui provincia risiede e riceverà la corrispondenza all'indirizzo indicato sul bollettino.
- Bonifico Bancario (solo per rinnovo della quota associativa)
Conto corrente intestato a AISM presso Banca Prossima SpA:
IBAN IT19Z0335901600100000147900.
Inserire nella causale - oltre a "QUOTA ASSOCIATIVA ANNO: (inserire l'anno per cui si versa la quota)" - i dati anagrafici (nome, indirizzo, codice fiscale).
- Presso le Sezioni AISM
È possibile iscriversi anche presso la Sezione provinciale AISM più vicina alla propria residenza versando la somma prevista o mediante accredito della stessa sul conto corrente postale eventualmente attivato dalla stessa Sezione di riferimento territoriale.

La quota di iscrizione ad AISM Onlus non ha carattere di donazione e pertanto non può essere né dedotta né detratta fiscalmente.

Per maggiori informazioni visita il sito www.aism.it e clicca sulla sezione Unisciti a Noi - Diventa Socio AISM - Come aderire.

**SCLE
ROSI
MULT
IPLA**
ONLUS
associazione
italiana

un mondo
libero dalla SM

AISM. INSIEME, UNA CONQUISTA DOPO L'ALTRA

L'editoriale



C'è un futuro che aspetta proprio noi, insieme. Ed è un futuro dalle radici molto solide. Nel 2018, tra pochi mesi, AISM compirà 50 anni.

Dal 1968 a oggi per la sclerosi multipla è cambiato tanto: allora questa malattia era un "mistero" per tutti, anche per i medici, e non aveva cure.

Il Parlamento italiano riconobbe solo nel 1971 che è una malattia invalidante e che, per questo, il sistema sanitario doveva garantire diritti certi alle persone con sclerosi multipla.

Da allora la ricerca, che AISM supporta e indirizza dal 1986, ha compiuto passi da gigante, le cure sono molte, chi riceve la diagnosi oggi può vivere a lungo una vita di qualità, lavorare, sposarsi, diventare genitore, fare sport, diventare sindaco, imprenditore, giornalista, medico.

Ma la strada è ancora lunga, e sono tante le mete ancora da raggiungere, presto. Per mettere nero su bianco tutte le conquiste che ancora ci aspettano, una dopo l'altra, AISM ha scritto, insieme a tutti gli stakeholder impegnati nel campo della sclerosi multipla, l'Agenda della SM 2020, con dieci priorità da realizzare in fretta. Nello stesso tempo, per monitorare da vicino progressi e criticità, ogni anno AISM pubblica il Barometro della Sclerosi Multipla, che fotografa l'epidemiologia, la situazione dei Centri clinici SM, la realtà di chi deve accedere ai farmaci, alla riabilitazione, al lavoro.

Sia l'Agenda che il Barometro non possono che essere parte preziosa, strumento quotidiano del lavoro di medici di base, neurologi, psicologi, infermieri, assistenti sociali, fisiatristi, fisioterapisti.

Per agire insieme, per avere il polso dei cambiamenti realizzati e di quelli mancanti c'è un ruolo decisivo cui sono chiamati tutti i professionisti socio-sanitari. Medici, psicologi, infermieri, assistenti sociali sono catalizzatori di consapevolezza, motori di cambiamento reale, diffuso, quotidiano.

Se tutti gli stakeholder della SM si impegneranno insieme alle persone con SM e ad AISM, riusciremo a rivoluzionare ancora la storia della sclerosi multipla e a scrivere insieme la parola "liberi dalla SM" su quell'agenda speciale che è la vita di tante persone.

Mario Alberto Battaglia

Fondazione Italiana Sclerosi Multipla

Presidente



32 pagine

dedicate a tutte le professionalità che sono parte attiva nella cura della persona con SM: SMéquipe è l'espressione dell'importanza che l'AISM dà all'équipe interdisciplinare, un modello che si è già dimostrato vincente. Il neurologo, il fisiatra, il fisioterapista, il terapeuta occupazionale, l'infermiere, il logopedista, lo psicologo e l'assistente sociale, più tanti altri che – all'occorrenza – svelano un ruolo cruciale. Un gruppo variegato messo dall'AISM intorno a un tavolo per riuscire a vedere ogni caso nella giusta ottica: quella che, tenendo la persona al centro, costruisce un mondo senza sclerosi multipla.

In copertina: © Ikon Images / AGF

Il colophon

SMéquipe

Direttore responsabile
Mario Alberto Battaglia

Coordinamento editoriale

Silvia Lombardo

(coordinatore editoria)

Michele Messmer Uccelli

(responsabile servizi

e progetti socio sanitari)

Redazione

Manuela Capelli

Comitato di redazione

Angela Martino

(presidente AISM)

Michela Bruzzone

(responsabile attività

territoriali di supporto

alle persone con SM)

Silvia Lombardo

(coordinatore editoria)

Paola Lustro

(responsabile comunicazione

e ufficio stampa)

Michele Messmer Uccelli

(responsabile servizi

e progetti socio sanitari)

Paola Zaratini

(direttore ricerca

scientifica FISM)

Giampaolo Brichetto

(direttore sanitario Servizio

riabilitazione AISM Liguria)

Hanno collaborato

a questo numero

Elena Bocerani

Giuseppe Gazzola

Roberta Guglielmino

Manuela Percario

Progetto grafico

Michela Tozzini

Progetto editoriale

Silvia Lombardo

Il sommario

Nuovi approcci



Sotto la lente



Per migliorare



Insieme



La ricerca



7-11

Le parole come fili: la cartella narrativa telaio di storie

12-16

Medicina di genere e SM: nuove vie da esplorare

17

Rete psicologi e SISM: si migliora insieme

Con un aggiornamento costante, proattività e l'aiuto della tecnologia

18-20

Lavorare insieme per fare lavorare tutti

*Il convegno a Roma organizzato da AISM pone le basi
dell'inclusione personalizzata*

21-30

ECTRIMS + ACTRIMS Gravidanza e SM: ultime evidenze dalla ricerca CCSVI: una ricerca rigorosa

Numero Verde 800-803028
numeroverde@aism.it

Pubblicità

Redazione AISM
Tel 010 27131 - Fax 010 2713205

Direzione e redazione:

Sede Nazionale AISM
Via Operai 40, 16149 Genova
Tel. 010 27131 - Fax 010 2713205
redazione@aism.it

Fotocomposizione:

Ditta Lang srl

Stampa

Inthera s.p.a.

© Edizioni AISM

Associazione Italiana
Sclerosi Multipla
ONLUS Organizzazione
non lucrativa di utilità sociale

Ric. Pers. Giur.
DPR 897 - 22/9/81
Sede Legale:
Via Cavour 179 - 00184 Roma

Presidente Nazionale:

Angela Martino

Chiuso in tipografia
dicembre 2017

Copie stampate e interamente
diffuse 13.000

Il contenuto degli articoli
firmati è di piena responsabilità
degli autori. I siti web segnalati
sono visionati dalla Redazione
prima della stampa.
L'AISM declina ogni
responsabilità su successivi
cambiamenti.
Manoscritti, disegni, fotografie
anche se non pubblicati,
non si restituiscono.



Associato all'Unione Italiana
Stampa Periodica



Appuntamenti per operatori

I prossimi appuntamenti

World Congress for Neurorehabilitation 10th Congress

Mumbai, 7-10 febbraio

www.wcnr2018.in

Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN) XVIII Congresso Nazionale

Trieste, 5-7 aprile

www.sirn.net

American Academy of Neurology (AAN) 69th Annual Meeting

Los Angeles, 21-27 aprile

www.aan.com

21st European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine - ESPRM 2018

Vilnius (Lithuania), 1-6 maggio

www.esprm2018.com

Società Neurologi, Neurochirurghi e Neuroradiologi Ospedalieri (SNO) 58° Congresso Nazionale

Riccione, 2-5 maggio

www.snoitalia.it

Congresso Scientifico Annuale AISM e la sua Fondazione (FISM)

Roma, 28-30 maggio

www.aism.it

10° Giornata Mondiale della Sclerosi Multipla

Roma, 30 maggio

Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC) America's Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS) 31st Annual Meeting

Nashville, 30 maggio - 6 giugno

www.ms-care.org

Rehabilitation in Multiple Sclerosis (RIMS) 22th Annual Conference

Amsterdam, 31 maggio-2 giugno

www.eurims.org

Società Italiana Urodinamica (SIUD) 42° Congresso Nazionale 16° Congresso Nazionale fisioterapisti, infermieri, ostetriche (SIUD FIO)

Napoli, 7-9 giugno

www.siud.it

European Academy of Neurology (EAN) 4° Congresso

Lisbona, 16-19 giugno

<https://www.ean.org>

International Society of Physical and Rehabilitation Medicine (ISPRM)

12th World Congress

Parigi, 8-12 luglio

www.isprm.org

XXIII World Congress of Neurology

Kyoto, 16-21 settembre

<http://lp.www2.kenes.com/wcn2017/>

European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) with ACTRIMS e LACTRIMS 34th Annual Congress

Berlino, 10-12 ottobre

www.ectrims.eu

American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation (AAPM&R) Annual Assembly

Orlando FL, 25-28 ottobre

www.aapmr.org

Società Italiana Neurologia (SIN) XLIX Congresso Nazionale

Roma, 27-30 ottobre

www.neuro.it

Società Infermieri Sclerosi Multipla (SISM) Giornata Nazionale

Roma, 28 ottobre (da confermare)

www.aism.it/sism

Società Italiana Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER) 46° Congresso Nazionale

Sede e data da definire

www.simfer.it

Corsi AISM 2018

Genova, 16-17 marzo e Padova, 23-24 marzo

Recenti acquisizioni nella sclerosi multipla

ECM per: medici (fisiatri, neurologi, foniatri), fisioterapisti, logopedisti, terapisti occupazionali, psicologi, infermieri

Genova, 22-23 settembre

La riabilitazione cognitiva ed in dual-task nella SM

ECM per: medici (fisiatri, neurologi), fisioterapisti, terapisti occupazionali, logopedisti, psicologi

Genova, 23-24 novembre

La gestione delle cadute nella sclerosi multipla

ECM per: medici (fisiatri), fisioterapisti, terapisti occupazionali

Roma, data da definire

Corso intensivo sulla SM per infermieri

ECM per: infermieri e infermieri pediatrici

Le parole come fili: la cartella narrativa telaio di storie

L'importanza di conoscere la persona che 'sta dietro' al paziente

a cura di Elena Boccerani



© AISM

La cartella narrativa è un foglio di diario elettronico che si affianca alla cartella clinica tradizionale e raccoglie i racconti del paziente e dei suoi familiari. È suddivisa in tre macroaree: storia personale (eventi di vita salienti, situazione familiare, informazioni lavorative, rapporti sociali), caratteristiche di personalità (aspetti del carattere, abitudini, interessi), rapporto con gli operatori (relazione tra il paziente e i familiari e i singoli componenti dell'équipe).

La cartella narrativa in uso nel Centro SM di Gallarate coinvolge tutti i membri dell'équipe che si occupa della presa in carico e può essere consultata e compilata da tutti gli operatori. «La compilazione – spiega Lorena Pippolo, psicologa psicoterapeuta del Centro – avviene solo quando emergono elementi salienti, come per un diario. La consultazione può aiutare a capire i bisogni del singolo, le sue peculiarità, la storia e il contesto. Tutti gli operatori dell'équipe dovrebbero utilizzarla: l'uso condiviso garantisce una pluralità di punti di vista che compongono una visione d'insieme, una conoscenza

del paziente più ricca, profonda e sfaccettata. Ogni malato in momenti diversi può comunicare o manifestare aspetti differenti di sé e della propria vita. Può identificare un interlocutore preferenziale o differenziare le comunicazioni, talvolta i contenuti delle comunicazioni possono essere addirittura contraddittori in funzione dell'operatore». Conoscere meglio la persona che 'sta dietro' al paziente aiuta a personalizzare la presa in carico e conduce a una globale umanizzazione del rapporto di cura. «I pazienti – racconta Silvana Baldini, neurologa del Centro SM di Gallarate – rimangono colpiti quando si

accorgono che si coglie un particolare personale o si ricorda qualcosa della loro storia. Conoscere il mondo valoriale del paziente e avere un'idea della sua storia permette di scegliere meglio la terapia e serve a decodificare i sintomi, a prendere le persone “dal verso giusto”, a interloquire in modo più efficace e meno autoritario».

Due casi esemplificativi[1]

Elena ha 55 anni: fragile e dipendente, ha paura di tutto. Per timore di sbagliare ricontrolla ogni cosa, pretende una costante supervisione e non vuole assumersi responsabilità. Ha perso più

Su SMÉquipe 2/2015 abbiamo raccontato l'avvio del progetto cartella narrativa nel Centro Studi Sclerosi Multipla dell'Ospedale Sant'Antonio Abate di Gallarate. A distanza di due anni, in occasione del convegno di aggiornamento organizzato dal Centro a ottobre 2017, siamo tornati a parlare con gli autori e gli operatori coinvolti nel progetto.

Favorire l'introduzione diffusa di un approccio narrativo alla cura della SM

© AISM

Roberto Gelmi, direzione medica presidio ospedaliero di Gallarate

Il ruolo sempre più centrale del paziente e della sua soggettività nel processo di cura ospedaliero, sta dando vita a pratiche di intervento incentrate sulla narrazione. Sappiamo che la terapia è cosa ben piccola rispetto alla cura. Il terapeuta è ben più piccolo del curante. Il medico di solito ha interesse anamnestico di causa-effetto diretto, non gli interessa conoscere la storia del paziente. L'orientamento di oggi (anche su continue sollecitazioni istituzionali) è quello di 'prenderci cura' mettendosi in relazione col paziente e non solo quello di 'curare' con visione professionale clinico-tecnica.

Il primo incontro tra persona malata e professionista sanitario inizia da un racconto. Da questo il professionista effettua un'interpretazione per ricavare informazioni significative a stabilire un quadro clinico o assistenziale. All'interno delle pratiche narrative è però necessario fare alcune distinzioni. La prima riguarda le due attività principali del narrare: raccontare di sé (racconto autobiografico) e raccontare di altri diversi da sé (racconto non riflessivo). Mentre il racconto autobiografico, analizzando la storia di vita del paziente, può essere utilizzato per decidere il percorso di cura, il racconto fatto dal paziente su altri individui può essere utilizzato per l'analisi della cultura della vita del paziente, portando miglioramenti all'organizzazione di reparto e di ospedale. La narrazione, in entrambi i casi, influenza positivamente la strutturazione dell'identità del paziente.

