

Giugno 2022

On Medicine

RIVISTA SCIENTIFICA INDIPENDENTE TRIMESTRALE



Intervista ad Attilia Grandi

- **Hospice e cure palliative pediatriche, una sfida per la vita**
D. De Vecchis
- **Le infezioni orali odontogene**
Redazione OnMedicine
- **La complessità gestionale della fragilità nella Sclerosi Multipla**
C. Zuliani



SOMMARIO

4



INTERVISTA
Attilia Grandi

6



FOCUS
Hospice e cure palliative pediatriche, una sfida per la vita
D. De Vecchis

9



APPROFONDIMENTI
Le infezioni orali odontogene
Redazione On Medicine

12



IL PARERE DELLO SPECIALISTA
La complessità gestionale della fragilità nella Sclerosi Multipla
C. Zuliani

Quest'opera è protetta dalla legge sul diritto d'autore. Tutti i diritti, in particolare quelli relativi alla traduzione, alla ristampa, all'utilizzo di illustrazioni e tabelle, alla registrazione su microfilm o in data-base, o alla riproduzione in qualsiasi altra forma (stampata o elettronica) rimangono riservati anche nel caso di utilizzo parziale. La riproduzione di quest'opera, anche se parziale, è ammessa solo ed esclusivamente nei limiti stabiliti dalla legge sul diritto d'autore ed è soggetta all'autorizzazione dell'editore. La violazione delle norme comporta le sanzioni previste dalla legge.

© Sintesi InfoMedica S.r.l.

Sebbene le informazioni contenute nella presente opera siano state accuratamente vagliate al momento della stampa, l'editore non può garantire l'esattezza delle indicazioni sui dosaggi e sull'impiego dei prodotti menzionati e non si assume pertanto alcuna responsabilità sui dati riportati, che dovranno essere verificati dal lettore consultando la bibliografia di pertinenza.

Copyright © 2022 by Sintesi InfoMedica S.r.l.
Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI)
Tel. +39 02 56665.1

OnMedicine - Reg. Trib. di Milano n. 63 del 30/01/2007

Direttore responsabile: Alberto De Simoni
Marketing e vendite: Marika Calò

Giugno 2022

BOARD SCIENTIFICO

Mario Bellosta
Dermatologo

Giorgio Walter Canonica
Allergologo

Antonio Ceriello
Diabetologo

Aldo Franco De Rose
Urologo

Fernando De Benedetto
Pneumologo

Giuseppe Di Mauro
Pediatra

Michele Fiore
Pediatra

Luigi Grazioli
Radiologo

Marco Guelfi
Ortopedico

Giovanni Carlo Isaia
Geriatra

Antonio Simone Laganà
Ginecologo

Giorgio Lambertenghi
Ematologo

Roberto Marci
Ginecologo

Giovanni Minisola
Reumatologo

Vincenzo Montemurro
Cardiologo

Stefano Respizzi
Fisiatra e medico dello sport

Donato Rosa
Ortopedico

Raul Saggini
Fisiatra

Enzo Silvestri
Radiologo

Paolo Valsecchi
Psichiatra

Editoriale

De Simoni A.

Gentili lettori,

Questo numero di On Medicine si presenta particolarmente interessante per l'eterogeneità dei suoi contenuti. Un ampio spazio viene dedicato alla fragilità nel paziente con sclerosi multipla, con un contributo della dottoressa Cristina Zuliani che presenta i diversi aspetti di questa condizione e le problematiche specifiche correlate, tra l'altro, alla necessità di assumere una politerapia. La specialista focalizza le risorse terapeutiche ad oggi disponibili per gestire questi pazienti nel modo migliore possibile, grazie al progressivo sviluppo di farmaci con meccanismi d'azione diversi, in grado di agire anche sulle forme progressive della patologia.

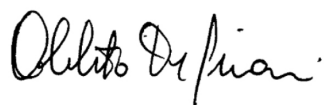
Il Focus affronta un tema drammatico che affligge le famiglie dei bambini affetti da malattie rare di particolare gravità: l'organizzazione e l'assistenza dopo i ricoveri, eventi purtroppo frequenti in molti dei pazienti con malattie inguaribili ma curabili a elevata complessità assistenziale. Daniela De Vecchis ci racconta l'esperienza delle prime strutture di Hospice pediatrico destinate ad affiancare le famiglie in questo gravoso compito.

Prosegue l'approfondimento delle infezioni orali odontogene con un excursus sull'iter diagnostico.

A cappello dei contenuti, l'intervista con una fisiatra che ha dedicato l'intera vita professionale alla riabilitazione pediatrica: la dottoressa Attilia Grandi, che nella sua testimonianza condivide con i lettori il suo prezioso bagaglio di ricordi ed emozioni.

Buona lettura

Il direttore responsabile





INTERVISTA

Intervista ad Attilia Grandi

Redazione On Medicine

Lavorare come fisiatra nell'ambito della medicina riabilitativa dei bambini è, oltre che una professione, una missione. Siamo lieti di proporvi un'intervista con la dottoressa Attilia Grandi, che alla fisioterapia pediatrica ha dedicato una vita e che ha recentemente raggiunto il traguardo della pensione.



Dottoressa Grandi, come è arrivata a svolgere la sua attività in ambito pediatrico?

Mi sono sempre piaciuti i bambini. Durante gli anni di formazione in specialità ho sempre seguito con interesse le lezioni della prof.ssa Morosini, che valutava e impostava trattamenti soprattutto nell'ambito della riabilitazione neurologica, che comprendeva anche i pazienti pediatrici.

Appena specializzata mi è stata offerta l'opportunità di sostituire una collega in maternità che lavorava in un servizio di riabilitazione pediatrica; ho accettato con entusiasmo, e così ho iniziato la mia esperienza che si è progressivamente consolidata nel corso degli anni.

Quali ostacoli ha dovuto affrontare più frequentemente nel corso della sua attività?

Soprattutto negli ultimi anni sono aumentate le incombenze relative alle pratiche amministrative burocratiche da svolgere, a svantaggio del tempo da poter dedicare al paziente. Tempo per l'osservazione, l'ascolto, la condivisione, che sono presupposti importanti nella valutazione clinica e la partecipazione dei caregiver al progetto riabilitativo.

Che peso ha avuto il rapporto con i familiari dei suoi piccoli pazienti nel raggiungimento degli obiettivi che si era posta?

Vi vorrei rispondere con il racconto di una visita alla bimba di una signora straniera che non parlava italiano. Mi è rimasta impressa così nella memoria:

"Aspettavi da sola in sala d'attesa, con tua figlia abbarbicata a te dalla sua distonia. Il tuo volto scavato dalle fatiche e dalle sofferenze. Le tue braccia forti avvolte a sostenere la bimba, rigida e inarcata. Il tuo sguardo si incontra con il mio. Le mie parole si incrociano con il tuo stentato italiano, ma sono i nostri gesti ed i nostri sguardi

a comunicare. Si incontrano le nostre mani e le nostre braccia poi sul tappeto come in un caldo abbraccio ad avvolgere la bimba per contenere le distonie. Quante notti non hai dormito per cacciare i topi quando dormivi sotto il ponte vicino alla ferrovia! Quante volte hai teso quella mano in attesa di una offerta!"

