

Progetto di monitoraggio della progressione di disabilità nella Sclerosi Multipla

L'intercettazione della progressione indipendente dalle ricadute nei pazienti con Sclerosi Multipla in terapia ad alta efficacia: un percorso assistenziale multidimensionale

Acronimo: PIRA-MS

Struttura proponente: UO di Neurologia, Ospedale Civile Sant'Agostino Estense, AOU Modena, Centro Malattie Demyelinizzanti.

Responsabili progetto:

Dr.ssa Diana Ferraro (Dirigente Medico Neurologia)

Durata del progetto: 12 mesi

DESCRIZIONE PROGETTO

Background

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia cronica autoimmune, infiammatoria e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale (SNC), che colpisce prevalentemente i giovani adulti e presenta un'elevata eterogeneità clinica e una marcata variabilità del decorso, potenzialmente determinando una significativa disabilità neurologica (1–3). La SM rappresenta un continuum neuropatologico, nel quale i meccanismi di infiammazione focale e neurodegenerazione coesistono fin dalle fasi più precoci della malattia (4). L'accumulo di disabilità può infatti verificarsi precocemente ed essere sostenuto non soltanto dall'attività infiammatoria focale associata alle ricadute, ma anche da meccanismi di infiammazione cronica compartimentalizzata e neurodegenerazione (5).

Negli ultimi anni, la disponibilità di terapie modificanti la malattia ad alta efficacia (*High-Efficacy Therapies, HET*) ha profondamente modificato la gestione terapeutica della SM. L'impiego precoce di HET riduce il rischio di ricadute, di accumulo di nuove lesioni alla RM e ritarda la progressione di disabilità (6).

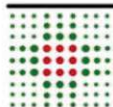
Nonostante il maggiore controllo dell'attività di malattia ottenuto con le HET, una quota di pazienti continua a sviluppare un progressivo accumulo di disabilità anche in assenza di ricadute cliniche o di attività alla RM. Questo fenomeno, definito progressione indipendente dall'attività di ricaduta (*Progression Independent of Relapse Activity, PIRA*), rappresenta oggi un importante meccanismo di accumulo della disabilità nella SM recidivante e può manifestarsi già nelle fasi precoci della malattia e in maniera subdola (7).

La possibilità che la progressione di disabilità avvenga anche in assenza di ricadute cliniche o di un aumento del carico lesionale alla RM (strumento maggiormente utilizzato nel monitoraggio del paziente), sottolinea la necessità di un monitoraggio clinico longitudinale sensibile e multidimensionale, in grado di identificare precocemente modificazioni funzionali.

Razionale

L'identificazione precoce della progressione di disabilità rappresenta una delle principali sfide nella gestione clinica della SM. La progressione può infatti svilupparsi in maniera graduale e subdola, interessare differenti domini neurologici e funzionali e non essere necessariamente accompagnato da ricadute cliniche o da evidenza di nuova attività infiammatoria alla RM (8,9).

L'osservazione di un peggioramento insidioso anche in pazienti con forme recidivanti apparentemente stabili ha progressivamente modificato la concezione dell'accumulo di disabilità nella SM. Il concetto di "silent progression" ha inizialmente evidenziato come un peggioramento a lungo termine possa verificarsi anche in pazienti con malattia recidivante libera da attività clinicamente evidente (10). Successivamente, studi



condotti in ampie coorti real-world hanno dimostrato che il PIRA contribuisce in maniera sostanziale all'accumulo di disabilità e può manifestarsi già nelle fasi precoci della malattia (11).

La valutazione della progressione è ulteriormente complessa per l'elevata eterogeneità delle manifestazioni cliniche della SM. Il peggioramento può coinvolgere, con modalità e tempistiche differenti, la deambulazione, la resistenza allo sforzo, la funzione degli arti superiori e le capacità cognitive, con conseguenze variabili sull'autonomia e sulle attività della vita quotidiana. Nessuna singola misura è pertanto in grado di rappresentare completamente la complessità dell'evoluzione clinico-funzionale del paziente. Un monitoraggio sensibile alla progressione richiede l'integrazione di strumenti complementari, in grado di esplorare differenti domini e di fornire misure quantitative e confrontabili nel tempo (12).