La costruzione autobiografica è una pratica comune e non è legata a una particolare età, status sociale, educazione o malattia. Negli eventi raccontati il paziente incentra significato a ciò che è più importante nella sua vita e, soprattutto in casi di patologie serie e croniche, attraverso il racconto può dare un senso alla propria storia e attribuire un senso diverso agli eventi, programmando un nuovo comportamento per il futuro. La malattia cronica ha implicazioni psicologiche pesanti: può mettere in discussione il senso che la persona sofferente dà alla vita. Per una persona che si consideri 'ammalata per sempre' può essere difficile pensare di realizzare i sogni e le attese della vita (la malattia cronica rischia di non essere accettata). In una situazione simile la narrazione e la comunicazione diventano lo strumento per aiutare il paziente. Il racconto di sé in presenza di un medico o di un personale sanitario istruito e preparato ad hoc, offre l'opportunità al paziente di riflettere sugli eventi, di interpretarli e di ricollegarli dando loro un senso nuovo.

Siamo in una cultura che ha realizzato il dominio del presente, un presente 'sfuggente'. Si rende più che mai necessario che luoghi e professioni siano sollecitati a dotarsi di riferimenti concettuali, strumentazioni e dispositivi per sostenere e sviluppare produzioni autobiografiche e narrative all'interno dei processi formativi e successivamente nei percorsi di cura. Di fatto l'apprendimento di tali competenze non è ancora presente in maniera sistematica nei percorsi formativi. Un medico deve saper poter attingere risorse in tutti i campi, ricorrendo anche a figure professionali diverse (antropologo, sociologo, eticista) per trovare risposte di 'ampio respiro'. L'obiettivo dell'approccio narrativo è portare il paziente a una migliore consapevolezza di sé e della sua malattia, a comprendere il percorso di cura e a partecipare attivamente.

La riforma della medicina presuppone una riflessione sui fondamenti antropologici: la reintroduzione del soggetto nella cura. Occorre un progetto che fornisca informazioni e materiali e che accresca una cultura dell'autobiografia e del pensiero narrativo all'interno dei contesti della formazione. Questa nuova cultura troverà fertile terreno nel mondo lavorativo sanitario, attraverso capacità di ascolto, capacità di osservare e attitudine a capire la rappresentazione della malattia, con rispetto verso l'autonomia dello stesso paziente e dei suoi valori. La speranza è di contribuire alla formazione di professionalità oggi richieste nel settore sanitario.



volte il lavoro e ha problemi con il marito e i figli. Si è ammalata a 40 anni e suo padre pretendeva che restasse all'oscuro della diagnosi.

Più spaventata dagli effetti collaterali dei farmaci che dalla SM, ha temporeg-

giato a lungo prima di iniziare le cure, annunciando a tutti che non sarebbe più stata in grado di fare nulla.

Vive il cambio di farmaci con angoscia e a ogni visita vuole risapere tutto della terapia che assume da anni. Per togliere

un molare ha prenotato tre volte dal dentista e non si è mai presentata. Medici e infermieri lo sanno e cercano di non perdere la pazienza davanti alle sue estenuanti domande.

Personalizzare la cura per questa pa-



Personalizzare la cura per un paziente significa conoscere la sua modalità di interazione e farsi carico della sua fragilità psichica

ziente significa conoscere la sua modalità di interazione e farsi carico della sua fragilità psichica.

Antonella ha 40 anni e dopo il matrimonio le è stata diagnosticata una forma di SM molto aggressiva. Durante i ricoveri era accudita dal marito che si dimostrava affezionato, salvo lasciarla e poi morire in un incidente stradale. Antonella va a vivere da sola e inizia una nuova relazione. Programmano una gravidanza, tutto va bene e nasce una bambina. I problemi comportamentali del compagno iniziano allora: fa discorsi bizzarri, sembra immerso nei suoi pensieri e non in contatto con il reale. Poi si verifica un episodio di impulsività verso la bimba. In concomitanza la malattia di lei, dopo un periodo di quiescenza, riprende a manifestarsi. Gli affari dell'uomo vanno male e i disturbi rendono necessario il ricovero in reparto psichiatrico. Allora Antonella apprende che era già stato a lungo in carico al CPS per una psicosi cronica, aveva interrotto le terapie prima di conoscerla e vi era ricaduto: ora concentrava su di lei il suo nucleo persecutorio e la accusava di essere colpevole della sua rovina economica.

La situazione di Antonella è andata di pari passo con la vicenda: durante il fidanzamento e la gravidanza non c'erano stati eventi clinici significativi, ma appena la situazione è cambiata le ricadute

sono ricominciate, due RM sono risultate attive e si sono resi necessari vari boli cortisonici. Immersa in una situazione critica Antonella cerca di 'tenere', si ha l'impressione che il numero e la qualità delle ricadute siano in delicato equilibrio: le ultime riacutizzazioni sono state subcliniche e/o sensitive ma lei minimizza i sintomi per non impressionare la figlia e non riferisce tutto. In un paio di occasioni i disturbi sono stati funzionali. La tensione e le pressioni a cui è sottoposta vanno in parallelo con l'andamento della malattia; il contesto non può essere ignorato per valutare le necessità (aspetti funzionali in concomitanza di picchi di tensione, sottovalutazioni dei disturbi a causa della bimba), le modalità con cui rivolgersi (es. non spazientendosi per comparse senza appuntamento), l'attenzione con cui effettuare l'esame obiettivo viste le reticenze e la tendenza a scotomizzare i sintomi; le priorità cui dare rilievo; i sostegni psicologici e sociali da fornire.

L'impegno in termini di risorse e il 'peso emotivo'

Dopo aver visto come viene costruita la cartella e i risvolti sulla presa in carico ne vediamo i 'costi' in termini di risorse monetarie, formazione e monte ore. A illustrare tali aspetti è Mauro Zaffaroni, direttore FF U.O.C. Centro SM Gallarate: «I costi diretti sono praticamente nulli.

Come si raccolgono i dati 'sensibili'?

La cartella narrativa è un'integrazione di quella tradizionale ed è sottoposta agli stessi vincoli legali. L'operatore deve coniugare la dimensione soggettiva con quella oggettiva, l'attività di raccolta dovrà innestarsi nelle conoscenze scientifiche per migliorare la cura e il percorso terapeutico. Le informazioni rientrano nei dati sanitari poiché comprendono informazioni idonee a svelare lo stato di salute e devono essere trattate, con il consenso dell'interessato, con le precauzioni previste dal Codice della privacy.

Come si gestisce la compilazione della cartella?

La compilazione e la loro conservazione spetterebbe al primario, al direttore della clinica universitaria o medico operante presso case di cure private ma è implicito che materialmente venga svolta da collaboratori medici, personale infermieristico. Gli operatori che compilano la cartella sono tanti e questo mette in luce la necessità di un forte coordinamento: oltre a un 'registro linguistico' uniforme, il responsabile dovrà accertarsi che tutti abbiano chiare le norme penali e civili che regolano la materia.

Come si garantisce la riservatezza?

La struttura sanitaria ha l'obbligo di custodire la cartella per un tempo illimitato, poiché è un atto ufficiale indispensabile a garantire la certezza di dati e informazioni cliniche, inoltre costituisce una banca dati per indagini scientifiche. Una volta chiusa dovrà essere archiviata e la struttura dovrà adottare tutte le misure volte alla custodia e inviolabilità, anche dal punto di vista informatico.

**Avvocato Antonino Menne,
Milano**

Certamente una formazione specifica degli operatori sulle tecniche di ascolto e di condivisione delle esperienze sarebbe molto utile e auspicabile. Ciò comporta dei costi, che rientrerebbero nell'aggiornamento obbligatorio di medici, psicologi e infermieri. In termini di tempo i costi sono poco quantificabili ma gestibili in autonomia. Pochi appunti raccolti a penna possono essere trascritti in un secondo tempo ed espansi, se necessario, nella cartella narrativa».

L'utilizzo 'anche' di una cartella narrativa non rischia di gravare i professionisti?

Il tempo è sicuramente uno dei beni più preziosi e difficilmente negoziabili nel nostro lavoro e le dotazioni di personale sono uno dei cronici problemi della Sanità, ma 'l'investimento' è sicuramente remunerativo in termini di migliore conoscenza del paziente e di migliore gestione clinica.

Quali benefici avete riscontrato?

Abbiamo notato un miglior rapporto e un'alleanza più stretta tra operatori e paziente che si sente gratificato da una presa in carico più personalizzata e attenta. Durante la visita ambulatoriale, dimostrare di ricordarci anche dei problemi di lavoro, famiglia, partner è molto gratificante per il paziente. Allora l'alleanza terapeutica potrà rafforzarsi e nel lungo termine tradursi anche in me-

no ricorsi al PS, a consulti telefonici e a visite non programmate.

Tre motivi per consigliare ad altri responsabili di Centri SM l'uso della cartella narrativa.

La condivisione con i colleghi dell'équipe delle informazioni emerse dai colloqui con i pazienti, altrimenti andate perse. La razionale organizzazione in un formato sistematizzato che ne facilita il recupero. Infine, il forte stimolo a impegnarsi nell'ascolto del paziente.

«Nelle professioni di cura l'aspetto relazionale, il 'peso emotivo', agisce sempre sul processo. Che lo voglia o no, il personale sanitario si confronta con le storie dei pazienti ed esse producono le loro conseguenze. L'unica scelta a disposizione è fare finta che gli aspetti personali ed emotivi non esistano oppure accoglierli e utilizzarli per svolgere meglio il proprio lavoro». Mauro Doglio è un formatore dell'Istituto Change di Torino e racconta l'importanza e la complessità della capacità di ascolto da parte dell'équipe. «Si tratta di ascoltare in modo attivo le storie e di farle diventare parte del processo di cura. Questa competenza credo sia un elemento basilare e fondamentale dell'intervento sanitario. Se le storie sono condivise dall'équipe l'efficacia dell'intervento aumenta. Chiunque svolga una professione di cura non

dovrebbe mai essere solo. Che sia un medico, un infermiere o un altro operatore dovrebbe sempre avere colleghi con cui consultarsi. Il confronto è fondamentale, ma anche molto difficile. Strumenti come la cartella narrativa permettono di condividere informazioni che possono comprendere anche i vissuti emotivi degli operatori rispetto al paziente». La formazione svolge un ruolo importante perché permette di essere attenti alla storia del paziente e di accoglierla con il giusto approccio. «Le competenze – spiega – sono importantissime sia per i medici in formazione sia per chi esercita da anni. Un professionista competente è capace di ascoltare in modo attivo, facendo domande, orientando l'interlocutore, aiutandolo a scegliere. La narrazione viene accolta ma anche 'gestita' aiutando il medico a costruire quell'alleanza terapeutica che è fondamento dell'intervento di cura. Un intervento esercitato con competenze comunicative e narrative alleggerisce il lavoro dei sanitari perché limita l'insorgere di situazioni conflittuali che, in gran parte, derivano dal fatto che il paziente non vede se stesso e la propria storia nel processo di cura»

La strada da percorrere, gli ostacoli da superare

«Perché l'approccio narrativo possa arricchire e integrare la Evidence Based

Esperienza di vita con la malattia

"La vita oltre la malattia" è un punto di svolta perché stanchi ed esasperati da lasciarsi sopraffare da quella compagna con cui si condivide l'esistenza. Avere la SM da 17 anni e mezzo, a partire dai 13 anni, significa essere cresciuta insieme a qualcosa che non avresti mai voluto. A un certo punto però ti rendi conto che non è un ospite che prima o poi ti saluta e se ne va, rimane a condividere con te spazi e necessità. Ho iniziato a risalire la china a 22 anni, alla mia seconda ricaduta. Ero talmente andata a fondo che era l'unica alternativa. Tante persone mi hanno teso la mano ma senza dubbio chi ha scatenato in me la voglia di andare oltre sono stati i miei cavalli, Nerone e Southern Comfort. Il mio percorso di presa di coscienza di limiti e risorse l'ho condiviso con l'équipe dell'ospedale di Gallarate e la prima cosa che mi chiedono quando mi vedono è come stanno i cavalli. Il benessere psicofisico è fondamentale per tenere a bada la SM e tutto ciò che può aiutare deve essere incentivato.

Cinzia Attinà

Medicine (EBM) nella realtà italiana è necessario un cambiamento culturale». Lorenza Pippolo, psicologa psicoterapeuta, invita a guardare oltre le difficoltà: «I problemi organizzativi, economici e burocratici sono solo epifenomeni. Il modello biomedico, pur portando enormi progressi, privilegia la ricerca di costanti e dati quantitativi e spesso trascura la storia di vita del paziente, i sentimenti, le aspettative, il contesto familiare, sociale, lavorativo e culturale». La cartella narrativa, quindi, come un vero e proprio strumento non solo clinico ma anche di cambiamento culturale. «Vorrebbe esprimere – dice la neurologa Silvana Baldini – una concezione più partecipata della medicina. Nel mondo medico permane una concezione prometeica di potenza che tende a voler decidere per il paziente. Se è vero che ognuno ha diritto alla sua storia non bisogna però pensare che sia sufficiente mettere al centro l'ascolto e l'empatia verso il paziente per essere usciti dal problema. Non funziona tutto magicamente, come per folgorazione e senza studiare». La cartella narrativa richiede una formazione per i membri dell'équipe affinché le certezze scientifiche procedano a pari dignità con altre competenze, appunto narrative, da acquisirsi. «Bisogna avere filtri professionali nell'ascolto – spiega Baldini – che permettono di selezionare e riordinare il materiale, interpretare la storia del pa-

ziente, leggere le comunicazioni non verbali, porre domande 'aperte'».