Come ha gestito il follow up dei suoi pazienti durante l'epidemia da Covid 19?

Ho mantenuto contatti telefonici con i genitori. Per quanto possibile tramite videochiamate effettuavo osservazione delle attività di manipolazione, dei passaggi posturali o del cammino dei bambini e davo indicazioni e consigli posturali e di stimolazione.

Che consiglio può dare a uno specializzando in fisiatria?

"I sentieri si costruiscono viaggiando" (F. Kafka).

Come in tutti i cammini bisogna avere il coraggio di partire, l'entusiasmo e la curiosità per proseguire, la forza di arrivare.



FOCUS

Hospice e cure palliative pediatriche, una sfida per la vita

D. De Vecchis

Abbandonati, come schiacciati da un macigno e impauriti al pensiero della prossima emergenza. Così si sentono i genitori di bambini e bambine che, a causa di malattie gravi, inguaribili e complicate da gestire - come sono molte patologie rare - tornano a casa dopo mesi di rianimazione o ricoveri comunque lunghi. Eppure, il rientro non sarebbe così drammatico se questi genitori venissero gradualmente “formati”, magari in un ambiente che sa di casa, e se potessero contare su un unico Centro di riferimento, su un unico numero da chiamare in caso di necessità.

Tutto questo è già realtà negli Hospice pediatrici, ancora poco diffusi sul territorio nazionale, e grazie alle Cure Palliative Pediatriche (CPP), poco conosciute e vittime di pregiudizi. Ed è proprio per questo, per incentivarne la conoscenza e l'integrazione con altri network assistenziali, che Hospice e CCP sono stati al centro del 36° webinar scientifico co-organizzato dal Centro Nazionale Malattie Rare e UNIAMO: “Integrazione di reti assistenziali: la rete per le cure palliative pediatriche”.

“L'Hospice è un ponte tra il momento delle dimissioni e l'effettivo rientro a casa per tutti quei bambini (e ragazzi fino a 18 anni) con malattie inguaribili e ad elevata complessità assistenziale (un concetto quest'ultimo che comprende un ampio ventaglio di condizioni: dalla carrozzina, al respiratore, al letto) ma curabili – spiega Michele Salata, responsabile del Centro di Cure Palliative Pediatriche dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma, prima struttura del genere nella Regione Lazio, inaugurata di recente a Passoscuro -. È un percorso di apprendimento per i genitori (“abilitazione genitoriale” la chiamiamo noi) che dall'ospedale prosegue nelle miniresidenze, ovvero in stanze arredate (anche con un angolo cottura e un bagno) in modo tale da farle somigliare a quelle di casa. Sapendo di poter contare sempre su un'équipe multidisciplinare che, insieme ai genitori stessi, definisce il percorso di cura da proseguire una volta a casa; un percorso non da protocollo, ma cucito su misura di questa o quella famiglia. Rimaniamo, in altre parole, accanto a loro nella quotidianità”.

I genitori in questo modo si sentono più sicuri e positivamente deresponsabilizzati. Grazie ad una presa in carico veramente globale, non solo perché guarda a tutti gli aspetti della patologia, ma anche perché si occupa di tutti i membri della famiglia. “Fondamentale è il lavoro in rete, di cui l'Hospice è uno dei nodi – afferma Franca Benini, responsabile del Centro regionale Veneto di Terapia del Dolore e Cure Palliative Pediatriche di Padova, il primo in Italia sorto nel 2007 -. I vari professionisti della salute, ciascuno per la sua parte (i medici di medicina generale, i pediatri di libera scelta, gli operatori dell'assistenza domiciliare, dei distretti e delle strutture territoriali) attivano un percorso a partire dall'identificazione dei bisogni fino al dispiegamento dei vari esperti necessari: dal neuropsichiatra, al cardiologo o ad altro specialista di area, dallo psicologo all'esperto di inserimento scolastico. Insieme, seguiamo il bambino ovunque. Ogni decisione è frutto di riunioni multidisciplinari in stretta collaborazione, in simbiosi direi, con la famiglia, e senza forzature per il bambino/a o per il ragazzo/a. I genitori hanno un unico numero da chiamare, a tutto

il resto pensiamo noi: dalle richieste burocratiche agli ausili. E quando il genitore chiama per un'urgenza, si attiva una rete parallela al 118 che assicura a questi piccoli pazienti un percorso speciale, evitando il pronto soccorso e, spesso, il ricovero”.

“L'Hospice pediatrico ha fatto la differenza nella nostra vita – hanno raccontato nel corso del webinar Federica e Matteo, genitori di Lavinia, colpita da una malattia genetica rara -. Nella struttura di Padova abbiamo avuto assistenza 24 ore su 24, sette giorni su sette, sia in presenza sia telefonica. Gli esperti dell'Hospice si sono coordinati con la pediatra, sono venuti a casa a fare visite ed esami, solo quelli indispensabili, ci hanno “formato” per usare gli ausili e ci hanno costantemente informato su tutto. Insomma, nei cinque anni di vita qui trascorsi abbiamo avuto un supporto inestimabile: a Lavinia hanno dato quella stabilità che le ha permesso di vivere tante esperienze e a noi hanno fornito soluzioni, oltre che stabilità mentale, per vivere quel tempo nel migliore dei modi. L'Hospice e le cure palliative, in altre parole, ci hanno resi padroni del tempo che restava. E anche quando è arrivato il momento, non ci siamo sentiti soli: l'equipe ci ha preso per mano e ci ha dato la possibilità di stare insieme senza perdere neanche un attimo dell'ultima settimana”.

Inguaribili ma curabili, dunque. E, come emerge dalla storia di Lavinia, è proprio la “cura” che fa una differenza sostanziale. “Ciò vuol dire che, pur se non abbiamo la terapia risolutiva – prosegue il dott. Salata che nel Centro di Passoscuro ha accolto da poco cinque bambini ucraini con queste caratteristiche – c'è molto da fare affinché si realizzi una pienezza di vita per tutto il tempo che rimane”. E qui bisogna fare chiarezza, perché “l'Hospice pediatrico paga lo scotto del concetto di ‘terminalità’ associato all'Hospice per adulti. È vero che questi bambini non hanno un'aspettativa di vita pari a quella dei loro coetanei sani, ma si parla comunque di anni che possono essere segnati dallo sconforto, dalla sfiducia, dalla sofferenza oppure dal godimento della migliore qualità di vita possibile. Questa è la nostra sfida: dare vita ai giorni e non giorni alla vita”.

“Il pregiudizio sull'Hospice pediatrico discende da un problema culturale che si combatte informando l'opinione pubblica e formando gli operatori sanitari – continua la dott.ssa Benini – ancora troppi pensano che sono luoghi dove si va a morire e le cure palliative sono percepite come qualcosa di “inutile”. E invece, tutt'altro: sono strutture dove, grazie proprio alle cure palliative che, va ricordato, rientrano nei LEA, e a una presa in carico globale, si lavora perché, una volta rientrati a casa il prima possibile, si viva meglio”.