L'Expanded Disability Status Scale (EDSS), concepita da Kurtzke, rappresenta tuttora lo strumento di riferimento per la quantificazione della disabilità nella SM e riveste un ruolo centrale nel follow-up clinico (13). Pur rappresentando una misura consolidata e ampiamente utilizzata, presenta tuttavia alcuni limiti intrinseci. Si tratta di una scala ordinale e non lineare, nella quale il significato di una variazione di punteggio non è uniforme lungo l'intero range; inoltre, con l'aumentare della disabilità, viene attribuito un peso progressivamente maggiore alla funzione deambulatoria. Altri domini clinicamente rilevanti, tra cui la funzione degli arti superiori e le capacità cognitive, risultano invece meno rappresentati (12,14).

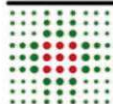
Di conseguenza, modificazioni clinicamente significative possono verificarsi senza determinare una corrispondente variazione del punteggio EDSS. L'integrazione dell'EDSS con misure quantitative di performance rappresenta pertanto un elemento fondamentale per aumentare la sensibilità del monitoraggio e ottenere una rappresentazione più completa della traiettoria individuale della disabilità (14,15).

Tra le misure complementari, il **Timed 25-Foot Walk (T25FW)** rappresenta uno degli strumenti maggiormente utilizzati per la valutazione quantitativa della funzione deambulatoria nella SM. Il test consente di misurare in maniera semplice, standardizzata e riproducibile la performance del cammino su una breve distanza e presenta solide proprietà quale misura di outcome della funzione deambulatoria (16). La capacità di cammino non è tuttavia rappresentata esclusivamente dalla velocità su breve distanza. Alterazioni della resistenza e della capacità di sostenere uno sforzo prolungato possono incidere significativamente sull'autonomia del paziente e sulla partecipazione alle attività della vita quotidiana.

Il **6-Minute Walking Test (6MWT)**, attraverso la valutazione della distanza percorsa in sei minuti, permette di esplorare questa componente della funzione motoria e fornisce informazioni complementari rispetto al T25FW (17). L'integrazione di misure di velocità e di endurance consente pertanto una caratterizzazione più articolata della funzione deambulatoria.

Analogamente, la funzione degli arti superiori rappresenta un dominio rilevante della disabilità nella SM, con possibili ripercussioni sull'autonomia personale e sulle attività quotidiane e lavorative. Il **9-Hole Peg Test (9HPT)** costituisce una misura standardizzata e validata della destrezza manuale e consente di quantificare separatamente la performance di entrambi gli arti superiori (18). La sua integrazione con le misure deambulatorie permette di estendere il monitoraggio a un dominio solo parzialmente rappresentato dall'EDSS.

Il valore dell'approccio multidimensionale assume particolare rilievo proprio nel riconoscimento della PIRA. L'impiego combinato di EDSS, T25FW e 9HPT permette infatti di considerare eventi di peggioramento che interessano domini funzionali differenti, aumentando la capacità di caratterizzare la progressione rispetto all'utilizzo della sola EDSS. Recentemente, tali misure sono state integrate nella definizione di endpoint compositi di PIRA (composite PIRA, cPIRA), nei quali il peggioramento confermato può essere rilevato attraverso una variazione dell'EDSS, del T25FW o del 9HPT (19). Tali evidenze rafforzano il razionale per l'integrazione sistematica di misure quantitative complementari nel follow-up clinico.



La disabilità nella SM non è tuttavia esclusivamente motoria. Le alterazioni cognitive costituiscono una componente frequente e clinicamente rilevante della malattia e possono essere presenti anche nelle fasi iniziali o in pazienti con disabilità fisica relativamente contenuta. I domini maggiormente coinvolti comprendono la velocità di processamento delle informazioni, l'attenzione, l'apprendimento e la memoria. Il deterioramento di queste funzioni può avere ripercussioni significative sull'autonomia personale, sulla capacità lavorativa, sulle relazioni sociali e, più in generale, sulla qualità di vita, risultando al tempo stesso solo parzialmente rappresentato dalle tradizionali misure di disabilità (20).