Le difficoltà all'adozione della medicina narrativa non solo 'esterne', di tipo culturale o economico, ma si trovano anche all'interno. «L'esperienza – racconta Baldini – ci ha mostrato che resistenze sorgono anche in équipe ben amalgamate. Le più abituali riguardano il tempo necessario, ma possono sorgere problemi di altro genere: passare dall'ascolto a una forma scritta è difficile e può esserci timore di incappare in errori ortografici, oppure ci potrebbe essere qualcuno dell'équipe che non gradisce essere letto. Può subentrare il timore di perdere la titolarità della comunicazione ricevuta dal paziente. Infine ci può essere un effetto di trascinamento della modalità scientifica: nei trials clinici randomizzati la supremazia è assegnata a ciò che rende omogenei e ciò può indurre a ignorare 'quel che differenzia'». Le questioni che la medicina narrativa porta con sé sono molte ed è necessario un cambiamento condiviso per accogliere le potenzialità e gli sviluppi

che questo percorso può portare. Uno dei temi di riflessione più complessi è l'incrocio tra etica e medicina narrativa. «È una questione seria – dice Mario Piccozzi – non si tratta di raccontare storie, ma di avere a fondamento di tutto il fatto che io sono la storia che racconto e in quella storia mi identifico. La conseguenza è che di fronte a una domanda se utilizzare oppure no un certo trattamento in una persona con una neurodegenerazione grave, per rispondere bisognerebbe sempre avere ascoltato a lungo la storia di quella persona. Solo così si capisce se la scelta che si propone è coerente con l'identità vissuta da quella persona. Quello che conta è che il medico faccia cogliere alla persona che l'ultima parola è la sua, anche se decidesse di non decidere. Da sempre la medicina tradizionale è attenta alle persone e solo una relazione medico-paziente-famiglia consente di arrivare a una buona decisione. Personalizzare vuol dire mettere al centro una relazione multipla, dove ciascuno prende sul serio e dà valore alla libertà dell'altro». **É**

Bibliografia

1. I racconti, ispirati a casi reali, sono rielaborati a tutela della privacy.

Medicina di genere e SM: nuove vie da esplorare



©AISM

«La Medicina di genere è una storia recente, un approccio innovativo mirato a studiare l'impatto del sesso inteso come componente biologica e del genere come componente sociale sulla fisiologia, sulla fisiopatologia e sulla gestione clinica di tutte le malattie per giungere a decisioni terapeutiche basate sull'evidenza sia nell'uomo che nella donna. Negli ultimi anni si sta poi sviluppando una branca ulteriore, la farmacologica di genere, che definisce sicurezza ed efficacia dei farmaci in funzione del genere». Lo afferma la dottoressa Maria Antonietta Volontè, neurologo presso l'Ospedale San Raffaele di Milano, membro dell'Interfaculty Center for Gender Studies dell'Università Vita e Salute del San Raffaele di Milano e docente nel corso istituito di recente presso questa Università e intitolato: 'Studi e questioni di genere: lo stato della ricerca'. La dottoressa Volontè ci fa da guida in un percorso che, partendo da una visione complessiva e storica della medicina di genere, arriva all'attuale definizione che ne ha dato il

Ministero per la Salute in Italia per focalizzarsi sull'impatto di questo approccio nel migliorare la comprensione e il trattamento di malattie neurodegenerative come il Morbo di Parkinson e la SM[1].

Gli inizi e i perché della 'gender medicine'

Il primo articolo sull'argomento è del 1991, e si intitola 'Yentl Syndrome'[2]. Yentl era il titolo di un film diretto qualche anno prima da Barbara Streisand nel 1983, tratto dal racconto 'Yentl, the Yeshiva boy', dello scrittore polacco Isaac Singer. È la storia di una ragazza ebrea che vive in Polonia all'inizio del '900. Innamorata dei testi sacri, grazie al padre rabbino, alla sua morte si 'trasforma' in un ragazzo, radendosi i capelli e iniziando a vestirsi da uomo, per entrare in una scuola religiosa. Yentl, studiando, attraverso complesse vicende amorose fino a quando decide di emigrare negli Stati Uniti per riuscire finalmente ad essere se stessa e a vivere la propria vita alla luce del sole. L'autrice di questo editoriale, di-

di Giuseppe Gazzola

venuto famoso, era una cardiologa, Direttrice del Nazionale Institute of Health, e cercava di spiegarsi come mai, nel 1991, per le donne che accedevano ai reparti di urgenza con problemi acuti e persino con un infarto, fosse più difficile il riconoscimento della corretta sintomatologia. Secondo l'autrice, insomma, le donne accedevano meno degli uomini a cure e accertamenti e avevano una mortalità più alta a seguito di problemi cardiaci. Il motivo? Soprattutto nelle donne giovani, in età precedente alla menopausa, l'infarto si manifesta in modo diverso, con sintomi differenti rispetto ai maschi e la ricerca sugli infarti ha sempre studiato gli uomini più delle donne. Fu quello il primo passo che aprì nella ricerca la necessità di non trascurare le differenze di genere per comprendere la fisiopatologia delle malattie, la sicurezza e l'efficacia delle cure. Oggi sappiamo, dalle ricerche epidemiologiche, che diverse patologie hanno un maggiore impatto sul genere femminile, mentre altre sono più frequenti nel genere maschile. Per restare ai casi più noti, l'infarto al miocardio colpisce 5 uomini e 1 sola donna, mentre nelle malattie coronariche il rapporto tra uomini e donne colpite è di 3 a 1, mentre il Parkinson colpisce il doppio degli uomini rispetto alle donne. Viceversa, nell'ansia e nella depressione il rapporto è di 2 donne colpite per ogni uomo che ne soffre; nell'Alzheimer si sale addirittura a un rapporto di 6

A livello sociale, le donne hanno una minore disponibilità di tempo, perché magari fanno un doppio lavoro ed è molto più complesso per loro lasciare la cura di figli e famiglia per il tempo necessario

a 1 tra donne e uomini e nelle malattie infiammatorie a un rapporto di 5 donne per ogni singolo uomo che ne soffre.

Ricerca scientifica e genere

Come è noto, la ricerca scientifica si svolge in diverse fasi: parte dal livello di base, effettuato in laboratorio, per individuare nuove molecole come potenziali trattamenti; poi viene svolta la fase pre-clinica su modelli animali della patologia in studio e si arriva alla fase clinica, a sua volta suddivisa in tre fasi. Nella prima fase della ricerca clinica si studiano pochi soggetti sani per verificare la farmacocinetica del trattamento in studio e individuare le modalità con cui la molecola viene assorbita, entra in circolo e per quanto tempo produce il proprio effetto, verificandone la sicurezza e gli effetti collaterali. Poi, se si hanno esiti positivi, si passa alla fase 2, che studia il potenziale trattamento su un numero ridotto di soggetti che hanno quella certa patologia (100-200, di solito), fino alla fase 3 svolta su numeri ampi, fino a 3.000 soggetti. Anche nella ricerca, fino agli inizi degli anni '90 le donne erano sostanzialmente escluse dalle sperimentazioni. Solamente nel 1993 la FDA- Food and Drug Administration, l'ente del governo USA che regola l'introduzione in commercio dei prodotti alimentari e farmaceutici, emanò nel prime Linee Guida per lo studio e la valutazione delle differenze di genere nella sperimentazione

dei farmaci', indirizzando i ricercatori verso la necessità di avere sottogruppi maschili e femminili già nella fase pre-clinica delle ricerche. Ancora oggi, tuttavia, la percentuale di donne inserite nelle fasi cliniche 2 e 3 raramente supera il 30% ed è quasi pari a zero negli studi di fase 1.

Perché è più difficile arruolare donne rispetto agli uomini?

Le donne sono poco presenti nelle sperimentazioni cliniche per molti motivi anche comprensibili. Per esempio non è etico rischiare di esporre a trattamenti potenzialmente dannosi una donna che può restare incinta. Allo stesso modo, le differenti fasi del ciclo ormonale femminile e l'utilizzo di trattamenti contraccettivi producono di fatto una forte amplificazione della variabilità dei risultati, con rischio di confondimento per l'attendibilità dei risultati e delle conclusioni. Inoltre, a livello sociale, le donne hanno una minore disponibilità di tempo, perché magari fanno un doppio lavoro ed è molto più complesso per loro lasciare la cura di figli e famiglia per il tempo necessario. Le stesse donne, dato che servono tante visite anche solo per essere selezionate per una ricerca, sono meno propense a farsi arruolare. Incidono anche i maggiori costi assicurativi o organizzativi a carico dello sponsor e, soprattutto in certi paesi del mondo, il minor reddito e le difficoltà a coprire le spese per andare al centro di ricerca.

La donna non è un 'uomo in miniatura'

La base per una medicina e una ricerca che consideri attentamente le differenze di genere è semplice: non è possibile pensare alla donna come a un 'uomo solo più leggera o più piccola. Ci sono, invece, consistenti differenze farmacocinetiche e farmaco dinamiche. Sulla farmacocinetica, ossia sulle modalità con cui il trattamento entra in circolo, resta attivo e produce i propri effetti, incidono certamente le differenze di peso, l'entità e la distribuzione del pannicolo adiposo, il diverso volume plasmatico, la differente velocità in cui nelle donne si verifica lo svuotamento gastrico, la differente concentrazione delle proteine plasmatiche, la specifica funzionalità dei meccanismi di estrusione cellulare. Ma sono note, ormai, anche differenze farmacodinamiche tra i due generi, determinate dalla componente genetica, dalla complessità dello stato fisiologico legato alla vita riproduttiva della donna in relazione all'età e alle modificazioni/fluttuazioni ormonali, dall'utilizzo di estrogeni-progestinici.

Eventi avversi

Le donne sono doppiamente esposte agli eventi avversi dei trattamenti rispetto agli uomini: il 65% dei ricoveri dovuti a eventi avversi dovuti all'esposizione ai diversi farmaci. Si ritiene che una delle cause principali di questo esito sia legato al sovraddosaggio. Non perché le donne



© AISM

'esagerino' nell'assunzione dei trattamenti loro assegnati, quanto piuttosto perché la definizione degli effetti collaterali e dei dosaggi con il migliore equilibrio tra sicurezza ed efficacia viene ottenuta in studi realizzati prevalentemente su uomini, come dicevamo.

Il cambio di paradigma in Italia

Nel 2016, raccogliendo le indicazioni sempre più corpose che la ricerca presenta sull'impatto del diverso genere nell'epidemiologia, nella ricerca e nella risposta terapeutica, il Ministero della Salute ha indetto la Prima Giornata Nazionale della Salute della Donna, dove è stato presentato il quaderno 26 di AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco: 'Il genere come determinante di salute - Lo sviluppo della medicina di genere per garantire equità e appropriatezza della cura'.

«Il genere maschile - vi si legge - risulta ancora arruolato in percentuali maggiori nelle sperimentazioni cliniche dei farmaci, soprattutto in quelle iniziali. Possiamo aspirare a una parità di coinvolgimento fra uomini e donne nei protocolli di studio di fase 3. È fondamentale che i risultati dei trial siano veramente rappresentativi dell'universo di genere che nella pratica clinica reale utilizzerà il farmaco. Ci muoveremo in questa direzione a livello europeo nella valutazione dei dossier che accompagnano le domande di autorizzazione dei nuovi farmaci. Come

Agenzia, oltre ai dati OsMed - Osservatorio Nazionale sull'impiego dei farmaci - per genere, prevediamo di poter fare tesoro di quelli provenienti dai Registri di monitoraggio che, sul totale dei circa 815.000 pazienti inseriti, includono il 53% di donne[...]. Vorremmo rilanciare una linea specifica della ricerca indipendente AIFA completamente dedicata allo studio dei farmaci nel genere femminile, già a partire dal prossimo bando. Ci piacerebbe premiare i progetti avanzati dalle donne per le donne, a sostegno di una sperimentazione che includa nel modo adeguato e significativo questa popolazione speciale, che resta ancora sottorappresentata nella valutazione dei trattamenti farmacologici a essa destinati. Oltre alle prospettive di futuro che si è così aperto, vale la pena evidenziare la base di partenza, ossia la definizione di 'gender medicine' che trova rappresentazione nel documento ufficiale del Ministero per la Salute: «Questa innovativa branca della ricerca biomedica, relativamente inedita per l'Italia, rappresenta una nuova prospettiva per il futuro della salute. L'obiettivo è quello di giungere a garantire a ogni individuo, maschio o femmina, l'appropriatezza terapeutica». Si tratta, secondo lo stesso Quaderno, dell'avvio di un vero e proprio cambiamento culturale. Le raccomandazioni di AIFA, al riguardo, si muovono in tre direzioni. La prima riguarda la Conoscenza

delle differenze biologiche e culturali, finalizzata ad avere cure appropriate, maggiore efficacia terapeutica, minore tossicità, risparmio per il Servizio Sanitario Nazionale. La seconda linea è quella che connette la medicina di genere alla Medicina personalizzata, che significa sviluppare attività di prevenzione, individuando fattori di rischio genere-specifici in tutte le aree della medicina con percorsi di diagnosi e cura definiti e orientati al genere. Infine si raccomanda di valorizzare la dimensione di genere nella salute, che vuol dire favorire la «raccolta ed elaborazione dei flussi informativi per la formulazione dei budget sanitari e di strumenti di governo e programmazione sanitaria, la formazione del personale sanitario e la promozione di attività scientifiche e di ricerca».

Medicina di genere, risposta immunitaria e risposte autoimmuni

Un capitolo del citato Quaderno 26, in particolare, è dedicato alle malattie autoimmuni, tra cui è inseribile anche la sclerosi multipla. Vi si legge che «l'insieme dei meccanismi di difesa che ci proteggono dall'esposizione a sostanze estranee quali virus, batteri, parassiti, allergeni e tossine, rappresenta la risposta immunitaria. Le cellule del sistema immunitario di una donna si comportano tuttavia in modo diverso da quelle di un uomo. Infatti, in generale, le donne sono in grado di attivare risposte immunitarie

Ci piacerebbe premiare i progetti avanzati dalle donne per le donne, a sostegno di una sperimentazione che includa nel modo adeguato e significativo questa popolazione speciale

sia umorali (mediate da anticorpi) sia cellulari (mediate dai linfociti) più forti rispetto agli uomini. In particolare, nelle donne sono stati descritti una più efficace fagocitosi e presentazione antigenica, una più forte produzione di citochine in risposta alle infezioni, un più alto numero assoluto di linfociti T e più alti livelli di anticorpi circolanti sia a livello basale sia dopo stimolazione (es. in seguito a vaccinazione). La maggiore attivazione della risposta immunitaria può però costituire un'arma a doppio taglio, perché rende le donne più resistenti alle infezioni ma più suscettibili a malattie mediate dal sistema immunitario quali le malattie autoimmuni. Diversi fattori correlati al genere (fattori socioambientali) e al sesso (fattori biologici) interagiscono nello sviluppo della risposta immunitaria: gli ormoni sessuali, i fattori genetici (cromosoma X), le terapie estrogeniche, gli stili di vita, gli inquinanti ambientali»[3].