Ed è anche un problema numerico. “Il rapporto tra minori e adulti eleggibili per l'Hospice è di 1:20; motivo per cui questi bambini sono, per così dire, trasparenti. Basta riflettere sul fatto che su 35 mila bimbi circa che in Italia necessiterebbero di cure palliative, sono appena il 10% quelli che le ricevono. Per tutti questi motivi probabilmente la Legge 38/2010 sulle CCP, un'ottima Legge, per la quale il nostro Centro ha fatto da modello, è ancora disattesa”. Una Legge che è “richiamata” nel Testo Unico delle malattie rare, che nell'articolo 4 annovera le cure palliative tra le prestazioni a carico del SSN insieme alle terapie riabilitative. Sottolineando con forza, dunque, che si tratta di un diritto che deve essere fruibile da ogni bambino che ne ha bisogno.

Anche la fotografia scattata nel 2022 da AGENAS e Ministero della Salute sullo stato dell'arte delle CPP nel nostro Paese parla chiaro: 13 reti regionali di CPP per un totale di 307 Hospice, di cui solo 9 pediatriche (Basilicata, Campania, Liguria, Lombardia, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana, Veneto). A cui va aggiunta la nuova struttura del Lazio, mentre una in Emilia Romagna è prossima all'apertura e altre, in Puglia, nelle Marche, in Friuli Venezia Giulia e in Alto Adige, sono in via di definizione.

Una sfida che guarda lontano. “Perché non si tratta solo di dare qualità al presente, ma anche di “curare”



il futuro – conclude il dott. Salata –. Se saremo, infatti, in grado di supportare in tal modo le famiglie, allora anche i fratelli e le sorelle del piccolo malato saranno in grado di apprezzare ciò che hanno ricevuto e costruire, a loro volta, una società migliore. Se saremo in grado di prenderci cura di tutta la famiglia, consentendole, ad esempio, di partecipare a una gita, di andare in vacanza, di essere parte del quartiere, della comunità, del mondo, allora avremmo fatto passi avanti verso l’inclusione. Una sfida che va perseguita con forza”.

Daniela De Vecchis

Ufficio stampa ISS per RaraMente

APPROFONDIMENTI

Le infezioni orali odontogene

Redazione On Medicine

Una serie di articoli su queste insidiose patologie che necessitano di un riconoscimento tempestivo e di un trattamento appropriato

Parte II: diagnosi

Il punto di partenza dell'iter diagnostico delle infezioni orali odontogene è l'anamnesi, che prevede una attenta valutazione dei disturbi riferiti dal paziente; seguono l'esame clinico orofacciale, sia esterno sia intraorale, l'esame clinico dentoparodontale specifico, lo studio dei reperti di imaging, sia radiologico sia, eventualmente, ecografico. Le indagini microbiologiche sono da riservare alla rivalutazione successiva, in caso di mancata risoluzione dell'infezione.

Esame clinico della cavità orale

Il cavo orale è facilmente accessibile: il suo esame clinico non è indaginoso, può essere condotto in pochi minuti e consente di individuare anomalie e lesioni orali. L'esame clinico obiettivo del cavo orale presuppone la conoscenza delle caratteristiche normali dei tessuti in stato di salute e delle varianti anatomiche non patologiche. Prevede necessariamente un'adeguata fonte di illuminazione, guanti da visita, specchietti odontoiatrici o abbassalingua e compresse quadrate di garza per trattenere la lingua (Fig. 1).



Figura 1. Esame obiettivo del cavo orale.



Dopo l'ispezione extraorale delle regioni della testa e del collo, finalizzata a rilevare la presenza di asimmetrie, tumefazioni o zone di dolenzia, vengono ispezionate a bocca chiusa le regioni perilabiale e labiale e le commessure. L'ispezione della mucosa inizia evertendo le labbra del paziente, osservando il colorito e lo stato della mucosa di rivestimento e, con il dito indice inserito nel vestibolo orale, palpando la mucosa buccale del fornice, dalla regione anteriore labiale fino alla regione posteriore retromolare, in entrambi i lati. Si apprezzano la struttura, la consistenza, la mobilità della mucosa e della sottomucosa.

A bocca aperta vengono ispezionate le pareti delle guance e vengono palpate la mucosa e i tessuti sottomucosi. Con lo specchietto si osservano i tessuti molli del fondo dei vestiboli laterali e si ispezionano la mucosa mobile alveolare e la gengiva propria vestibolare. Si chiede quindi al paziente di protrudere la lingua, che viene trattenuta per la punta aiutandosi con un quadrato di garza. Dislocando la lingua lateralmente, verso l'alto e verso il basso, è possibile ispezionare le sue superfici dorsale, laterali e ventrale, e il pavimento della cavità orale fino alla radice della lingua. L'esame obiettivo si conclude con la palpazione dei linfonodi regionali cervicali.

Tecniche diagnostiche per immagini

Le tecniche di imaging più frequentemente utilizzate per la valutazione delle patologie del cavo orale sono l'ortopantomografia (Fig. 2) e le radiografie endorali periapicali, che permettono di valutare la presenza e l'estensione della malattia parodontale e la presenza di lesioni periapicali.

Si ricorre alla tomografia computerizzata (TC) per individuare le lesioni delle strutture ossee, ed è tecni-



Figura 1. Esame obiettivo del cavo orale

ca più utile per la valutazione delle infezioni odontogene di particolare complessità; tuttavia, i materiali radiopachi impiegati per i restauri dentali possono provocare degli artefatti che inficiano una corretta interpretazione delle immagini o mascherano i siti di interesse. La risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata sono infine i metodi di scelta per l'identificazione delle infezioni degli spazi fasciali profondi della testa e del collo.

Esame colturale microbiologico

Perché l'esame microbiologico fornisca risultati attendibili è necessario che l'operatore sia in grado di prelevare il materiale appropriato e di processarlo correttamente per consentire l'individuazione degli agenti eziologici. Le principali difficoltà sono rappresentate dalla presenza della normale flora batterica orale che costituisce i biofilm residenti: è necessario che essa rimanga esclusa dai campioni prelevati, al fine di poter interpretare correttamente i risultati.

La tecnica di prelievo più adatta è rappresentata dall'aspirazione con ago sterile del pus attraverso un approccio extraorale; il campione così prelevato deve essere poi immediatamente trasportato al laboratorio di microbiologia tramite opportuni tubi e terreni di trasporto. Alcuni specifici agenti microbici, come alcuni batteri, micobatteri, funghi e virus, possono essere rilevati mediante tecniche immunoistochimiche quali l'immunofluorescenza o con tecniche biomolecolari (PCR).

In caso di lesioni intraorali c'è un rischio elevato di contaminare il materiale prelevato con microrganismi non direttamente coinvolti nell'eziologia dell'infezione: in questi casi può risultare utile l'osservazione diretta al microscopio di uno striscio dell'essudato prelevato colorato con la colorazione di Gram, la colorazione di Ziehl-Neelsen per la valutazione dell'acido-alcol resistenza e la colorazione di Schiff all'acido periodico (PAS) per l'individuazione dei miceti.