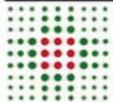
La **Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS)** è stata sviluppata con l'obiettivo di rendere possibile una valutazione cognitiva standardizzata e relativamente rapida anche nell'ambito della pratica clinica. La batteria comprende il **Symbol Digit Modalities Test (SDMT)**, il **California Verbal Learning Test-II (CVLT-II)** e il **Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMT-R)**, consentendo di esplorare rispettivamente la velocità di processamento delle informazioni, l'apprendimento e la memoria verbale e la memoria visuospatiale (21). Tra questi strumenti, il SDMT riveste particolare interesse nella SM per la sua sensibilità alle alterazioni della velocità di processamento delle informazioni e per le solide proprietà quale misura di performance cognitiva (22).

Accanto alle misure cliniche e funzionali oggettive, una valutazione realmente multidimensionale deve considerare anche la prospettiva diretta del paziente. Le scale neurologiche e i test di performance descrivono specifici aspetti della funzione, ma non necessariamente riflettono pienamente l'impatto che la malattia esercita sulla vita quotidiana. I **Patient Reported Outcomes (PROs)** consentono di integrare la valutazione clinica con informazioni direttamente riferite dal paziente. In particolare, la **Multiple Sclerosis Impact Scale-29 (MSIS-29)**, specificamente sviluppata per la SM, permette di valutare l'impatto percepito della malattia nelle sue componenti fisica e psicologica (23).

L'integrazione di EDSS, misure quantitative della performance motoria, valutazione cognitiva e PRO consente quindi di delineare un profilo clinico-funzionale multidimensionale, maggiormente rappresentativo della complessità con cui la disabilità può manifestarsi ed evolvere nel tempo (12,15).

Il valore di tali misure risiede soprattutto nella loro applicazione longitudinale. Una singola valutazione restituisce infatti una fotografia dello stato funzionale del paziente in un determinato momento, mentre la ripetizione periodica e standardizzata dei test consente di delinearne la traiettoria individuale e di identificare eventuali variazioni rispetto alle performance precedenti. Questo aspetto assume particolare importanza nella valutazione della progressione, che richiede di distinguere modificazioni persistenti da oscillazioni transitorie delle performance. La disponibilità di dati clinico-funzionali raccolti sistematicamente nel tempo può pertanto favorire il riconoscimento precoce di un cambiamento significativo e fornire al neurologo elementi aggiuntivi per interpretarne la rilevanza nel contesto della storia clinica individuale (8,15).

L'integrazione sistematica di una batteria multidimensionale nella pratica clinica quotidiana comporta tuttavia un impegno organizzativo rilevante. L'esecuzione standardizzata dei test motori e cognitivi, la somministrazione dei PROs, la registrazione dei risultati e il confronto con le valutazioni precedenti richiedono tempi, competenze specifiche e condizioni adeguate di somministrazione, difficilmente compatibili con quelli della sola visita neurologica ambulatoriale. La disponibilità di una risorsa professionale adeguatamente formata consentirebbe di strutturare il percorso in maniera uniforme, garantendo continuità, periodicità e standardizzazione delle valutazioni e permettendo al neurologo di disporre di informazioni longitudinali organizzate e utilizzabili nell'ambito della valutazione clinica. La standardizzazione del percorso assume pertanto un valore assistenziale concreto: l'esecuzione delle valutazioni secondo modalità e tempistiche definite migliora la confrontabilità delle misure nel tempo e favorisce l'identificazione di variazioni funzionali progressive. La disponibilità di uno spazio e di una risorsa dedicati consente inoltre di integrare una valutazione articolata nel normale percorso ambulatoriale senza gravare sui tempi della visita neurologica, rendendo sostenibile un monitoraggio multidimensionale nella pratica clinica.



Nell'era delle HET, il controllo dell'attività infiammatoria rappresenta un obiettivo terapeutico sempre più raggiungibile, ma non necessariamente coincide con una completa stabilità clinica. Anche in presenza di un efficace controllo delle ricadute e dell'attività neuroradiologica, possono infatti emergere modificazioni funzionali progressive e indipendenti dall'attività di ricaduta (6,7). In questo scenario, diventa fondamentale affiancare ai tradizionali parametri di monitoraggio un approccio longitudinale e multidimensionale, capace di cogliere variazioni anche iniziali nei diversi domini coinvolti nella disabilità. L'identificazione tempestiva di variazioni clinico-funzionali persistenti potenzialmente indicative di PIRA nei pazienti in trattamento con HET può consentire di superare il concetto di semplice controllo dell'attività di malattia, offrendo una rappresentazione più completa della traiettoria clinica individuale e supportando il neurologo in una presa in carico sempre più precoce, consapevole e personalizzata.