Medicina di genere e SM

Entriamo dunque nello specifico campo dell'impatto del diverso genere nell'eziopatologia e nella cura della sclerosi multipla. Se si entra nel sito di Pub Med www.ncbi.nlm.nih.gov, la principale biblioteca multimediale delle pubblicazioni scientifiche edite da riviste indicizzate, e si utilizza la chiave di lettura 'multiple sclerosis and gender medicine' si ottiene una lista di 393 item. Riportiamo breve-

mente quanto individuato da una review pubblicata nel 2017, a cura di Lisa C. Golden e Rhonda Voskuhl, ricercatrici presso il Dipartimento di Neurologia dell'Università di California[4]. Lo studio è stato finanziato dal National Institute of Health e dalla National MS Society degli Stati Uniti e offre una preziosa revisione alle conoscenze note in letteratura scientifica sul diverso impatto della sclerosi multipla nei due diversi sessi.

Le donne, ricordano le autrici, hanno rispetto agli uomini una maggiore suscettibilità per la sclerosi multipla: la prevalenza della sclerosi multipla è di 2:1 tra donne e uomini, e questa forbice è in crescita. Le donne sono anche più soggette degli uomini alle recidive. Questa differenza è confermata anche nei modelli animali di SM. I maschi, invece, denotano mediamente una più negativa progressione della malattia: nei maschi il tempo tra esordio di malattia e raggiungimento di una disabilità grave è ridotto rispetto a quanto accade nelle donne.

Anche l'atrofia cerebrale è più consistente negli uomini rispetto alle donne e i livelli cognitivi sono dunque maggiormente compromessi nel genere maschile. Tra i criteri di predittività di maggior rischio di sviluppare una forma progressiva, insieme all'età avanzata e alla presenza di un maggior numero di lesioni midollari viene oggi inserito anche il fatto di essere uomini piuttosto che donne.

Queste caratteristiche di genere tipiche della malattia, ricordano le autrici, sono influenzate rispettivamente dal sistema immunitario e dal sistema nervoso.

Particolarmente studiato, in letteratura, risulta essere il ruolo dei diversi ormoni sessuali. Molti studi ormai evidenziano come il testosterone, ormone steroideo del gruppo androgeno prodotto principalmente dalle cellule di Leydig situate nei testicoli e, in minima parte, dalle ovaie svolga una funzione immuno-soppressiva e dunque è ritenuto protettivo rispetto agli attacchi autoimmuni.

Molto studiato anche il ruolo svolto da estradiolo e progesterone, ormoni tipicamente femminili. L'inizio della pubertà è correlato a un aumento della malattia nelle donne, ma non negli uomini (Ramagopalan et al., 2009). Uno studio prodotto già 20 anni fa con risonanza magnetica di pazienti con forme recidivanti-remittenti ha rivelato un aumento del numero e del volume delle lesioni durante la settimana che ha preceduto il primo giorno del periodo mestruale (Pozzilli et al., 1999). Tuttavia, nessun aumento delle recidive cliniche è stato notato durante la menopausa o nei tempi del ciclo mestruale. Uno studio sugli effetti dei contraccettivi orali non ha mostrato alcuna relazione significativa sull'incidenza della malattia nelle donne (Hernan et al., 2000). Questi studi suggeriscono che i livelli fisiologici ciclici di estradiolo e

Dunque sarà sempre più importante curare che ogni ricerca di base e ogni ricerca clinica considerino entrambi i sessi e non si accontentino di svolgersi su un campione sostanzialmente maschile come è stato sino a pochi anni fa

progesterone hanno effetti non chiari sull'insorgenza della malattia e delle recidive nei pazienti con SM recidivante remittente. Viceversa diversi studi hanno dimostrato che estriolo, ormone prodotto durante il terzo trimestre di gravidanza (placenta fetale), coincide con un periodo in cui le ricadute si riducono fino al 70%. Anche altre malattie autoimmuni quali psoriasi e artrite reumatoide migliorano nel terzo trimestre di gravidanza. L'estriolo svolgerebbe una possibile azione di immunosoppressione sui linfociti Th1, bloccando in tal modo la possibile reazione di rigetto del feto. Infine, sono stati condotti studi approfonditi sul ruolo degli ormoni sessuali nella SM. Le differenze cromosomiche sessuali sono intrinsecamente legate alle differenze degli ormoni sessuali perché il genotipo XY è associato ai testicoli e il genotipo XX è associato alle ovaie. Nei modelli animali è stato dimostrato che un genotipo femminile XX svolge un ruolo maggiormente pro-infiammatorio rispetto a XY. Un effetto pro-infiammatorio di XX rispetto a XY è stato anche dimostrato in modelli sperimentali (Smith-Bouvier et al., 2008) e spontanei (Sasidhar et al., 2012) di un'altra malattia autoimmune, il lupus. Viceversa, i cromosomi sessuali maschili nei modelli animali sembrano svolgere un ruolo nel determinare un maggiore accumulo di disabilità.

Secondo le autrici della review, dunque, lo studio delle differenze sessuali nella neuro-degenerazione nel modello di SM «potrebbe rivelare nuovi obiettivi per un trattamento volto a fermare la progressione della disabilità nella SM. Questo è importante perché al momento non esistono trattamenti specifici in grado di intervenire sulle forme progressive bloccando la progressione della disabilità». In conclusione, le autrici affermano che «ci sono molti fattori che influenzano la suscettibilità e la progressione della malattia. Un fattore importante è l'essere femmina o maschio. Solo recentemente è stata valorizzata sia nella ricerca di base che in quella clinica l'importanza di studiare entrambi i sessi. In particolare, l'aumento della suscettibilità delle femmine rispetto ai maschi, ma anche l'aumento del tasso di progressione della disabilità dei maschi rispetto alle femmine, indicano la presenza di effetti di genere sui meccanismi della malattia. Pertanto, i trattamenti scoperti per un sesso possono comportarsi diversamente nell'altro

Sesso. Studiando dunque l'impatto che hanno su entrambi i sessi, possono essere sviluppati nuovi potenziali trattamenti che coinvolgono gli ormoni sessuali, in particolare l'estriolo e il testosterone. Infine, affrontare nella ricerca il tema delle differenze sessuali può rivelare le influenze dei geni dei cromosomi sessuali sulla malattia. Dunque sarà sempre più importante curare che ogni ricerca di base e ogni ricerca clinica considerino entrambi i sessi e non si accontentino di svolgersi su un campione sostanzialmente maschile come è stato sino a pochi anni fa. Ora, se gli esiti di una ricerca svolta prevalentemente su un campione di maschi verranno riscontrati nell'altro sesso, avranno comunque esteso il loro valore all'altra metà della popolazione. Se, viceversa, certi esiti evidenziati sui maschi non verranno trovati nell'altro sesso, allora i ricercatori avranno scoperto una differenza sessuale interessante che potrebbe potenzialmente portare a nuovi bersagli per trattamenti in grado di modificare l'andamento della malattia». **É**

Bibliografia

1. Il testo qui presentato riprende l'intervento della dottoressa Volontè al 9° Convegno Nazionale di Rete Psicologi AISM, Roma, 15 ottobre 2017, intitolato: "Medicina di genere e scelta farmacologica
2. Bernadine Healy, M.D. Yentl

Syndrome Editorial N Engl J Med 1991; 325:274-276 July 25, 1991
3. "Il genere come determinante di salute - Lo sviluppo della medicina di genere per garantire equità e appropriatezza della cura", Quaderno 26 AIFA, aprile 2016, pag.59

4. The importance of studying sex differences in disease: the example of multiple sclerosis". Golden LC, Voskhul R, Journal of Neurology Research, novembre 2016

Rete psicologi e SISM: si migliora insieme

Con un aggiornamento costante, proattività e l'aiuto della tecnologia di Giuseppe Gazzola



L'innovazione e la capacità di lavorare insieme sono il filo rosso dei meeting annuali della Società Infermieri Sclerosi Multipla e della Rete psicologi collegata ad AISM. Fare rete, infatti, è indispensabile per vincere la partita complessa della sclerosi multipla. Gli infermieri si sono confrontati su diversi temi emergenti, dall'intervento richiesto al ruolo dai nuovi Percorsi Diagnostico Terapeutici che regioni, ospedali e aziende sanitarie locali stanno adottando, alle modalità che li vedono protagonisti nella gestione dei nuovi farmaci. **Elena Cavone**, del Centro Sclerosi Multipla Ospedale San Raffaele di Milano, ha portato l'esperienza dei trial 'Opera 1', 'Opera 2', 'Oratorio' e, da poco, 'Casting', legati all'approvazione di ocrelizumab come nuovo trattamento per le forme recidivanti-remittenti e, per la prima volta, anche per le forme progressive di sclerosi multipla. «Seguire questi trial - ha detto - richiede all'infermiere un aggiornamento costante, un coinvolgimento e un contributo attivo. Quando si usano trattamenti con anticorpi monoclonali bisogna essere pronti, seguire da vicino l'andamento dell'infusione, riconoscere eventuali effetti collaterali e trattarli adeguatamente secondo il protocollo predisposto».

Pasquale Scognamiglio, Centro Sclerosi Multipla A.O Sant'Andrea Roma, ha

condiviso l'esperienza con i pazienti che segue presso il proprio Centro per una ricerca su daclizumab, un altro anticorpo monoclonale il cui uso è stato approvato di recente. Oltre alla competenza richiesta e acquisita su tutti gli aspetti di un trial clinico specifico, Scognamiglio ha confermato l'importanza del ruolo dell'infermiere per garantire l'aderenza dei pazienti al trattamento.

Al Convegno Psicologi, **Marco Bazzani**, ingegnere dell'Istituto Superiore Marco Boella, Torino, ha affrontato il tema dell'impatto dell'innovazione della tecnologia nella cura della salute: «oggi il sistema sanitario deve per forza introdurre maggiormente la tecnologia nella cura della salute, adottare nuove metodologie di supporto all'innovazione, coinvolgere in modo strutturato il paziente. È necessario un cambio di prospettiva, con una valorizzazione delle nuove tecnologie come strumento e non come fine».

Andrea Tacchino, ricercatore della Fondazione Italiana Sclerosi Multipla, è intervenuto sulle strategie di utilizzo di nuove tecnologie per la valutazione dei disturbi cognitivi nella SM: «grazie agli smartphone come diverse 'tecnologie trasportabili' (wearable), tutte non invasive e tutte con costi accessibili, continuano a nascere tantissime applicazioni che consentono a

ciascuno di noi di monitorare diversi aspetti del nostro stato di salute e stile di vita. Tramite un percorso specifico di ricerca, FISM ha messo a punto 'Cognitrack', una nuova app, ora piattaforma in fase di sviluppo, per la riabilitazione della memoria di lavoro».

Un'intera sessione è stata dedicata all'aggiornamento di progetti di ricerca che vedono coinvolti insieme gli psicologi della Rete, per esempio per la costruzione di un approccio di cure palliative per le persone con SM o un percorso di ricerca per validare per la prima volta in Italia l'efficacia della mindfulness sui sintomi di depressione delle persone con SM e dei loro caregiver. Nel segno dell'innovazione e della condivisione anche il progetto READY - Resilience for Every Day, proposto da **Ambra Giovannetti**, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C. Besta - Milano dottoranda FISM presso l'Università del Queensland, Australia: uno studio multicentrico vedrà coinvolti gli psicologi della 'Rete' per promuovere il benessere nelle persone con SM con un approccio basato sull'ACT (Acceptance and Commitment Therapy, in italiano 'Terapia di accettazione e di impegno nell'azione'), che mira a potenziare i fattori protettivi della resilienza, migliorando la flessibilità psicologica dei partecipanti. **é**

La Giornata Nazionale SISM è stata realizzata anche grazie al contributo di Roche.

Lavorare insieme per fare lavorare tutti



Il convegno organizzato da AISM pone l'attenzione sull'importanza di progetti lavorativi personalizzati per persone con disabilità
di Giuseppe Gazzola

Lo scorso 13 dicembre, a Roma, AISM ha incontrato i principali stakeholder ('portatori di interesse') coinvolti nella materia del lavoro per le persone con sclerosi multipla e con disabilità: rappresentanti del Governo, del Parlamento e delle Regioni, referenti di INPS, di Confindustria, dei sindacati, delle associazioni dei direttori del personale, del management e dei medici competenti si sono confrontati insieme nel corso della tavola rotonda intitolata 'Sclerosi multipla, disabilità e lavoro: l'impegno di tutti gli stakeholder per l'attuazione dell'Agenda della SM 2020'.