In caso di osteomieliti e patologia ossea può rendersi necessario il prelievo biotico di tessuto e lo studio istopatologico delle aree di lesione.

Diagnosi differenziale

L'iter diagnostico di una tumefazione orale apparentemente correlata a una infezione odontogena deve prendere in considerazione come diagnosi differenziale le lesioni e le malattie orali non infettive che possono presentarsi con un aumento di volume dei tessuti, quali

l'adenoma pleomorfo delle ghiandole salivari minori del palato
il sarcoma del mascellare superiore
il granuloma periferico a cellule giganti con l'aspetto di una epulide
il carcinoma squamocellulare della gengiva.

In particolare, è importante considerare le cause neoplastiche dovute a neoplasie benigne o maligne primitive o secondarie delle strutture orofacciali. Sono tutt'altro che rari, infatti, i casi in cui un tumore maligno viene diagnosticato e curato a lungo come infezione di origine dentale, con ritardo nella diagnosi e nel trattamento della reale patologia presente nel paziente.

Bibliografia di riferimento

- Abati S. Le infezioni orali odontogene. Manuale clinico pratico per l'odontoiatria. Sintesi Infomedica, 2012.
- Hull MW, Chow AW. An approach to oral infections and their management. Curr Infect Dis Rep 2005;7(1):17-27.



IL PARERE DELLO SPECIALISTA

La complessità gestionale della fragilità nella Sclerosi Multipla

C. Zuliani

Definizione e significato di “fragilità”

Negli ultimi anni il concetto di fragilità è stato oggetto di crescente interesse in ambito medico e psico-sociale. Non è stato ancora raggiunto un pieno accordo circa una sua precisa definizione e i criteri più corretti per identificarla; vi è però accordo nel ritenerla “uno stato biologico di vulnerabilità che comporta una scarso recupero dell’omeostasi dopo un evento stressante, ed è una conseguenza del declino cumulativo in molti sistemi fisiologici nel corso della vita” (1). Entrando più nel dettaglio, due sono essenzialmente i paradigmi che definiscono la fragilità:

1. il paradigma bio-psico-sociale, ove la fragilità viene definita come “uno stato dinamico che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale), causate dall’influenza di più variabili che aumentano il rischio di risultati avversi per la salute” (2);
2. il paradigma biomedico, che la definisce come “una sindrome fisiologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza agli “stressors”, risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli, e che determina nell’individuo un’aumentata vulnerabilità allo sviluppo di comorbidità, disabilità, un maggior rischio di istituzionalizzazione e mortalità (3).

La fragilità può quindi essere fisica, psicologica, sociale, o una combinazione delle tre componenti, ed è una condizione dinamica che può migliorare o peggiorare nel tempo. I termini comorbidità, fragilità e disabilità sono stati usati spesso in modo quasi intercambiabile per definire in particolare gli anziani vulnerabili, dal momento che presentano zone di sovrapposizione e interrelazioni complesse: “...la fragilità è distinta, ma sovrapposta, sia alla comorbidità che alla disabilità. Inoltre, sia la fragilità che la comorbidità predicono la disabilità, adattandosi a vicenda; la disabilità può benissimo esacerbare la fragilità e la comorbidità e le malattie concomitanti possono contribuire, almeno in modo additivo, allo sviluppo della fragilità...” (4). L’introduzione nella pratica clinica del concetto di fragilità ha avuto il merito di contribuire a spostare l’approccio al paziente da un’ottica centrata sulla malattia o sull’organo a una visione più integrata e globale della salute e dei suoi diversi aspetti. Questo cambiamento di visione ha poi favorito la messa in atto di interventi su misura focalizzati a preservare l’indipendenza, la funzione fisica e lo stato cognitivo di un individuo ritenuto fragile, per garantirne una maggior sopravvivenza in assenza di disabilità, e migliorarne così la qualità di vita (QoL) (5). In medicina geriatrica in particolare, ma in modo crescente anche in altre discipline mediche, il concetto di fragilità inizia a essere adottato per riflettere le differenze nella suscettibilità agli esiti avversi. Per consentire ai clinici di riconoscere oggettivamente e precocemente le persone fragili sono stati sviluppati e validati diversi test di screening e scale di valutazione, fra cui la

versione italiana recentemente validata del “Frailty Index” che, attraverso la valutazione di una serie di item, esplora specifici aspetti di quattro domini di fragilità:

- fragilità fisica: mobilità, forza muscolare, comorbidità;
- fragilità mentale: deficit cognitivo, tono dell’umore;
- fragilità nutrizionale: indici antropometrici, mini nutritional assessment;
- fragilità sociale: supporto sociale (6).

In sintesi, il prototipo del soggetto fragile è una persona “vulnerabile”, per lo più anziana, affetta da patologie croniche complesse e instabilità clinica; presenta comorbidità che richiedono una politerapia, a volte una disabilità funzionale con una ridotta autosufficienza e, spesso, sovrapposte problematiche sociali e familiari che ne rendono ancor più difficile la gestione.

La fragilità nella persona con Sclerosi Multipla

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante e neurodegenerativa del Sistema Nervoso Centrale (SNC), a patogenesi disimmune e a eziologia ancora non del tutto conosciuta, ma verosimilmente causata dall’interazione di fattori ambientali, genetici ed epigenetici (7). È una malattia cronica che può determinare in circa il 15-50% dei casi, dopo una durata media di malattia di 15 anni, un accumulo progressivo di disabilità e dipendenza, con importanti ricadute in ambito funzionale, emotivo e sociale, e con impatto negativo sulla QoL (8); la sua gestione è inoltre caratterizzata dal paradigma della complessità, tutti aspetti per i quali la “fragilità” dovrebbe essere un elemento distintivo. È lecito, però, porsi il quesito se tutte le persone con SM vadano considerate tout court come “soggetti fragili” per uno stato di fragilità legata alla malattia o se, nell’estrema eterogeneità della malattia in termini di esordio (età, sintomi e modalità), evoluzione (fenotipo clinico, frequenza di ricadute e tasso di progressione), risposta terapeutica e fattori prognostici, questa definizione si adatti solo a specifici sottogruppi di pazienti, e quali siano gli elementi che permettono di definire in modo più preciso i soggetti da considerare fragili.