Obiettivi diretti

- Implementare un percorso assistenziale strutturato e multidimensionale per il monitoraggio clinico-funzionale dei pazienti con SM in trattamento con HET.
- Migliorare il monitoraggio longitudinale della disabilità nei pazienti in trattamento con HET, integrando la valutazione neurologica e l'EDSS con strumenti standardizzati in grado di esplorare differenti domini clinico-funzionali.
- Favorire l'identificazione precoce di variazioni clinico-funzionali persistenti potenzialmente indicative di PIRA nei pazienti in trattamento con HET.
- Ottimizzare la personalizzazione del percorso assistenziale e terapeutico attraverso il riconoscimento tempestivo di variazioni clinico-funzionali non adeguatamente rilevate dal solo EDSS, supportando una presa in carico più precoce e individualizzata del paziente.

Modalità operative

Il percorso assistenziale sarà rivolto ai pazienti con SM in trattamento con HET afferenti al Centro Malattie Demyelinizzanti. Nell'ambito delle visite ambulatoriali di routine, il neurologo effettuerà la valutazione clinica, comprensiva dell'esame obiettivo neurologico e della determinazione del punteggio EDSS. A completamento della visita, una risorsa qualificata e specificamente formata eseguirà una valutazione multidimensionale mediante Timed 25-Foot Walk (T25FW), 6-Minute Walking Test (6MWT), 9-Hole Peg Test (9HPT) e batteria BICAMS (SDMT, CVLT-II e BVMT-R). La valutazione sarà inoltre integrata dalla somministrazione del questionario MSIS-29, volto a rilevare l'impatto della malattia percepito dal paziente.

Le valutazioni saranno effettuate con cadenza semestrale e integrate nel percorso assistenziale ordinario. Per garantire condizioni standardizzate di somministrazione dei test e preservare al contempo la regolare attività ambulatoriale, saranno svolte in uno spazio appositamente dedicato.

I risultati saranno registrati in un database elettronico dedicato e confrontati longitudinalmente con le precedenti valutazioni clinico-funzionali del singolo paziente. La disponibilità di misure standardizzate e ripetute nel tempo consentirà di delineare la traiettoria individuale della disabilità e di intercettare precocemente variazioni clinico-funzionali potenzialmente non rilevate dal solo EDSS, con particolare attenzione a possibili segnali di PIRA. Le informazioni così ottenute contribuiranno a supportare una presa in carico assistenziale più tempestiva e personalizzata. L'implementazione del percorso contribuirà così a consolidare un modello assistenziale strutturato e standardizzato per il monitoraggio multidimensionale dei pazienti in trattamento con HET, integrabile stabilmente nella pratica clinica del Centro.

Risorse Professionali

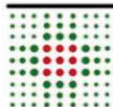
Per la realizzazione del progetto è necessaria una risorsa con formazione scientifica specifica (Laurea Magistrale in Biotecnologie Farmaceutiche, LM-09) e competenze nella somministrazione standardizzata dei test clinico-funzionali e cognitivi previsti dal percorso. La risorsa dovrà inoltre possedere esperienza nella gestione e registrazione dei dati clinici e nel monitoraggio longitudinale dei pazienti con SM garantendo continuità e standardizzazione delle valutazioni nel corso del progetto.

Budget

35.000 euro (+ IVA) per un anno di attività di un Biotecnologo - Clinical Data Manager dedicato al progetto.