Il quadro di riferimento: immagini dal Barometro 2017 della SM

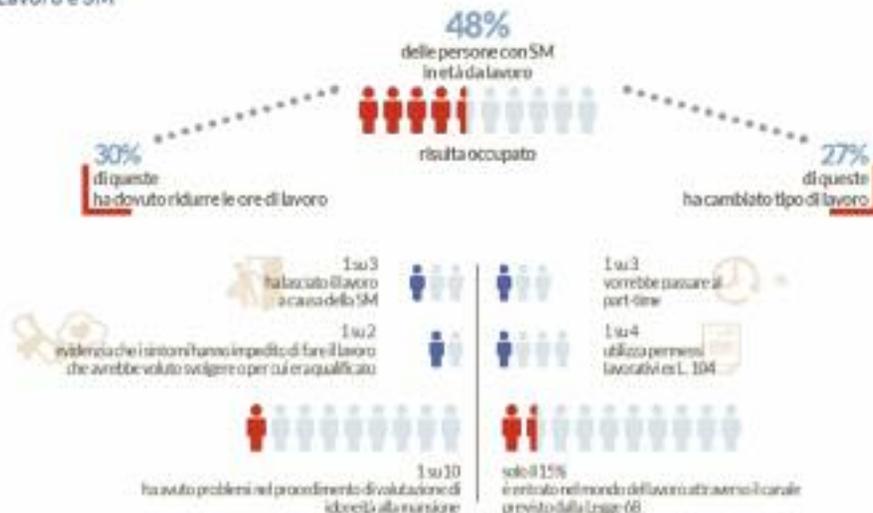
Per popolare di dati di realtà il quadro attuale della situazione della sclerosi multipla in Italia, come già lo scorso anno AISM ha pubblicato il 'Barometro 2017 della sclerosi multipla'. È suddiviso in 13 capitoli, che spaziano dall'epidemiologia della SM alla presa in carico, dalla situazione della rete dei Centri clinici SM all'accesso ai farmaci, dalla riabilitazione all'inserimento lavorativo. Ciascun capitolo si apre con uno sguardo

sulle politiche di scenario e poi, zoomando dal contesto complessivo, si mette a fuoco da vicino quanto è stato realizzato quest'anno per la sclerosi multipla e quali dovranno essere le prossime tappe, i traguardi da raggiungere l'anno prossimo nei vari ambiti individuati come prioritari. Complessivamente, nell'ambito del lavoro, emerge che il 48% delle persone con sclerosi multipla risulta occupata. Di costoro il 30% ha dovuto ridurre le ore di lavoro e il 27% ha cambiato tipo di lavoro. Una persona su tre ha dovuto lasciare il lavoro a causa della SM. Una persona su tre vorrebbe passare al part-time, diritto oggi riconosciuto a tutte le persone con patologie croniche e ingravescenti dal Jobs Act[1]. Una norma cui AISM ha contribuito in maniera decisiva. Una norma che esiste e può essere usata sempre di più.

Per il 63% delle persone con SM il cambiamento ha significato una riduzione di reddito pari ad oltre il 30%. Il grado di disabilità influisce ancora molto sull'occupazione: all'aumentare del grado di disabilità diminuiscono le ore di lavoro. Il 32% delle persone con SM e con una disabilità diventata importante dichiara di aver ridotto

il lavoro in una media di 12 ore a settimana a causa della malattia. Le persone colpite dalle forme più gravi di SM hanno dovuto abbandonare il lavoro.

Altri segnali importanti da cogliere: una persona su due evidenzia sintomi che le hanno impedito di fare il lavoro che avrebbe voluto svolgere, per cui era qualificata; una persona su quattro utilizza i permessi della Legge 104/92, garantiti attraverso il riconoscimento del giusto livello di gravità dello stato di handicap. Tutti temi che chiamano in causa gli operatori socio-sanitari, in particolare i medici delle commissioni di invalidità e i medici competenti chiamati rispettivamente a una valutazione medico-legale sempre più attenta e adeguata, e a una valutazione dell'idoneità alla mansione che tenga conto delle specificità della SM. Nel quadro della personalizzazione dei percorsi individuali assume una crescente importanza l'istituto dell'accomodamento ragionevole, che può consentire a una persona con SM di restare in azienda, individuando soluzioni non sproporzionate che intervengano sull'ambiente, le relazioni e l'organizzazione del lavoro. A volte a una persona con SM basterebbe, per esempio, avere la postazione di lavoro vicino al bagno o potere fruire di alcuni momenti di pausa e riposo durante la giornata per essere in grado di continuare a svolgere la propria mansione senza doversi licenziare.



Fonte: Barometro 2017

Un'indagine AISM-CENSIS 2017, inoltre, ha messo in evidenza come il 19% delle persone con SM segnalino essere proprio la ricerca del lavoro la loro principale difficoltà. Per i giovani con SM la ricerca del lavoro giusto è la prima richiesta in assoluto: oggi ci sono terapie che controllano l'andamento di malattia e consentono di vivere una lunga vita autonoma, per questo una giovane persona con SM può seriamente aspirare a lavorare a lungo. A proposito di giovani con SM, l'indagine rivela che il 60% dei giovani con SM ha un lavoro; il 40% ritiene necessario accedere a forme di flessibilità lavorativa (dal part-time al lavoro agile ai permessi della Legge 104/92); il 22% teme che possano verificarsi ora o in futuro forme di mobbing o di discriminazione sul lavoro a causa della propria patologia.

Il ruolo delle commissioni INPS

In questo quadro complesso, in cui Istituzioni, aziende, sindacati hanno ciascuno un proprio compito da realizzare perché il diritto al lavoro delle persone con sclerosi multipla diventi reale, un ruolo importante è svolto anche dai neurologi, dalle commissioni medico-legali e dai medici competenti che intervengono in azienda per verificare l'idoneità alla mansione di ciascuno dei lavoratori dipendenti inseriti.

Dal 2013, le commissioni mediche locali

incaricate di accertare l'invalidità civile e la disabilità ai fini della Legge 68 (legge che detta norme per il diritto al lavoro dei disabili), e lo stato di handicap in base alla Legge 104, per quanto riguarda la sclerosi multipla hanno a disposizione un prezioso strumento, unico nel suo genere, scritto a quattro mani da INPS e da AISM: è la 'Comunicazione Tecnico Scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla'. Queste linee guida sanciscono un primo ufficiale riconoscimento alla malattia, che mai aveva avuto una sua 'tabellazione' ai fini medico legali, sottolineandone la complessità di valutazione e garantendo uno strumento utile per i valutatori e in qualche modo strumento di garanzia per le persone con SM.

Raffaele Migliorini, del coordinamento generale medico-legale INPS, all'incontro di Roma ha sottolineato proprio l'importanza di queste linee guida: «Quando INPS incontra altre associazioni di rappresentanza, tutte chiedono a INPS di poter utilizzare anche per la patologia di loro interesse 'la linea guida AISM'. In queste linee guida tecnico-scientifiche c'è infatti un aspetto fondamentale, ossia la descrizione dei sintomi legati alla patologia, una serie complessa di situazioni che alle commissioni sfuggiva totalmente. In particolare, ora i medici delle commissioni hanno potuto comprendere fino in fondo l'impatto della fatica e del dolore

neuropatico, sintomi magari invisibili nel momento della visita, ma che possono avere un forte effetto invalidante per una persona che debba assicurare una prestazione lavorativa continuativa. Allo stesso modo, le linee guida scritte con AISM offrono indicazioni precise sugli effetti collaterali delle diverse terapie che le persone seguono: considerarli compiutamente è servito moltissimo alle commissioni di valutazione. Per chi vive la patologia questi aspetti potrebbero sembrare magari scontati e totalmente noti; per noi medici legali, che non viviamo con la persona, questo apporto è fondamentale, ci aiuta a dare un giudizio che sia confacente al massimo alle esigenze della persona. E un giusto livello di invalidità consente alla persona di accedere a tutte le provvidenze e i supporti che la legge riconosce e, nel caso del lavoro (46% per chi, inoccupato, accede alle liste del collocamento mirato, 60% per chi, occupato, voglia passare a 'categoria protetta' nella stessa azienda), diventa uno strumento decisivo sia per l'inserimento che soprattutto per il mantenimento del posto di lavoro. Una volta di più, ci siamo resi conto che nessuno di noi professionisti socio-sanitari fa nulla da solo e che gli obiettivi per migliorare la qualità di vita delle persone con sclerosi multipla si raggiungono solo insieme». Il Barometro della Sclerosi Multipla 2017 fornisce, al riguardo, una controprova

Le Linee Guida INPS-AISM per la valutazione

La «Comunicazione tecnico scientifica per l'accertamento degli stati invalidanti correlati alla sclerosi multipla» descrive sinteticamente cosa è la sclerosi multipla, ne analizza i diversi tipi di decorso per specificarne poi alcune emergenze fondamentali, come le ricadute, i fattori prognostici, i sintomi. Questi ultimi vengono descritti singolarmente, tanto nel modo con cui si presentano, quanto nella prevalenza (quante persone con SM ne sono colpite) e nel tipo di impatto che producono sulla vita quotidiana. Si parla di fatica, disturbi motori, visivi, della coordinazione, urinari, fecali, cognitivi, della comunicazione, dolore neuropatico, disturbi sessuali, disturbi della deglutizione, respiratori, vascolari.

Viene anche fornita una descrizione dettagliata delle diverse terapie modificanti l'andamento di malattia e delle terapie sintomatiche: di ciascuna si specifica luogo e frequenza di somministrazione, effetti collaterali, frequenza dei controlli previsti, tutte informazioni utili per comprendere il loro impatto sulla vita quotidiana, sulla qualità di vita della persona e anche sull'attività lavorativa. Per approfondire da vicino la conoscenza della SM e le indicazioni di questa comunicazione si può scaricare il documento integrale dal sito www.aism.it.

numerica sull'efficacia dell'adozione delle linee guida INPS-AISM: dall'indagine AISM-CENSIS 2017 sulla condizione delle persone con disabilità, risulta che rispetto al totale dei rispondenti che hanno fatto richiesta di accertamento dell'invalidità e/o stato di handicap ottenendo il relativo giudizio, il 78% ritiene che la valutazione sia stata adeguata rispetto alla propria condizione. Solo una persona su dieci, viceversa, denuncia di avere avuto problemi con il procedimento di valutazione e di idoneità alla mansione. Il dato segna un interessante miglioramento rispetto alle evidenze presentate nel Barometro 2016, in cui 1 persona su 3 lamentava problemi nell'accertamento dell'invalidità.

Il ruolo del medico competente

In un'ottica di rete per garantire qualità di vita e opportuno inserimento lavorativo alle persone con SM un'altra figura sanitaria risulta importante: quella del medico competente, chiamato regolarmente ad accertare l'idoneità alla mansione dei singoli lavoratori inseriti in azienda. Su questo tema, è intervenuto al meeting multistakeholder del 13 dicembre il dottor **Andrea Magrini**, del consiglio direttivo

nazionale SIML, Società Italiana Medicina del Lavoro. Come Migliorini, anche Magrini si è soffermato sul valore di uno strumento costruito insieme dalla Società Italiana Medicina del Lavoro (SIML) e da AISM: «Le linee guida per i medici del lavoro/medici competenti, costruite in collaborazione con AISM, sono da quattro anni uno strumento prezioso per i medici chiamati a valutare in azienda l'idoneità alla mansione dei lavoratori: lo indirizzano nell'effettuare un equilibrato bilanciamento tra esigenze di salute ed esigenze della funzione svolta e nell'individuare gli aggiustamenti più efficaci che consentano alla persona di mantenere attivamente il posto di lavoro. Il medico competente ha un ruolo spesso sottovalutato. Nelle grandi aziende forse è più facile integrare sul posto di lavoro le persone con SM, ma siamo un paese di piccole e medie imprese, dove il medico competente spesso è solo ad affrontare le problematiche legate all'individuazione della mansione adeguata a persone con SM o con disabilità, che spesso avevano già una loro specifica professionalità in azienda e una storia professionale di lavoro quando poi hanno acquisito una disabilità

o hanno avuto la diagnosi di una malattia cronica come la SM: in questi casi, piuttosto frequenti, serve un grande sforzo per mantenere le persone al migliore livello che hanno ottenuto sino a quel momento. Il vero problema per queste persone sarebbe il 'non lavoro', il demansionamento, l'essere mantenute in azienda a fare poco o niente. Rendere equilibrato il bilancio tra salvaguardia della salute e mansioni lavorative è la grande missione del medico competente, chiamato a fare da collante tra le esigenze dell'azienda e le richieste dei singoli, anche quelle relative alla gestione dei sintomi invisibili e delle terapie. Tra l'altro una situazione come la sclerosi multipla non è mai statica, si modifica nel tempo, a volte ci sono ricadute e peggioramenti cui seguono reali miglioramenti: se queste persone vengono adeguatamente accompagnate e supportate possono restare a lungo al proprio posto di lavoro. Il medico competente deve dunque essere a disposizione, sui problemi di salute, come capillare sensore presente in tutte le aziende, nel costruire il migliore bilanciamento possibile tra salute e lavoro».

Bibliografia

1. decreto legislativo 15 giugno 2015, n. 81, articolo 8, comma terzo

La pubblicazione 'Idoneità alla mansione e sclerosi multipla - Orientamenti per i medici del lavoro-competenti' può essere scaricata dal sito www.aism.it. Il convegno è stato realizzato anche grazie al contributo di Novartis.

ECTRIMS + ACTRIMS

Tutte le novità della ricerca nel più importante appuntamento annuale sulla SM di Roberta Guglielmino



Si è svolta dal 25 al 28 ottobre a Parigi la settima Conferenza di unione tra ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), e ACTRIMS (Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis), la conferenza sulla SM americana: 10.000 tra i principali esperti di SM europei e americani - medici, scienziati, infermieri, pazienti - hanno discusso gli avanzamenti della ricerca sulla patologia, diagnosi e i trattamenti SM. Durante la Conferenza sono emerse novità dagli studi che stanno valutando l'efficacia di diversi trattamenti farmacologici per differenti forme di SM. Ve ne proponiamo una selezione.

Trattamenti per la SM Progressiva

Alte dosi di Biotina

Lo studio clinico randomizzato controllato con placebo MS-SPI di 12 mesi e la sua estensione hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di MD10003 (alte dosi di biotina) in persone con SM in progressione non clinicamente attiva. Nella fase di estensione open label di altri 12 mesi, tutti i partecipanti hanno ricevuto MD1003. Il farmaco è risultato ben tollerato. Inoltre sono risultate migliori le misure relative alla camminata e le misure relative alle valutazioni cliniche. I risultati hanno infatti dimostrato una riduzione della disabilità valutata tramite la scala clinica EDSS e la scala funzionale motoria Time 25 Foot Walk. Le misure di RM

hanno mostrato una riduzione nel volume totale cerebrale e nel volume di sostanza grigia. Gli effetti del farmaco misurati con le tecniche del Tasso di Trasferimento di Magnetizzazione (MTR) e di Imaging del Tensore di Diffusione (DTI) suggeriscono un possibile ruolo di MD1003 nella rimielinizzazione.