La fragilità è stata scarsamente studiata in modo specifico nel contesto della SM, e i dati della letteratura scientifica a disposizione sono molto scarsi. Un recente studio trasversale italiano su 745 pazienti con SM con età media di $48,2 \pm 11,7$ anni ha documentato come la presenza di “fragilità”, determinata e quantificata attraverso la scala multidimensionale (Frailty Index), fosse associata a durata di malattia, grado di disabilità misurato con l’Expanded Disability Status Scale - EDSS (9), presenza del sintomo fatica, numero di trattamenti modificanti il decorso della malattia (Disease Modifying Therapy - DMT) utilizzati e fenotipo di malattia secondario-progressivo (SM-SP) (10). Un altro studio trasversale monocentrico franco-canadese si è focalizzato invece solo su soggetti con SM più anziani, e ha confrontato 80 soggetti con SM di età superiore a 50 anni, punteggio all’EDSS minore di 7 e liberi da ricadute di malattia da almeno 6 mesi con 37 controlli sani sovrapponibili per età, per verificare quali fossero le caratteristiche cliniche di malattia che correlassero con uno stato di fragilità, oggettivato da scale validate. Innanzi tutto, le persone con SM hanno raggiunto un indice di fragilità significativamente maggiore rispetto ai controlli. Attraverso un’analisi multivariata è emerso poi come il grado di fragilità correlasse con la durata di malattia, il grado di disabilità all’EDSS e la presenza di comorbidità (11). Questi dati vanno delineando, quindi, una specifica tipologia di paziente SM che l’età, la durata di malattia e il grado di disabilità, un fenotipo di malattia prevalentemente di tipo progressivo, la presenza di comorbidità con il conseguente utilizzo di una politerapia, il trattamento sequenziale di più DMT rendono fragile. Cercheremo quindi di analizzare in modo approfondito come questi indicatori di fragilità interagiscano vicendevolmente e concorrano a determinare problematiche specifiche nella gestione dei pazienti.



Determinanti di fragilità e loro impatto nella gestione della persona con SM :

Età

La SM esordisce abitualmente nella fascia di età fra i 20 ed i 40 anni, ma in percentuali variabili dal 4 al 9,4%, a seconda delle casistiche, si può manifestare dopo i 50 anni, venendo definita in tali casi SM a esordio tardivo (Late Onset Multiple Sclerosis - LOMS) (12). A prescindere dalla LOMS, negli ultimi anni si è verificato uno spostamento del picco di prevalenza della malattia verso un'età più avanzata, con un trend in progressiva crescita. Questo fenomeno dipende sicuramente anche dalla disponibilità di trattamenti DMT ad alta efficacia e alla migliore gestione dei pazienti, che hanno attualmente un'aspettativa di vita sovrapponibile a quella della popolazione generale. Come abbiamo già sottolineato, l'età è il fattore più importante nel rendere la persona con SM fragile; innanzi tutto, un esordio tardivo si associa fortemente a una prognosi sfavorevole nel predire la progressione della disabilità nel tempo, indipendentemente dal decorso iniziale della malattia, con il raggiungimento di milestones di disabilità in tempi più rapidi rispetto ai più giovani; come già riportato, inoltre, anche la disabilità è considerata essere fra i maggiori drivers di fragilità. L'invecchiamento, a prescindere dall'età di esordio della malattia, determina poi nella SM una forte diminuzione della capacità di rimielinizzazione delle lesioni, una diminuzione della naturale capacità di compenso e della riserva cerebrale e un deficit della plasticità sinaptica che esitano nel progressivo accumulo di danni cerebrali strutturali e in una modificazione del fenotipo di malattia da prevalentemente infiammatorio a neurodegenerativo (13). Un ulteriore fenomeno associato al processo di invecchiamento è l'instaurarsi di un persistente quadro di infiammazione sistemica di basso grado, definita "inflammaging", che attraverso una serie di eventi biologici che coinvolgono tutto l'organismo, può nella SM contribuire ad amplificare i processi di demielinizzazione, sinaptopatia e neurodegenerazione (14).

Anche il sistema immunitario è sottoposto, con il progredire dell'età, a un processo fisiologico di invecchiamento, noto con il termine di "immunosenescenza", e nelle persone con SM tale processo si avvia precocemente. L'immunosenescenza induce modificazioni disfunzionali nei compartimenti innato e adattativo del sistema immunitario, con il risultato finale di favorire una maggiore suscettibilità alle infezioni, una minore risposta ai vaccini e un maggior rischio di sviluppare patologie croniche, autoimmuni, neoplastiche e neurodegenerative. Nella SM l'immunosenescenza potrebbe essere almeno in parte responsabile della transizione verso un fenotipo di malattia prevalentemente neurodegenerativo-progressivo, favorire alcune comorbidità, modificare il bilancio rischio/beneficio dei DMT e, quindi, da ultimo contribuire a rendere i pazienti fragili e a complicare ulteriormente la loro gestione (15).

Comorbidità

Il termine "comorbidità" viene utilizzato per indicare il fenomeno della compresenza di patologie diverse in uno stesso individuo o, più precisamente, il fenomeno per cui un paziente (per lo più anziano) che è in cura per una patologia (generalmente cronica) presenta anche un'altra o più malattie non direttamente causate dalla prima, ma che ne condizionano la terapia e gli esiti. Il rischio di comorbidità è sicuramente età-dipendente, in particolare per quanto riguarda patologie oncologiche e patologie croniche come quelle metaboliche, cardio- e cerebrovascolari. I dati riguardanti l'associazione fra SM e patologie oncologiche sono contrastanti; va ricordato però che alcuni DMT, per azione mutagena o per una riduzione dell'immunosorveglianza, possono aumentare il rischio di malignità. Altre comorbidità quali patologie autoimmuni, disturbi psichiatrici come ansia e depressione, patologie cerebro- e cardiovascolari come ipertensione arteriosa, infarto del miocardio e ictus, patologie dismetaboliche quali dislipidemia e diabete sono invece sovrarappresentate rispetto alla popolazione generale. Queste comorbidità hanno una grande rilevanza, perché possono avere un impatto negativo sulla tempestività della diagnosi, contribuire a peggiorare la QoL dei pazienti, indurre un maggior utilizzo dei servizi sanitari, e si associano a un decorso più grave di malattia in termini di accumulo di disabilità neurologica a lungo termine, di complicanze

mediche come infezioni, ospedalizzazione e, da ultimo, mortalità (16). Le comorbidità possono anche avere un'influenza sul trattamento della SM: possono infatti condizionare la decisione di iniziare un trattamento e la scelta del farmaco da utilizzare, se ad esempio l'accesso o la prosecuzione di determinati trattamenti sono limitati dalla presenza di patologie che rappresentano delle controindicazioni. La presenza di comorbidità può infine influenzare l'aderenza e persistenza ai trattamenti, la loro efficacia, sicurezza e tollerabilità, e aumentare il rischio di interazioni farmaco-farmaco e farmaco-malattia (17). In altre parole, le comorbidità, in particolare età-correlate, concorrono nel rendere la persona con SM più fragile.

Politerapia

Il termine politerapia viene utilizzato per definire l'uso quotidiano di cinque o più farmaci diversi; la prevalenza di persone che assumono una politerapia aumenta in modo progressivo con l'età, contestualmente al rischio di sviluppare patologie croniche multiple. Sebbene i rapporti rischio-beneficio dei singoli farmaci siano ben noti, le possibili interazioni in caso di una politerapia rendono la gestione più complessa, contribuendo a un aumento del rischio di reazioni avverse, ospedalizzazione e mortalità. Le persone con SM, in particolare nella fascia di età più avanzata, sono maggiormente esposte all'assunzione di una politerapia rispetto alla popolazione generale a causa della varietà di farmaci utilizzati per trattare i molteplici sintomi della malattia, oltre che per eventuali altre comorbidità. Si stima che tra il 15 e il 65% dei pazienti con SM assuma una politerapia, che si associa a un aumentato rischio di ospedalizzazione, di disabilità, di deterioramento delle funzioni cognitive e ha un impatto negativo sulla QoL (18).