Bibliografia

1. Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006 Mar 1;129(3):595–605. doi:10.1093/BRAIN/AWH714 PubMed PMID: 16415309.
2. Lublin FD, Häring DA, Ganjgahi H, Ocampo A, Hatami F, Čuklina J, et al. How patients with multiple sclerosis acquire disability. *Brain*. 2022 Sep 1;145(9):3147–61. doi:10.1093/brain/awac016 PubMed PMID: 35104840.
3. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):1914–29. doi:10.1093/BRAIN/AWQ118 PubMed PMID: 20534650.
4. Filippi M, Amato MP, Avolio C, Gallo P, Gasperini C, Inglese M, et al. Towards a biological view of multiple sclerosis from early subtle to clinical progression: an expert opinion. *J Neurol*. 2025 Feb 1;272(2). doi:10.1007/S00415-025-12917-4 PubMed PMID: 39891770.
5. Marastoni D, Colato E, Foschi M, Tamanti A, Ziccardi S, Eccher C, et al. Intrathecal Inflammatory Profile and Gray Matter Damage Predict Progression Independent of Relapse Activity in Early Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2025 May 1;12(4). doi:10.1212/NXI.0000000000200399 PubMed PMID: 40311103.
6. Guarnaschelli MF, Marrodan M, Sosa BE, Perez Arana CI, Farez MF, Fiol MP, et al. Early use of high-efficacy disease-modifying therapies reduces the risk of progression independent of relapse and MRI activity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2026. doi:10.1177/13524585261442036 PubMed PMID: 42057337.
7. Portaccio E, Betti M, De Meo E, Pastò L, Prestipino E, Lugaesri A, et al. Toward a Unified Definition of Progression Independent of Relapse Activity in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2025 Oct 21;105(8):e213977. doi:10.1212/WNL.0000000000213977 PubMed PMID: 40982769.
8. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, Lassmann H, Paul F, Rovira À, et al. Identifying Progression in Multiple Sclerosis: New Perspectives. *Annals of Neurology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020. p. 438–52. doi:10.1002/ana.25808 PubMed PMID: 32506714.
9. Loreface L, Mellino P, Fenu G, Cocco E. How to measure the treatment response in progressive multiple sclerosis: Current perspectives and limitations in clinical settings'. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. Elsevier B.V.; 2023. doi:10.1016/j.msard.2023.104826 PubMed PMID: 37327601.
10. Cree BAC, Hollenbach JA, Bove R, Kirkish G, Sacco S, Caverzasi E, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2019 May 1;85(5):653–66. doi:10.1002/ana.25463 PubMed PMID: 30851128.
11. Portaccio E, Bellinva A, Fonderico M, Pastò L, Razzolini L, Totaro R, et al. Progression is independent of relapse activity in early multiple sclerosis: a real-life cohort study. *Brain*. 2022 Aug 1;145(8):2796–805. doi:10.1093/brain/awac111 PubMed PMID: 35325059.
12. Inojosa H, Schrieffer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2020. doi:10.1016/j.autrev.2020.102512 PubMed PMID: 32173519.



13. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33. 1983;1444–1444.
14. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis [Internet]. 2014. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/14/58>
15. Ontaneda D, Cohen JA, Amato MP. Clinical outcome measures for progressive MS trials. *Multiple Sclerosis*. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 1627–35. doi:10.1177/1352458517729465
16. Motl RW, Cohen JA, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, et al. Validity of the timed 25-foot walk as an ambulatory performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 704–10. doi:10.1177/1352458517690823 PubMed PMID: 28206828.
17. Kieseier BC, Pozzilli C. Assessing walking disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012. p. 914–24. doi:10.1177/1352458512444498 PubMed PMID: 22740603.
18. Feys P, Lamers I, Francis G, Benedict R, Phillips G, LaRocca N, et al. The Nine-Hole Peg Test as a manual dexterity performance measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 711–20. doi:10.1177/1352458517690824 PubMed PMID: 28206826.
19. Kappos L, Yiu S, Reucassel J, Oh J, Granziera C, Killestein J, et al. Performance of Composite Endpoints Defining Progression Independent of Relapse Activity in Multiple Sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2025 Sep 1;12(9):1805–12. doi:10.1002/ACN3.70111 PubMed PMID: 40629721.
20. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, Niccolai C, Severo M, Patti F, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Multiple Sclerosis*. 2017 Aug 1;23(9):1258–67. doi:10.1177/1352458516674367 PubMed PMID: 27738090.
21. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a brief international cognitive assessment for multiple sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal*. 2012. p. 891–8. doi:10.1177/1352458511431076 PubMed PMID: 22190573.
22. Benedict RHB, Deluca J, Phillips G, LaRocca N, Hudson LD, Rudick R. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. SAGE Publications Ltd; 2017. p. 721–33. doi:10.1177/1352458517690821 PubMed PMID: 28206827.
23. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29) A new patient-based outcome measure. *Brain*. 2001. doi:10.1093/brain/124.5.962