Siponimod

Lo studio di fase III EXPAND ha valutato gli effetti di 2mg al giorno di siponimod in persone con SM secondariamente progressiva (SMSP). I risultati mostrano che siponimod, un modulatore selettivo dei sottotipi 1 e 5 del recettore sfingosina 1-fosfato, ha significativamente ritardato la progressione della disabilità confermata nelle persone con SMSP. Siponimod ha ridotto significativamente l'attività di malattia valutata con RM e ha rallentato la perdita di volume del cervello già a 12 mesi con effetti sostenuti a 24 mesi. Gli effetti positivi osservati sulla perdita di volume cerebrale e sulla progressione di disabilità supportano un potenziale effetto neuroprotettivo di siponimod.

Natalizumab

Lo studio ASCEND ha valutato il natalizumab in persone con SM secondaria-

mente progressiva (SMSP). Mentre natalizumab non ha soddisfatto l'endpoint primario di riduzione della progressione della disabilità, i risultati hanno dimostrato che riduce notevolmente la disabilità dell'arto superiore.

Ibudilast

Sono stati presentati anche i risultati dello studio clinico di fase II, SPRINT-MS, che ha valutato la terapia orale con ibudilast in 25 persone con SM primariamente e secondariamente progressiva. I risultati hanno dimostrato che ibudilast è stato ben tollerato e ha rallentato notevolmente il tasso di atrofia cerebrale rispetto al placebo. Questi risultati di fase II supportano l'avviamento di studi clinici di ibudilast di fase III che sono necessari per arrivare all'approvazione del farmaco dalle agenzie regolatorie.

FARMACI per la SMRR

Ozanimod Versus Interferone B-1A

Lo studio clinico randomizzato in doppio cieco RADIANCE di 2 anni è il secondo di due studi clinici di fase III e ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'ozanimod rispetto all'interferone (IFN) β -1 in persone con sclerosi multipla recidivante remittente (SMRR). Ozanimod (RPC1063)

Per quanto riguarda i trattamenti nelle forme pediatrica di SM, ci sono pochi studi che indagano l'utilizzo di farmaci modificanti la malattia che sono approvati per la SM negli adulti

è un immunomodulatore orale che si prende una volta al giorno per il trattamento della SMRR e che colpisce in modo selettivo i recettori 1 e 5 della sfingosina 1-fosfato. Un totale di 1.313 persone con SMRR sono state randomizzate a ricevere 1 o 0,5 mg di ozanimod o 30 µg di IFN β-1 settimanale, con iniezione intramuscolo. Entrambe le dosi di ozanimod hanno dimostrato di essere più efficaci rispetto all'interferone β-1a sulle ricadute (tasso di ricaduta a due anni) e sugli endpoint di risonanza magnetica (cambiamenti delle lesioni T2 e T1) in 2 anni. Questi risultati, accompagnati dai risultati di sicurezza e tollerabilità, dimostrano che ozanimod ha la possibilità di diventare un'opzione terapeutica orale sicura ed efficace per le persone con SMRR.

Laquinimod

Lo studio randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, di fase III (CONCERTO) ha valutato l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del laquinimod rispetto al placebo in 2.199 persone con sclerosi multipla recidivante-remittente. Le persone sono state randomizzate a ricevere 0,6 mg o 1,2 mg di laquinimod o placebo una volta al giorno.

Lo studio CONCERTO non ha soddisfatto l'endpoint primario del tempo di raggiungimento di una disabilità confermata in 3 mesi (CDP- confirmed disabili-

ty progression), ma la dose di 0,6 mg di laquinimod ha dimostrato un effetto e significativo sulla riduzione della perdita di volume del cervello e sulle ricadute ed è stata generalmente ben tollerata nei pazienti con SMRR. In particolare Laquinimod 0,6 mg ha dimostrato una riduzione del 40% del cambiamento del volume del cervello a 15 mesi rispetto al placebo. Inoltre, il rischio di prima ricaduta è stato sensibilmente ridotto del 28% e la percentuale di tasso annualizzato di ricaduta è risultato ridotto del 25% rispetto al placebo. Il profilo di sicurezza clinica di laquinimod 0,6 mg, precedentemente studiato, è stato confermato in questo studio.

Opacinumab

Lo studio clinico SYNERGY di fase II ha valutato in persone con SM recidivante remittente l'efficacia rimielinizzante di opacinumab un anticorpo monoclonale che blocca -LINGO 1 che è un regolatore negativo specifico della mielinizzazione del sistema nervoso centrale e della rigenerazione assonale. Opacinumab è stato somministrato a diverse dosi in concomitanza con la terapia con IFN Beta 1 e sono stati analizzati con scala EDSS i miglioramenti di disabilità e con il test Time 25F Foot Walk, il 9-Hole Peg Test e il test PASAT i miglioramenti neurofisiologici e cognitivi a 72 settimane.

L'analisi post-hoc dei dati SYNERGY pre-

sentata a ECTRIMS ha indicato un aumento dell'effetto di opicinumab (quando usato contemporaneamente all'interferone) rispetto al placebo solo nelle persone con durata più breve della malattia e con minor perdita di volume cerebrale. I ricercatori hanno annunciato l'avvio di uno studio di controllo di fase II (AFFINITY) per studiare ulteriormente l'effetto di opicinumab in questi pazienti.

Trattamenti per la SM Pediatrica

Per quanto riguarda i trattamenti nelle forme pediatriche di SM, ci sono pochi studi che indagano l'utilizzo di farmaci modificanti la malattia che sono già approvati per la SM negli adulti.

Interferoni e glatiramer acetato sono considerati come scelte iniziali di trattamento nei bambini, poiché studi in aperto hanno dimostrato di essere sicuri, almeno a breve termine. Altri farmaci come il natalizumab, il fingolimod o il rituximab (prescritto off-label) sono possibili opzioni per forme pediatriche di SM molto attive, ma i dati disponibili sono molto limitati e provengono da studi retrospettivi, a eccezione del natalizumab. Alcuni studi clinici in corso stanno valutando l'uso di fingolimod, teriflunomide e dimetil fumarato che aiuteranno le future decisioni di trattamento, incluse le informazioni di sicurezza a breve termine. Lo studio clinico PARADIGMS di fase III multicentrico controllato, di due anni,

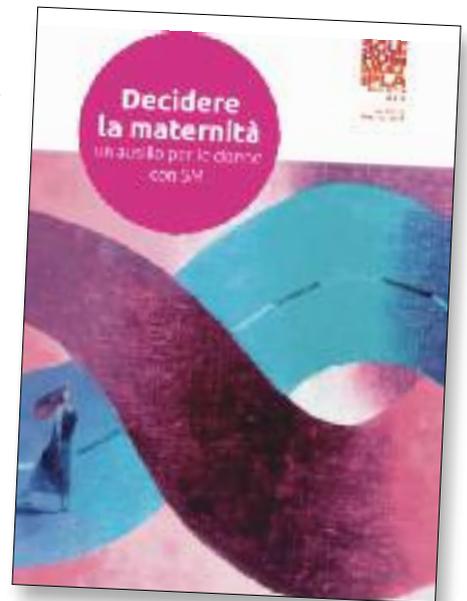
Gravidanza e SM: ultime evidenze dalla ricerca

Recente 'consensus' degli esperti italiani per il trattamento della SM in gravidanza
di Giuseppe Gazzola

che ha valutato il fingolimod in fase pediatrica, è il primo studio globale controllato sull'efficacia e la sicurezza di fingolimod in soggetti pediatrici con SM. Lo studio, seguito da una fase di estensione a 5 anni di fingolimod open-label in circa 190 ragazzi pediatrici con SMRR di età compresa tra 10 e 18 anni, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di fino a 0,5 mg al giorno di fingolimod rispetto a 30 µg di interferone (IFN) β-1a intramuscolare (IM). Lo studio ha soddisfatto l'endpoint primario dimostrando che fingolimod riduce le ricadute rispetto a IFN β-1a, in particolare l'85,7% dei pazienti del gruppo fingolimod è risultato libero da ricadute per il periodo intero dello studio rispetto al 38,8 % del gruppo IFN β-1a. Questa riduzione è stata anche confermata dalla riduzione significativa delle lesioni in T2 e in T1 analizzate con risonanza magnetica e del tasso di atrofia. Il profilo di sicurezza del fingolimod è risultato in linea con quanto osservato negli studi clinici con persone con sclerosi multipla adulte e nel complesso sono stati riscontrati maggiori eventi avversi nel gruppo dell'IFN β-1a. Questo studio ha dimostrato che fingolimod potrebbe essere utilizzato in una popolazione pediatrica con una breve durata di malattia e un'alta attività clinica e di RM. **é**

La ricerca scientifica dell'ultimo decennio sta portando a uno snodo fondamentale per i medici che seguono le persone con sclerosi multipla: oggi è decisivo che venga garantito a ogni donna con SM un 'counseling' esperto, una consulenza proattiva rispetto a ogni possibile progetto di gravidanza. Su questo tema nel mese di ottobre è stato pubblicato un articolo^[1], sulla rivista *Neurological Science*, che sintetizza il 'consenso' definito dagli esperti italiani, neurologi, ginecologi e psicologi, coinvolti nel trattamento della SM e della gravidanza.

La professoressa Maria Pia Amato, Università di Firenze, primo autore dello studio e coordinatore del percorso che ha portato alla pubblicazione, spiega in questo modo il percorso che ha portato alla pubblicazione: «A neurologi e ginecologi di diversi Centri italiani è stato proposto un questionario sull'andamento della pratica clinica nella 'real life'. Sono seguiti tre incontri nazionali per discutere i risultati dei questionari, cui hanno preso parte non solo i neurologi, ma anche gli psicologi e i ginecologi, che sono spesso coinvolti nel counseling ai pazienti rispetto a un progetto di genitorialità. Proprio questa multidisciplinarietà è uno degli aspetti interessanti di questo progetto: gli esperti che hanno dato vita a questo consensus indicano



chiaramente la necessità che per ogni donna con SM il counseling debba essere interdisciplinare. Infatti, nei PDTA, gli Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali per la sclerosi multipla in via di approvazione nelle diverse Regioni e nei territori, il percorso dedicato alla maternità delle donne con SM dovrebbe prevedere l'interazione tra il neurologo del Centro SM, il ginecologo esperto nel trattamento di questo tipo di gravidanze ed eventualmente lo psicologo. In generale, il consensus finale si è focalizzato sulle questioni della pianificazione, del counseling e sulle scelte terapeutiche che si effettuano prima, durante e dopo la gravidanza.

In sintesi, sia i medici che le persone so-



©AISM

no invitate con forza a pianificare attentamente un'eventuale gravidanza, in modo da garantire sia alla mamma che al bambino le minori condizioni possibili di rischio».

«Per questo – prosegue Maria Pia Amato - il neurologo dovrebbe affrontare sin dall'inizio in maniera proattiva il tema della gravidanza. Nel momento della diagnosi, che spesso coincide con l'inizio della terapia, la scelta effettuata dovrebbe sin da subito tenere conto di un eventuale progetto di gravidanza della persona o della coppia e condividere pienamente le informazioni sulla sicurezza delle diverse opzioni terapeutiche e sul rapporto rischio-beneficio di ciascuna opzione. Se emerge un desiderio di gravidanza a breve termine, va stabilito insieme un piano d'azione individualizzato su quello che si andrà a fare prima della gravidanza, durante il periodo di gravidanza e dopo il parto per il periodo di allattamento».

Oltre alla questione centrale della pianificazione, il 'consensus' invita a considerare in modo estensivo diversi aspetti: l'attività di malattia e il grado di disabilità

La questione centrale non è più se sia consigliabile avere figli, per una donna con SM, quanto il tipo di trattamento più adatto a ciascuna donna rispetto al progetto di maternità

della donna, quindi le sue caratteristiche cliniche, ma anche aspetti psico-sociali, l'eventuale presenza di problemi di tipo psichiatrico, come la depressione che è abbastanza frequente, o di eventuali problematiche cognitive, la fatica, la presenza di co-morbidità che possono essere importanti, e anche la situazione familiare e ambientale e dunque i supporti familiari e ambientali che la donna ha. «In generale sarebbe bene – afferma Amato al riguardo - che il neurologo avesse una finestra temporale di almeno 12 mesi di decorso, per avere una valutazione più precisa di quella che è l'attività di malattia e quindi di fare una scelta più informata e consapevole».

La questione centrale: quale trattamento per quale donna

Fino agli anni '90 tutti i neurologi e i ginecologi sconsigliavano fortemente la maternità alle donne con sclerosi multipla, ritenendo che incidesse in modo negativo sull'andamento di malattia. «Ma dal 1998 - ricorda la professoressa Amato - il paradigma è cambiato, dal momento che uno studio effettuato su 254 donne durante 269 gravidanze in 12 Paesi europei, ha dimostrato che la scelta di avere figli ha un impatto neutrale sull'andamento della malattia[2]. Dunque, la questione centrale non è più se sia consigliabile avere figli, per una donna con SM, quanto il tipo di trattamento

più adatto a ciascuna donna rispetto al progetto di maternità. Come è noto, gli studi registrativi non vengono effettuati su donne in gravidanza, a meno che qualcuna resti incinta in modo fortuito durante la ricerca. Dunque i farmaci in commercio, rispetto al rischio che possono portare in gravidanza, vengono classificati in base agli esiti che la ricerca ha fornito nelle fasi di studio sugli animali. Sino a poco tempo fa, per carenza di informazioni dell'effetto di un trattamento nella persona umana in gravidanza, o anche perché alcuni trattamenti avevano dato esiti di tossicità negli studi sui modelli animali, nessun farmaco era considerato sicuro rispetto alla gravidanza». Per ogni farmaco le autorità regolatorie indicano una classe di rischio in base agli studi effettuati sui modelli animali[3]: andando da una fascia A, totalmente sicura, a una fascia X, del tutto controindicata, il glatiramer acetato è inserito dalle autorità regolatorie in fascia B, cioè tra i farmaci che nei modelli animali non hanno evidenziato un rischio fetale; interferone era inserito in fascia C, perché aveva denotato un rischio abortivo sempre negli studi sugli animali; in fascia C sono stati inseriti anche i diversi anticorpi monoclonali, il fingolimod e il dimetil fumarato. In fascia D erano classificati aziatriopina e mitoxantrone; in fascia X, cioè nella fascia massima di rischio, la teriflunomide, risultata teratogena nel mo-

dello animale di SM. «Perciò – prosegue Maria Pia Amato – per tutti i farmaci si chiedeva sostanzialmente una contraccezione durante il periodo di trattamento, seguita poi da un periodo di wash out farmacologico prima di intraprendere una gravidanza. Una serie di ricerche ‘osservazionali’ effettuate nell’ultimo decennio, in particolare su glatiramer acetato, interferone e di recente su natalizumab stanno modificando questa prospettiva».