I trattamenti modificanti la malattia (DMT): problematiche gestionali specifiche nel paziente SM fragile

A oggi non è ancora disponibile una cura definitiva per la SM, ma negli ultimi anni la prognosi nel lungo termine dei pazienti con le forme recidivanti è migliorata in modo significativo grazie alle maggiori conoscenze degli aspetti immunopatogenetici della malattia e al progressivo sviluppo di farmaci con meccanismi d'azione diversi, da qualche anno disponibili anche per le forme progressive. Lo scenario terapeutico è quindi radicalmente cambiato, e attualmente sono approvati dagli enti regolatori e prescrivibili più di 15 DMT, differenti per profilo di efficacia, via e frequenza di somministrazione, tollerabilità e probabilità di aderenza al trattamento, effetti avversi più comuni, rischio di tossicità maggiore e rischi correlati alla gravidanza. La crescita delle opzioni terapeutiche disponibili ha reso così possibile delineare dei percorsi di trattamento "personalizzati" (19), con l'obiettivo di avere il miglior controllo possibile della malattia, misurato attraverso parametri clinici (soprattutto recidive e disabilità) e neuroradiologici (segni di attività in Risonanza Magnetica Nucleare) e la migliore QoL possibile per il paziente.

Questo obiettivo può essere perseguito con una strategia terapeutica caratterizzata da un approccio cosiddetto di "escalation", che prevede l'inizio con un farmaco meno potente ma con miglior profilo di sicurezza, e il successivo passaggio, in caso di risposta inefficace a una terapia più potente; oppure, da un approccio più deciso, che prevede l'inizio precoce con un DMT ad alta efficacia ma con qualche criticità maggiore per quanto riguarda il profilo di sicurezza. Un terzo approccio, meno comune, è quello di "induction", che contempla l'utilizzo dei cosiddetti farmaci di immunoricostituzione, cioè l'uso limitato nel tempo di farmaci o di trattamenti con drastico effetto linfopenizzante in grado di determinare un reset della risposta immunitaria alterata. I dati della letteratura più recenti sono concordi nell'indicare che un intervento precoce ed efficace sia la strategia migliore per ritardare il danno neurologico irreversibile e la conseguente progressione della disabilità fisica e cognitiva (20), per cui nella pratica clinica si è assistito a uno spostamento nell'utilizzo dei trattamenti ad alta efficacia già all'esordio nella malattia, rispetto all'applicazione di strategie di escalation. I fattori che giocano un ruolo nel guidare la scelta del trattamento sono molti; la presenza dei fattori che abbiamo visto rendere i soggetti più fragili, come l'età avanzata,



la presenza di comorbidità, una lunga durata di malattia, la presenza di disabilità, il precedente utilizzo sequenziale di più farmaci con effetto cumulativo su un sistema immunitario senescente potrebbero essere rilevanti nel modificare il rapporto rischio/beneficio dei diversi DMT, verso un minor profilo di efficacia a fronte di rischi maggiori, in particolare di tipo infettivologico e oncologico. È quindi ragionevole domandarsi se in questi pazienti le strategie terapeutiche debbano subire un adattamento (e quale), o se comunque debbano modificarsi alcuni aspetti gestionali.

Purtroppo, nonostante l'età media della popolazione SM abbia un trend in progressivo aumento, le nostre conoscenze sull'utilizzo dei DMT in questa popolazione di soggetti più fragili sono parziali, dal momento che nella maggior parte dei trials clinici registrativi vengono esclusi sistematicamente i soggetti con età maggiore di 50-55 anni e/o con comorbidità rilevanti. Vi è quindi una notevole discrepanza tra i pazienti arruolati negli studi rispetto a quelli che il neurologo si trova a gestire in contesti reali, dove si sovrappongono altre fragilità età-correlate; nonostante ciò, questi soggetti si trovano a essere trattati secondo linee guida dove in realtà non sono rappresentati. Un primo aspetto da analizzare è, come già accennato, se il profilo di efficacia dei DMT subisca delle modificazioni nel paziente SM fragile. Una recente metanalisi di 38 trials clinici ha analizzato l'efficacia sulla progressione della disabilità di 13 diversi DMT in una popolazione di 28.000 soggetti, e ha messo in evidenza come i trattamenti ad alta efficacia manifestino la propria superiorità rispetto ai DMT con profilo di efficacia minore sotto i 40 anni di età, mentre perdano il loro potenziale terapeutico maggiore mediamente dopo i 53 anni. Gli Autori sono giunti alle conclusioni che l'età è un modificatore essenziale del profilo di efficacia dei farmaci sulla progressione della disabilità (21), per cui sarebbe a loro avviso ipotizzabile anche una loro sospensione una volta raggiunta un'età più avanzata. Risultati analoghi sono emersi da un altro studio, che ha eseguito un'analisi di sottogruppi di trials clinici, e ha messo in luce come l'efficacia dei DMT si riduca dopo i 40 anni (22). Parallelamente alla riduzione dei benefici dei DMT in termini di efficacia con l'avanzare dell'età, della durata di malattia, del passaggio da un fenotipo di malattia da recidivante a progressivo, è lecito domandarsi se questi determinanti di fragilità possano essere rilevanti anche nel modificare il profilo di sicurezza dei trattamenti, esponendo a un maggior rischio di eventi avversi, e quali possano essere le strategie terapeutiche più indicate da mettere in campo.

Abbiamo già sottolineato come l'immunosenescenza, attraverso una disfunzione della risposta immunitaria adattativa e innata, determini una maggiore suscettibilità alle infezioni microbiche (batteriche, virali e fungine) e con un peggior outcome, una ridotta risposta anticorpale a nuovi antigeni e vaccini, e verosimilmente anche un maggior rischio di sviluppare patologie oncologiche. Le persone con SM presentano di per sé un quadro di immunosenescenza precoce il cui effetto viene poi amplificato da tutte le determinanti di fragilità che abbiamo già enumerato. L'insieme di questi fattori potrebbe rendere maggiori i rischi di eventi avversi associati all'utilizzo dei DMT, in particolare di quelli ad alta efficacia e con maggior impatto sul sistema immunitario. I dati della letteratura al riguardo sono scarsi e con risultati discordanti; Autori che hanno valutato attraverso una meta-regressione di 45 studi clinici se specifici eventi avversi fossero correlabili all'età in base al meccanismo di azione delle diverse classi di DMT (immunomodulante, sequestrante o depletivo) hanno evidenziato come l'utilizzo dei farmaci depletivi le cellule B aumenti l'incidenza di neoplasie dopo i 45 anni di età, senza invece esporre a un maggior rischio infettivo (23). Al contrario, altri Autori hanno documentato come il fattore età sia determinante nell'incrementare il rischio infettivo dei DMT ad alta efficacia (24). Risultati analoghi emergono dall'analisi di sottogruppi di pazienti trattati con specifici DMT. In particolare, in uno studio di coorte su 238 pazienti che avevano sviluppato la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), grave complicanza da infezione del virus JC secondaria all'utilizzo di natalizumab, un'età maggiore di 50 anni è risultato essere un fattore fortemente associato a un esordio più precoce di tale complicanza, gravata inoltre da un maggior rischio di mortalità (25). In modo analogo, altre complicanze infettive come la meningite criptococcica in corso di trattamento con fingolimod e le infezioni erpetiche in corso di trattamento con DMT ad alta efficacia in generale sono

state segnalate con maggior frequenza nei pazienti più anziani. Da ultimo, un aumento del rischio infettivo con l'età può essere indotto da effetti legati al trattamento prolungato di specifici DMT, come l'ipogammaglobulinemia con farmaci depletivi le cellule B e la linfocitopenia persistente con modulatori del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1PR) (26).

Alcune comorbidità età-correlate con la necessaria politerapia possono complicare ulteriormente l'approccio terapeutico del paziente SM già fragile, modificando sfavorevolmente il rapporto rischio/beneficio dei DMT o influenzando la scelta del DMT o la prosecuzione di un trattamento già in corso se controindicato o per le possibili interazioni farmacologiche. Quanto detto sinora fa sorgere il dubbio se sia utile e sicuro proseguire il trattamento DMT con l'avanzare dell'età e dello stato di fragilità e quali approcci possano eventualmente essere utilizzati. Accanto alle tre strategie terapeutiche già descritte in precedenza (trattamento precoce con farmaci ad alta efficacia, strategia di escalation e strategia di induction), per particolari situazioni o tipologie di pazienti si va affacciando l'ipotesi dell'interruzione del trattamento o di una strategia di "de-escalation". La strategia di de-escalation consiste nel passaggio a un intervallo di somministrazione prolungato o in una dose ridotta del DMT utilizzato, oppure nello switch a un DMT meno potente ma con profilo di sicurezza migliore, permettendo così di adottare una terapia sartoriale in base all'attività di malattia e ai rischi associati al trattamento nel singolo paziente (27). In caso di persistenza di stabilità clinica e neuroradiologica, l'opzione successiva dopo la de-escalation, da discutere e condividere con il paziente, potrebbe essere poi la sospensione definitiva del trattamento. Non è però ancora ben chiaro quali siano i criteri clinici e temporali più appropriati per mettere in atto queste strategie, dal momento che non esistono ancora Linee Guida che abbiano affrontato questi argomenti così rilevanti con focus specifico sui pazienti più anziani e fragili, e i pochi dati a disposizione derivano per lo più da studi osservazionali retrospettivi su coorti di pazienti di limitata numerosità e con conclusioni contrastanti. Un caveat importante è costituito dal rischio di potenziale riattivazione o rebound dell'attività di malattia dopo sospensione o de-escalation dei DMT, in particolare di quelli ad alta efficacia appartenenti alla categoria dei farmaci sequestranti (ad esempio S1PR e natalizumab). I dati a disposizione dimostrano come la sospensione dei DMT in età più avanzata renda meno probabile una riattivazione della malattia rispetto a quanto avvenga nelle fasce di età più giovani.

Uno studio prospettico con dati ottenuti dal Global MS Database su pazienti in trattamento con DMT immunomodulanti iniettivi ed esenti da ricadute da almeno 5 anni ha messo in luce che mentre i tassi di recidiva rimanevano stabili dopo l'interruzione, gli aspetti di progressione della malattia subivano un'accelerazione, senza però una stratificazione in base alle caratteristiche cliniche dei pazienti, in particolare età, durata di malattia e grado di disabilità (28). Uno studio che ha analizzato l'effetto dell'interruzione dei DMT e l'identificazione dei fattori predittivi a supporto del processo decisionale in una casistica di 221 pazienti con SM ha messo in luce come il sottogruppo di età maggiore di 45 anni e senza evidenza di attività clinica o radiologica della malattia da oltre 4 anni avesse un'alta probabilità di rimanere libero da recidive dopo l'interruzione del trattamento (29). Risultati analoghi sono emersi da uno studio osservazionale retrospettivo che ha coinvolto 600 soggetti con SM di età maggiore di 60 anni e in trattamento DMT da oltre 2 anni, dove è emerso come l'interruzione del trattamento non abbia determinato per la maggior parte di essi una riattivazione della malattia tale da renderne necessaria la ripresa (30). Infine, un recente studio che ha stratificato per età il rischio di riattivazione di malattia in una popolazione di 128 soggetti che avevano sospeso il fingolimod ha messo in luce come si riducesse significativamente con l'età (rischio di riattivazione di circa il 36,5% al di sotto dei 50 anni vs il 19% fra i 50 e 60 anni e, addirittura, lo 0% dopo i 60 anni) (31). Non è dato però sapere se questi dati riflettano anche la progressiva riduzione degli aspetti infiammatori della malattia che si verificano di per sé con l'invecchiamento. Sembra comunque che il fattore età, che incorpora poi il più delle volte gli altri determinanti di fragilità, sia un aspetto determinante a favore, in presenza di stabilità prolungata clinica, in termini di ricadute di malattia e progressione di disabilità, e neuroradiologica, a favore di una de-escalation o sospensione dei DMT.



Conclusioni

Pur nell'ambito dell'estrema variabilità interindividuale della malattia, possono essere considerati "fragili" i soggetti di età più avanzata, con una maggior durata di malattia e grado di disabilità, la presenza di comorbidità e l'assunzione di una politerapia. Questi determinanti di fragilità, singolarmente o attraverso una vicendevole interazione, concorrono a determinare problematiche specifiche e un più elevato livello di complessità gestionale. La SM si modifica con l'età dal punto di vista patogenetico, con una riduzione progressiva degli aspetti infiammatori e una transizione verso prevalenti aspetti di neurodegenerazione. Per effetto dell'immunosenescenza si verificano, inoltre, importanti modificazioni disfunzionali qualitative e quantitative nei compartimenti dell'immunità adattativa e innata, con implicazioni specifiche nella gestione della malattia e dei DMT. È quindi ragionevole teorizzare che nei soggetti più anziani e gravati da altre fragilità, come comorbidità e politerapie, i DMT agiscano in modo diverso, con uno spostamento verso una riduzione del loro profilo di efficacia a fronte di un maggior rischio di complicanze ed eventi avversi. I dati a disposizione sono limitati, dal momento che i pazienti con queste aree di fragilità sono marginalmente rappresentati negli studi registrativi dei DMT e non esistono Linee Guida specifiche che possano guidare le strategie terapeutiche più adeguate da utilizzare nella pratica clinica. In presenza di una malattia stabile dal punto di vista clinico e neuroradiologico si potrebbe contemplare una strategia di de-escalation dei DMT ad alta efficacia seguita, in assenza di riattivazione di malattia e/o progressione di disabilità, da una sospensione definitiva di qualsiasi trattamento, continuando comunque a mantenere un costante e attento monitoraggio. Nella SM la fragilità è una condizione multifattoriale e dinamica; la sua valutazione routinaria nella pratica clinica, con strumenti oggettivi e validati ad hoc, può diventare uno strumento per pianificare un'adeguata gestione multidisciplinare nel lungo termine e rappresentare un valore aggiunto rispetto alla sola valutazione centrata sulla malattia. La sua individuazione precoce come marker multidimensionale di vulnerabilità può aiutare nel riconoscere i soggetti a rischio di future complicanze. In questo modo, all'interno della relazione di cura paziente e professionista potranno, attraverso un processo decisionale consapevole e condiviso, dare valore alla prevenzione dei fattori modificabili che possono peggiorare lo stato di fragilità, e utilizzare in modo più sicuro ed efficace le terapie a disposizione. Sarà infine di fondamentale importanza disegnare studi clinici con un focus specifico sulle persone con SM fragili per ottimizzare la gestione della loro malattia e migliorare la loro QoL.