Natalizumab e gravidanza

Sono in fase di pubblicazione sulla rivista *Neurology* due recentissimi studi sulle donne esposte a natalizumab durante la gravidanza, confrontate con la storica ‘coorte’ delle donne esposte a interferone e glatiramer acetato. I risultati di queste ricerche sono stati anticipati all’ultimo CongressoECTRIMS e al Congresso annuale dell’American Academy of Neurology.

«Nella pratica clinica – ricorda Amato – tante donne con una malattia molto attiva vengono trattate con natalizumab. Con gli ultimi due studi del gruppo di studio italiano, i cui esiti sono stati, abbiamo analizzato da un lato il rischio fetale derivato dall’esposizione al natalizumab durante la gravidanza e dall’altra il rischio materno della sospensione del farmaco nelle gravidanze non esposte. La gravidanza esposta ha un tasso di

abortività del 18,5%: è più alto di quello riscontrato nelle donne esposte a interferone (8%) e glatiramer (6,5%), così come nelle donne non esposte a trattamenti (6,5%), ma rientra nel ‘perimetro’ di rischio di abortività spontanea stimato per la popolazione generale sulla base dei dati ISTAT, che va dal 4% al 22%. I bambini nascono un po’ più piccoli della media, ma si tratta di differenze che non impattano sulla salute del bambino. Non abbiamo riscontrato un rischio di malformazioni fetali superiore a quelle delle donne non esposte ad alcun farmaco o trattate con interferone come pure rispetto al rischio della popolazione generale nel nostro Paese.

Con un secondo studio sono state osservate le madri, distinguendo le donne che avevano cessato il trattamento prima dell’ultimo periodo mestruale da quelle che avevano assunto il farmaco fino a poco prima del concepimento. Il 36,7% delle donne che hanno sospeso il trattamento ha mostrato una consistente riattivazione della malattia durante la gravidanza, con ricadute anche severe recuperate solo parzialmente e il permanere di una disabilità residua. Queste ricadute iniziano nel primo trimestre e hanno un picco nel secondo trimestre; un altro picco si vede nel post-parto.

Un gruppo di ricercatori tedeschi[4] ha pubblicato una piccola casistica di 14 nati con gravidanze esposte a natalizu-

mab nel terzo trimestre, che hanno presentato problemi ematologici al bambino, come anemia o trombocitopenia: affrontati con una équipe preparata, sono stati risolti.

In conclusione, il neurologo e il ginecologo devono parlare con la donna, esporre i potenziali rischi della sospensione sia per il feto che per la donna stessa, per fare insieme un bilancio e una scelta consapevole. Sarebbe consigliabile continuare il trattamento con natalizumab fino al momento del concepimento e, in casi di particolare attività, anche durante la gravidanza, evitando se possibile l’esposizione nel corso dell’ultimo trimestre».

Glatiramer acetato: da quest’anno toltata la controindicazione

Nel 2017 le autorità regolatorie hanno ritirato la precedente controindicazione all’uso del glatiramer acetato (GA) durante la gravidanza, sia per la dose da 20 mg che per quella da 40 mg. In Italia la nuova indicazione riguarda solo la dose da 20 mg ed è stata data con pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale n°70-2017[5]. Questa novità vale solo per il farmaco cosiddetto ‘brand’, ossia Copaxone®, brevettato dopo gli studi registrati e prodotto da Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Per il farmaco generico prodotto sempre con glatiramer acetato e autorizzato dall’Agenzia regio-

L'esposizione della mamma a interferone era associata a un peso corporeo e a una lunghezza del bambino un po' inferiore alla media, ma senza particolari impatti sulla salute del bambino

latoria europea, EMA, nel 2017[6], non esistono al momento dati di questo tipo. Come evidenzia la professoressa Amato, questa nuova indicazione sulla sicurezza del trattamento per le donne in gravidanza si basa su «una ricerca condotta da Magnhild Sandberg-Wollheim sui dati di farmacovigilanza in possesso dell'azienda produttrice del farmaco brand, relativi a 7.000 donne esposte durante la gravidanza al trattamento con glatiramer acetato negli ultimi 20 anni. Secondo gli autori della pubblicazione, «le gravidanze esposte al glatiramer acetato nella formula 'brand' non presentavano un rischio più elevato di anomalie congenite rispetto a quanto previsto nella popolazione generale e i dati raccolti forniscono la prova che l'esposizione a GA durante la gravidanza appare sicura e senza effetti teratogeni», ossia di malformazioni congenite per il feto».

Anche nella coorte delle circa 400 donne italiane seguite per la gravidanza in diversi Centri SM, già nel 2012 sono stati pubblicati i risultati in 17 donne trattate con glatiramer acetato[7]. «Pur su numeri piccoli - sintetizza Maria Pia Amato - non si era evidenziato un rischio di aborto spontaneo né di parto prematuro superiore alle donne con SM non esposte a trattamento. Anche il peso del bambino alla nascita e la lunghezza media non erano significativamente

differenti nelle gravidanze esposte a GA rispetto alle gravidanze non esposte, né si sono evidenziate maggiori complicazioni o malformazioni congenite».

Interferone e gravidanza

Infine, ricordiamo che in Italia già nel 2010 è stato pubblicato uno studio osservazionale su interferone e gravidanza, curato dalla stessa Maria Pia Amato, cui hanno contribuito 21 Centri SM italiani[8].

«Abbiamo costituito - spiega - uno specifico 'data set' che nel 2010 riguardava 396 gravidanze in 388 donne. Ora siamo arrivati a 415 donne e 423 gravidanze, con dati anche sul post-parto e sull'allattamento. Delle donne monitorate, 88 hanno avuto una gravidanza esposta

a interferone (IFN β), che ha evidenziato una percentuale del rischio di abortività spontanea dell'8% circa, non superiore al rischio di aborto rispetto alle donne con SM non esposte ad alcun trattamento, che era del 6,5%, e neppure a quello stimato in quegli anni per l'intera popolazione italiana. L'esposizione della mamma a interferone era associata a un peso corporeo e a una lunghezza del bambino un po' inferiore alla media, ma senza particolari impatti sulla salute del bambino. Abbiamo seguito i neonati per circa due anni e nel gruppo dei figli di donne esposte al trattamento non è stata osservata alcuna significativa complicanza, malformazioni o anomalie dello sviluppo del bambino». **é**

Bibliografia

1. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, Cavalla P, Goretti B, Marrosu MG, Patti F, Pozzilli C, Provinciali L, Rizzo N, Strobelt N, Tedeschi G, Trojano M, Comi G. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci*. 2017 Oct;38(10):1849-1858.
2. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group*. *N Engl J Med*. 1998 Jul 30;339(5):285-91.
3. Vedi: Sclerosi Multipla e gravidanza, Edizioni AISM 2009, pag. 24-25. La pubblicazione è scaricabile gratuitamente dal sito [www.aism.it]
4. Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, Schneider H, Tenenbaum T, Elias-Hamp B, Menck S, Zimmermann J, Herbstritt S, Marziniak M, Kumpfel T, Meinl I, Plavina T, Gold R, Hellwig K. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014 Jul 1;71(7):891-5.
5. Su questo vedi il sito [www.aism.it]
6. Prodotto da Mylan, in partnership con Synthon
7. Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Pastò L, Razzolini L, Piscolla E, De Giglio L, Pozzilli C, Paolicelli D, Trojano M, Marrosu MG, Patti F, La Mantia L, Mancardi G, Solaro C, Totaro R, Tola MR, De Luca G, Lugaresi A, Moiola L, Martinelli V, Comi G, Amato MP. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol*. 2012 Oct 22;12:124. doi: 10.1186/1471-2377-12-124.
8. Amato MP, Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, Zipoli V, Martinelli V, Moiola L, Patti F, La Mantia L, Mancardi GL, Solaro C, Tola MR, Pozzilli C, De Giglio L, Totaro R, Lugaresi A, Di Tommaso V, Paolicelli D, Marrosu MG, Comi G, Pellegrini F, Trojano M; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Pregnancy and fetal outcomes after interferon- β exposure in multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 Nov 16;75(20):1794-802.

CCSVI: una ricerca rigorosa

Il "metodo Zamboni" è inefficace per le persone con sclerosi multipla.

Lo studio BraveDreams lo conferma

di Elena Bocerani

Era il 2009 quando scoppiò il caso CCSVI, occupando la scena mediatica prima ancora di quella scientifica e creando false speranze e illusioni. Migliaia di persone con SM si sono sottoposte all'intervento. Finalmente oggi, dopo quasi 9 anni, possiamo dire con certezza che l'angioplastica è inefficace per la sclerosi multipla, l'intervento non agisce sulla malattia.

A dimostrarlo è BraveDreams, uno studio clinico randomizzato per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'intervento di angioplastica nel trattamento della sclerosi multipla che è stato promosso dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara e ha coinvolto 6 Centri italiani. I risultati sono stati pubblicati il 18 novembre sulla rivista *Jama Neurology*^[1] e hanno dimostrato che l'intervento non cambia nulla, non serve alle persone con SM. Alle stesse conclusioni è giunto anche uno studio condotto in Canada (vedi box pag. 29).

AISM, sin dai primi dibattiti sul metodo Zamboni, si era da subito impegnata a fare chiarezza attraverso un metodo scientifico rigoroso. Può essere difficile essere fermi nell'approccio scientifico, clinico, nella voglia di capire prima di coinvolgere le persone, prima di illuderle, prima di comunicare al mondo laico. Ma il medico e il ricercatore hanno il dovere di farlo, l'associazione di rappresentanza delle persone ha il dovere di farlo.

AISM l'ha fatto fin dall'inizio, proponendo tre tappe del percorso scientifico: chiarezza diagnostica, epidemiologica, clinica. Lo studio CoSMo, promosso e finanziato da AISM e pubblicato nel 2013 rimane il più ampio studio di approccio diagnostico epidemiologico: l'obiettivo era dare risposte certe e ha impegnato esperti della diagnostica che hanno esaminato in cieco persone con SM, persone sane e persone con altre malattie neurologiche. I risultati hanno mostrato che le malformazioni erano presenti in percentuale simile (3% circa) in tutti e tre i gruppi. Con questi risultati poteva anche non avere senso subire un intervento e neppure fare ulteriori ricerche. Ma si è voluto verificare se nel caso di malformazioni l'intervento agisce sulla malattia. Ad avviare questa fase è stato il gruppo di lavoro, cui hanno partecipato anche esperti del Comitato Scientifico AISM, presso la Regione Emilia-Romagna che ha messo a punto il protocollo di studio in cieco BraveDreams, intervento verso placebo nelle persone con SM.

Dal metodo Zamboni allo studio BraveDreams

Paolo Zamboni, professore e chirurgo vascolare di Ferrara, nel 2009 avanzò l'ipotesi che l'insufficienza venosa cerebro-spinale cronica (CCSVI) fosse causa/concausa o fattore di peggioramento della SM e sostenne che l'angioplastica

potesse correggere la malformazione e rallentare il decorso della malattia. Dati e ipotesi non sono mai state confermate da successive pubblicazioni, anzi numerosi studi hanno confutato il ruolo della CCSVI nella SM, nonostante questo migliaia di persone con SM si sono sottoposte all'intervento. Dall'ipotesi di Zamboni è nato lo studio BraveDreams (Brain Venous Drainage Exploited Against Multiple Sclerosis), studio randomizzato multicentrico per la valutazione dell'efficacia e sicurezza di un intervento di angioplastica con pallone dilatatore (PTA) nelle principali vene extracraniche come terapia innovativa della sclerosi multipla. Lo studio, finanziato dalla Regione Emilia Romagna e promosso dall'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, ha coinvolto 6 Centri italiani, ha trattato 130 persone con SM ed è durato dall'agosto 2012 al dicembre 2015. Gli obiettivi principali riguardavano l'efficacia dell'intervento su due esiti: la disabilità misurata clinicamente e l'accumulo di nuove lesioni cerebrali misurato con risonanza magnetica dell'encefalo. I pazienti sono stati divisi in due gruppi, uno trattato con angioplastica e l'altro con intervento simulato: l'angioplastica non ha portato alcun effetto sulla disabilità rispetto all'intervento simulato e non sono state osservate differenze fra i due gruppi a confronto nell'accumulo di nuove lesioni a distanza di 12 mesi.

Uno dei compiti della ricerca scientifica seria è chiudere la porta a ipotesi che non hanno efficacia. Specialmente se le ipotesi riguardano terapie invasive e quindi potenzialmente rischiose

Intervista Luca Massacesi
co-autore di BraveDreams:
'Basta angioplastica venosa per le persone con SM e CCSVI: non serve a stare meglio'.

«Oggi, dopo la pubblicazione dello studio BraveDreams, non è più lecito utilizzare l'angioplastica per l'allargamento delle vene che drenano il cervello nei pazienti con SM. Ora sappiamo che questo intervento chirurgico non serve a migliorare il decorso della forma recidivante remittente della malattia». A dirlo è Luca Massacesi, professore ordinario di Neurologia all'Università di Firenze e co-autore della pubblicazione. È lui ad aver eseguito in cieco l'analisi di tutte le immagini cerebrali ottenute con risonanza magnetica (RM), valutando l'impatto dell'intervento di disostruzione sull'andamento di malattia.

Quali erano le misure di esito analizzate?