Bibliografia di riferimento

1. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(3):293-303.
2. Gobbens RJ, Luijckx KG, Wijnen-Sponselee MT, Schols JM. In search of an integral conceptual definition of frailty: opinions of experts. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(5):338-343.
3. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, Cesari M, Chumlea WC, Doehner W, Evans J, Fried LP, Guralnik JM, Katz PR, Malmstrom TK, McCarter RJ, Gutierrez Robledo LM, Rockwood K, von Haehling S, Vandewoude MF, Walston J. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-397.
4. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(3):255-63.
5. Dent E, Martin FC, Bergman H, Woo J, Romero-Ortuno R, Walston JD. Management of frailty: opportunities, challenges, and future directions. *Lancet*. 2019;394(10206):1376-1386.
6. Abete P, Basile C, Bulli G, Curcio F, Liguori I, Della-Morte D, Gargiulo G, Langellotto A, Testa G, Galizia G, Bonaduce D, Cacciatore F. The Italian version of the "frailty index" based on deficits in health: a validation study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(5):913-926.
7. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*; 378(2):169-180.
8. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: clinical aspects. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(6):752-759.
9. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-1452.
10. Belvisi D, Canevelli M, Baione V, Buscarinu MC, Pellicciari G, Fantozzi R, Creta A, Cecchi G, Cola G, Nicoletti CG, Cortese A, De Giglio L, Tartaglia M, Crisafulli SG, Bruno G, Ferraro E, Marfia GA, Centonze D, Salvetti M, Conte A. Operationalization of a frailty index in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional investigation. *Mult Scler*. 2021;27(12):1939-1947.
11. Ayrignac X, Larochelle C, Keezer M, Roger E, Poirier J, Lahav B, Girard M, Prat A, Duquette P. Frailty in ageing persons with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021;27(4):613-620.
12. Martinelli V, Rodegher M, Moiola L, Comi G. Late onset multiple sclerosis: clinical characteristics, prognostic factors and differential diagnosis. *Neurol Sci*. 2004 Nov;25 Suppl 4:S350-355.
13. Guillemin F, Baumann C, Epstein J, Kerschen P, Garot T, Mathey G, Debouverie M; LORSEP Group. Older Age at Multiple Sclerosis Onset Is an Independent Factor of Poor Prognosis: A Population-Based Cohort Study. *Neuroepidemiology*. 2017;48(3-4):179-187.
14. Musella A, Gentile A, Rizzo FR, De Vito F, Fresegna D, Bullitta S, Vanni V, Guadalupi L, Stampanoni Bassi M, Buttari F, Centonze D, Mandolesi G. Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Effects on Motor and Cognitive Functions. *Front Aging Neurosci*. 2018 Aug 8;10:238.
15. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(6):329-342.
16. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020 Aug 21;11:851.
17. Marrie RA, Miller A, Sormani MP, Thompson A, Waubant E, Trojano M, O'Connor P, Reingold S, Cohen JA; attendees of the International Workshop on Comorbidity in Multiple Sclerosis. The challenge of comorbidity in clinical trials for multiple sclerosis. *Neurology*. 2016;86(15):1437-1445.
18. Thelen J, Zvonarev V, Lam S, Burkhardt C, Lynch S, Bruce J. Polypharmacy in Multiple Sclerosis: Current Knowledge and Future Directions. *Mo Med*. 2021;118(3):239-245.
19. Gholamzad M, Ebtekar M, Ardestani MS, Azimi M, Mahmodi Z, Mousavi MJ, Aslani S. A comprehensive review on the treatment approaches of multiple sclerosis: currently and in the future. *Inflamm Res*. 2019;68(1):25-38.



20. Filippi M, Danesi R, Derfuss T, Duddy M, Gallo P, Gold R, Havrdová EK, Kornek B, Saccà F, Tintoré M, Weber J, Trojano M. Early and unrestricted access to high-efficacy disease-modifying therapies: a consensus to optimize benefits for people living with multiple sclerosis. *J Neurol*. 2022;269(3):1670-1677.
21. Weideman AM, Tapia-Maltos MA, Johnson K, Greenwood M, Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. 2017 Nov 10;8:577.
22. Signori A, Schiavetti I, Gallo F, Sormani MP. Subgroups of multiple sclerosis patients with larger treatment benefits: a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Neurol*. 2015;22(6): 960-966.
23. Prosperini L, Haggiag S, Tortorella C, Galgani S, Gasperini C. Age-related adverse events of disease-modifying treatments for multiple sclerosis: A meta-regression. *Mult Scler*. 2021;27(9):1391-1402.
24. Grebenciucova E, Berger JR. Immunosenescence: the role of aging in the predisposition to neuro-infectious complications arising from the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(8):61.
25. Prosperini L, Scarpazza C, Imberti L, Cordioli C, De Rossi N, Capra R. Age as a risk factor for early onset of natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2017;23(5):742-749.
26. Schweitzer F, Laurent S, Fink GR, Barnett MH, Reddel S, Hartung HP, Warnke C. Age and the risks of high-efficacy disease modifying drugs in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(3):305-312.
27. Vollmer BL, Wolf AB, Sillau S, Corboy JR, Alvarez E. Evolution of Disease Modifying Therapy Benefits and Risks: An Argument for De-escalation as a Treatment Paradigm for Patients With Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2022 Jan 25;12:799138.
28. Kister I, Spelman T, Alroughani R, Lechner-Scott J, Duquette P, Grand'Maison F, Slee M, Lugaresi A, Barnett M, Grammond P, Iuliano G, Hupperts R, Pucci E, Trojano M, Butzkueven H; MSBase Study Group. Discontinuing disease-modifying therapy in MS after a prolonged relapse-free period: a propensity score-matched study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;87(10):1133-1137.
29. Bsteh G, Feige J, Ehling R, Auer M, Hegen H, Di Pauli F, Deisenhammer F, Reindl M, Berger T. Discontinuation of disease-modifying therapies in multiple sclerosis - Clinical outcome and prognostic factors. *Mult Scler*. 2017;23(9):1241-1248.
30. Hua LH, Fan TH, Conway D, Thompson N, Kinzy TG. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler*. 2019;25(5): 699-708.
31. Pantazou V, Pot C, Du Pasquier R, Le Goff G, Théaudin M. Recurrence of disease activity after fingolimod discontinuation in older patients previously stable on treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 Jun;51:102918.

Cristina Zuliani

Ambulatorio Sclerosi Multipla, Mirano (Ve)

Sntesi
nfoMedica

Via Brembo, 27 - 20139 Milano (MI) - Tel. +39 02 56665.1