Per ogni paziente erano previsti tre esami RM, uno all'inizio dello studio contemporaneamente alla terapia, uno dopo 6 mesi e uno dopo 12 mesi. La terapia veniva assegnata al paziente con procedura casuale: poteva trattarsi di una vera angioplastica o di una procedura simulata. Il protocollo di analisi RM, prevedeva di analizzare, come misura principale di efficacia, il numero complessivo delle nuove lesioni che si accumulavano in 12 mesi. Le lesioni in considerazione erano

quelle nuove rispetto all'esame precedente sia quelle che prendevano il mezzo di contrasto (che indicano che si è nella prima fase della formazione della lesione, che dura poche settimane). L'accumulo nel tempo a livello cerebrale di lesioni denota in modo oggettivo come va la malattia. Se il trattamento fosse stato efficace nel gruppo trattato con angioplastica avremmo dovuto osservare un inferiore accumulo di lesioni, ma non abbiamo rilevato differenze con il gruppo trattato con intervento simulato.

Tali risultati negativi sono importanti?

Sì, assolutamente. Uno dei compiti della ricerca scientifica seria è chiudere la porta a ipotesi che non hanno efficacia. Specialmente se le ipotesi riguardano terapie invasive e quindi potenzialmente rischiose. Questa considerazione è stato anche l'oggetto dell'editoriale con cui JAMA Neurology ha voluto sottolineare l'importanza di questo studio.

Quale indicazione emerge?

Per le persone con SM il messaggio da tenersi stretto è che l'angioplastica venosa nella SM, almeno nella forma recidivante remittente, non serve e non c'è alcun motivo di sottoporsi a questo intervento, invasivo e non privo di rischi. Ma lo studio ha un messaggio anche per la comunità medica: poiché da questo momento sono disponibili evidenze

scientifiche, persistere in questa pratica è deontologicamente scorretto.

Intervista a Graziella Filippini
presidente del Comitato Esecutivo, il cui ruolo era relativo a disegno dello studio, commissione accreditamento dei centri partecipanti, gruppo di lavoro e CRF, interpretazione dei dati e revisione critica del manoscritto.

A conclusione di oltre tre anni di lavoro anche lei sottolinea il messaggio: «Nelle persone con SM recidivante remittente il trattamento con angioplastica delle vene del collo non è indicato, neanche se portatori di CCSVI».

Dottoressa, quante persone sono state incluse nello studio e che forma di sclerosi multipla avevano?

Sono state trattate 130 persone: 115 persone presentavano SM recidivante remittente e 15 persone SM progressiva secondaria. Di queste 86 persone sono state trattate con l'intervento di angioplastica (76 con SM-RR e 10 con SM-SP). Le altre 44 sono state inserite nel gruppo di controllo, trattato con intervento simulato (39 persone con SM-RR e 5 con SM-SP).

Quali sono le vostre conclusioni?

Riteniamo che lo studio sia di alta qualità per disegno, conduzione e analisi dei dati. I risultati non hanno dimostrato un beneficio clinico sulla disabilità a 12 mesi

Nessuna relazione tra CCSVI e SM: le ricerche di AISM e MS Society Canada

2013: i risultati di CoSMo Finanziato da AISM e da FISM con 1,5 milioni di euro, lo studio CoSMo ha concluso che «Non ci sono relazioni tra le alterazioni del flusso ematico dei vasi del collo (CCSVI) e la SM». Il trial osservazionale, multicentrico, controllato, condotto in doppio cieco, con lettura dei dati centralizzata ha coinvolto 1.767 persone (di cui 1.165 con SM, 376 controlli sani, 226 con altre patologie neurologiche), 35 Centri neurologici, 26 sonologi, 3 lettori esperti, con un impegno di due anni. I risultati sono stati pubblicati nel 2013 sul Multiple Sclerosis Journal: il 97% delle persone con SM non ha la CCSVI, è stata rilevata solo nel 3,26% delle persone con SM, nel 2,13% dei controlli sani e nel 3,10% delle altre patologie.

2017: la sperimentazione clinica interventistica canadese Anche il Canada ha promosso uno studio sulla CCSVI nella SM i cui risultati preliminari sono stati presentati a marzo a Washington (USA), in occasione del Congresso annuale della Society for Interventional Radiology. Si tratta di uno studio clinico controllato con placebo di fase I/II, in doppio cieco, co-finanziato dalla Associazione SM del Canada e dal Canadian Institutes of Health Research (CIHR) e che ha coinvolto due gruppi: il primo è stato sottoposto ad angioplastica, quello di controllo a una finta procedura. I risultati mostrano che, a un anno dall'intervento, non ci sono differenze tra i due gruppi né per le misure cliniche e di risonanza magnetica, né per i Patient Reported Outcome.

dall'intervento nelle persone trattate con angioplastica rispetto ai controlli. E non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi a confronto nell'accumulo di nuove lesioni combinate visualizzate alla risonanza magnetica cerebrale a distanza di 12 mesi dall'intervento.

Come si è svolto l'intervento?

Le persone con SM risultate positive per la CCSVI all'ecocolordoppler sono state sottoposte a venografia delle vene del collo mediante cateterismo percutaneo della vena femorale sinistra. Se la venografia risultava positiva per CCSVI le persone randomizzate all'intervento ricevevano l'angioplastica con pallone durante la venografia. Se la venografia risultava negativa per CCSVI, l'angioplastica non veniva eseguita. Non sono stati osservati eventi avversi seri attribuibili a venografia o angioplastica.

Ritiene necessario approfondire?

No, non devono essere proposti nuovi studi clinici in questo ambito di ricerca. Nello studio è stato osservato un minor numero di persone con lesioni positive al gadolinio alla risonanza magnetica cerebrale a 12 mesi tra coloro che hanno ricevuto l'angioplastica rispetto ai controlli. Questo dato, pur non statisticamente significativo, può essere considerato per nuovi studi sui modelli fisiopatologici della malattia.

Intervista a Luigi Tesio

componente Comitato Esecutivo, il cui ruolo specifico era relativo a Centro di formazione e coordinamento per le misure funzionali della ricerca.

Oltre la EDSS: nuovi indicatori di disabilità

Per la valutazione clinica funzionale i ricercatori anziché limitarsi alla ormai consolidata scala EDSS hanno introdotto una nuova serie di 10 indicatori di disabilità: deficit di equilibrio, coordinazione del cammino, capacità di svuotamento vescicale, acuità visiva, abilità manuale, stato ansioso-depressivo, disturbo indotto dalla incontinenza vescicale, faticabilità, deterioramento cognitivo generale, perdita di capacità di memoria-calcolo.

Qual è il motivo di questa scelta?

La EDSS ha molti limiti perché misura la disabilità solo attraverso una gradazione della capacità di cammino. Non riesce a misurarla in persone deambulanti o in carrozzina e non rappresenta in modo adeguato i sintomi della SM, come la faticabilità, deficit cognitivi e sfinterici, perdita di equilibrio.

Perché la serie di indicatori è innovativa?

È innovativo il fatto stesso che il grado di disabilità sia un risultato ('endpoint') primario, di rango pari a quello della Risonanza Magnetica Nucleare. Nell'ambito degli indicatori di disabilità la serie proposta è innovativa perché considera, oltre alla EDSS, 10 diverse forme di disabilità. Le prime 5 variabili sono state misurate con strumentazione, le altre 5 con questionari validati. Ciascun rilevatore doveva eseguire tutte e 10 le misurazioni e per questo è stata posta particolare cura alla loro formazione, alla standardizzazione dei processi di misura e al controllo in itinere della qualità delle rilevazioni. Nello studio sono state considerate soltanto le prime 5 misure, le altre potranno essere oggetto di una pubblicazione successiva.

Non si rischia un quadro frammentato della disabilità?

Direi piuttosto personalizzato. La SM appare come una condizione relativamente omogenea dal punto di vista dei meccanismi alla base della patologia. Il decorso temporale e la localizzazione delle lesioni,



©AISM

Purtroppo l'angioplastica delle vene del collo non sembra apportare miglioramenti funzionali superiori a quelli di un intervento simulato, per contrastare la disabilità nella SM converrà seguire altre strade

però, sono imprevedibili e variabili fra diversi pazienti e, nel tempo, nello stesso paziente. Se una stessa malattia ha diverse localizzazioni in un polmone o nel fegato il quadro clinico potrà comunque assomigliarsi in pazienti diversi. Al contrario, localizzazioni diverse nel sistema nervoso centrale implicheranno conseguenze mentali e neuromotorie molto diverse.

La disabilità non si deduce già dall'entità e dalla localizzazione delle lesioni?

Non in modo affidabile. La ricerca sulle cause della SM e sui possibili rimedi farmacologici ha dovuto privilegiare lo studio di marcatori biologici come risonanza magnetica cerebrale e midollare, esame del liquido cerebrospinale. Ma tali marcatori sono correlabili solo parzialmente alla disabilità, ovvero alla variegata e variabile condizione funzionale del paziente. Una stessa lesione può generare in pazienti diversi problemi di tipo e gravità diverse, dunque occorre descrivere e misurare direttamente le alterazioni funzionali neuromotorie cognitive e psicologiche.

In tale contesto come si stabilisce quale trattamento è più efficace?

Sono state definite le 'soglie' di variazione significativa (non dovuta al caso) in ciascuna misura. Un algoritmo, basato sul numero di variabili che su 12 mesi si modificavano, ha consentito di classificare il paziente come migliorato, stabile, peggiorato o 'fluttuante' migliorato in alcune

misure e peggiorato in altre. L'indicatore di efficacia era dato dal confronto fra la proporzione di pazienti migliorati nel gruppo trattato con angioplastica e la proporzione nel gruppo di controllo. Non si è guardato alla variazione media delle misure (che può risentire di grandi miglioramenti ma in pochi soggetti), ma al numero di pazienti migliorati. Ed è una prospettiva molto vicina a quella del paziente: 'migliorare' ha di per sé un grande significato a prescindere dalla quantità della variazione. A 12 mesi dall'intervento la proporzione di pazienti migliorati non differiva fra i due gruppi e neppure la proporzione di pazienti migliorati in ciascuna delle 5 variabili. Lo stesso valeva per la misura su scala EDSS. Purtroppo l'angioplastica delle vene del collo non sembra apportare miglioramenti funzionali superiori a quelli di un intervento simulato, per contrastare la disabilità nella SM converrà seguire altre strade.

Quindi è un risultato insoddisfacente?

Direi di no, per due motivi. Il primo: le conclusioni emergono dal più ampio studio controllato fin qui eseguito internazionalmente, basato sul confronto diretto fra angioplastica e intervento simulato di controllo. I pazienti presentavano sicuramente alterazioni venose riconducibili alla CCSVI, evidenziate ecograficamente e confermate con mezzo di contrasto (veno-

grafia). Importanti studi precedenti avevano dimostrato un'incidenza di CCSVI drammaticamente variabile fra diversi Centri, mediamente molto bassa e non specifica per pazienti con SM rispetto ad altri soggetti. Lo studio BraveDreams, invece, voleva indagare l'effetto dell'angioplastica nei pazienti che presentavano CCSVI confermata con venografia. Fra le due linee di ricerca si è quindi osservata una convergenza. Per i pazienti era importante sapere se con una diagnosi di CCSVI valesse la pena tentare l'intervento: la risposta è no. Il secondo motivo: il metodo di misura della disabilità e del suo cambiamento in risposta a un intervento terapeutico è fattibile, efficace e sensibile, indipendentemente dai risultati prodotti dall'angioplastica. Il metodo ha creato un varco nel quasi-monopolio delle misure di efficacia negli studi clinici sulla SM, la Risonanza Magnetica e la scala EDSS. Ora esiste una batteria di test funzionali che rappresenta molto più validamente che cosa voglia dire 'essere' una persona disabile e non soltanto un paziente che 'ha' la SM. **É**

Bibliografia

1. Paolo Zamboni, Luigi Tesio, Stefania Galimberti, Luca Massacesi; Fabrizio Salvi; Roberto D'Alessandro; Patrizia Cenni, Roberto Galeotti, Donato Papini, Roberto D'Amico, Silvana Simi; Maria Grazia Valsecchi, Graziella Filippino for the Brave Dreams Research Group Efficacy and Safety of Extracranial Vein Angioplasty in Multiple Sclerosis A Randomized Clinical Trial JAMA Neurol. Published online November 18, 2017. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3825

Per ricevere SMéquipe

SMéquipe 2/2017

Io sottoscritto

NOME E COGNOME

PROFESSIONE

TELEFONO

E-MAIL

Chiedo di ricevere gratuitamente in abbonamento postale SMéquipe all'indirizzo

INDIRIZZO

CAP

CITTÀ

PROV.

Sono venuto a conoscenza di SMéquipe da:

WWW.AISM.IT

SEZIONE
AISM

CENTRO
CLINICO SM

PERSONA
CON SM

COLLEGA

ASSOCIAZIONI
DI CATEGORIA

UNIVERSITÀ

ALTRO

SE HAI BARRATO ALTRO SPECIFICA

LUOGO E DATA

FIRMA

Informativa breve e consenso al trattamento dei dati personali ai sensi del D. Lgs. 196/2003. I suoi dati saranno trattati da AISM e FISM esclusivamente per il perseguimento dei loro fini statutari, nel rispetto di quanto previsto dal D. Lgs. 196/2003. Per un'informativa completa sulle modalità di trattamento dei Suoi dati personali potrà consultare il sito AISM (www.aism.it). Il conferimento dei Suoi dati personali è facoltativo. Conferendo gli stessi, presta automaticamente il consenso al loro trattamento nei limiti sopra evidenziati. Potrà in ogni caso esercitare in qualsiasi momento i diritti di cui all'art. 7 del D.Lgs. 196/2003 (diritto di accesso, cancellazione, opposizione ...) contattando AISM presso la Sede Nazionale sita in Genova, Via Operai, 40 - 16149 Genova.

Spedire via fax al numero: 010-2713205

Dialogo con il lettore

SMéquipe 2/2017

Trovo SMéquipe utile per il mio lavoro

PROFESSIONE

MOLTO

ABBASTANZA

POCO

Mi piacerebbe che SMéquipe trattasse i seguenti argomenti

LUOGO E DATA

FIRMA

Spedire via fax al numero: 010-2713205

SMéquipe

il semestrale riservato agli operatori socio-sanitari





CI SONO PARTNERSHIP CHE HANNO UN GRANDE VALORE UMANO E SOCIALE.

Ringraziamo tutte le aziende che nel 2017 hanno scelto di sostenere AISM e tutti coloro che ci sosterranno in futuro.