

**IL PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA:
DAL SINTOMO ALL'EROGAZIONE DEL FARMACO.
IL VALORE AGGIUNTO DELL'ASSISTENZA
FARMACEUTICA TERRITORIALE**



Roma, 5 luglio 2017

LA COMORBIDITA'

Luca Prosperini



Outline della presentazione

- Comorbidità: definizione e prevalenza
- Impatto sul decorso della SM
- Impatto sulla scelta della terapia
- Comorbidità o complicanze?
- Conclusioni

Outline della presentazione

- Comorbidità: definizione e prevalenza**
- Impatto sul decorso della SM
- Impatto sulla scelta della terapia
- Comorbidità o complicanze?
- Conclusioni

Comorbidità, comorbilità, comorbosità

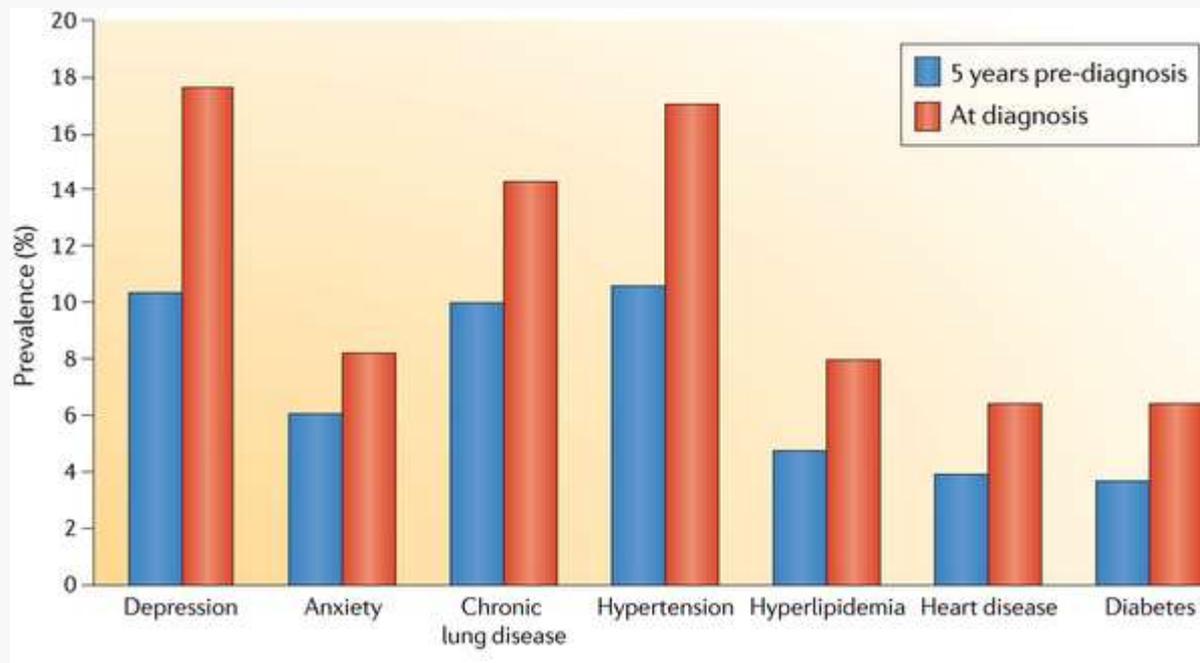
DEFINIZIONE: presenza di patologie diverse in uno stesso individuo

Più precisamente, la comorbidità è un 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, che condizionano la terapia, gli esiti della patologia principale, la qualità di vita del paziente, la durata di un eventuale ricovero in ospedale.

Secondo la letteratura medica, il primo a usare e definire il termine *co-morbidity* è stato l'epidemiologo americano Alvan R. Feinstein in un articolo pubblicato nel 1970 (*The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease*, "Journal of Chronic Diseases", Vol. 23, Issue 7, pp. 455-468).



Prevalenza delle comorbidità in SM



Tutte le comorbidità sopra elencate (eccetto dislipidemia) erano più comuni nel gruppo SM (n = 23,382) rispetto ad un gruppo di controllo (n = 116,638) appaiato per sesso, età, area geografica

Depressione: prevalenza *lifetime* fino al 50%, >3X popolazione generale

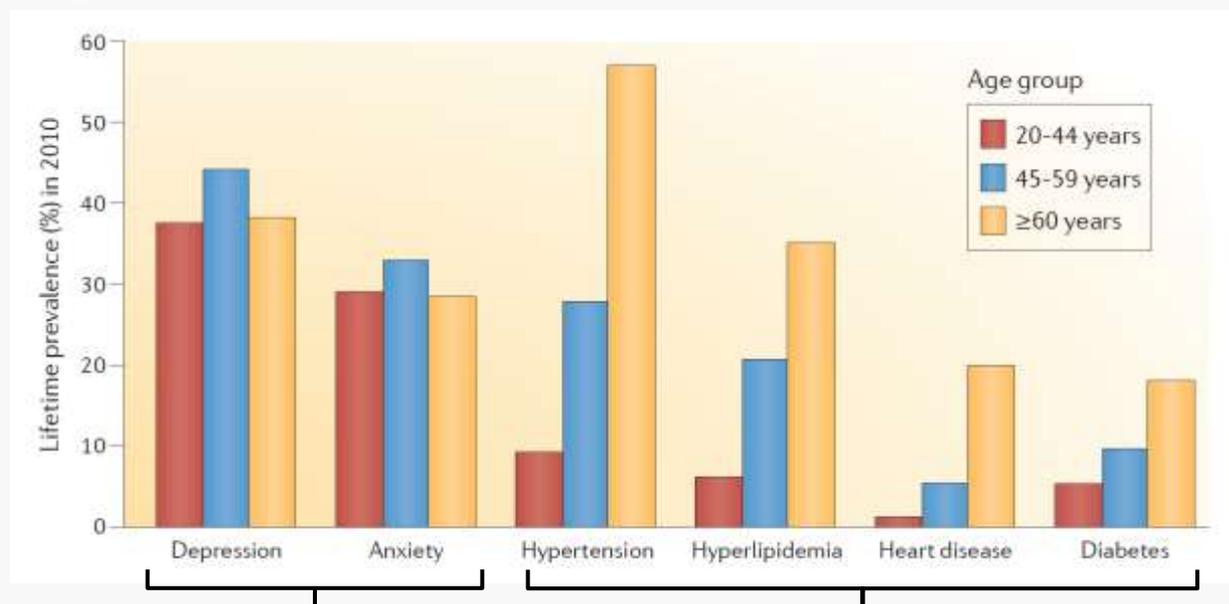
Ansia (generalizzata o fobie specifiche): prevalenza *lifetime* fino al 35%

Altro: disturbo bipolare, psicosi, disturbo ossessivo-compulsivo (1-5%)



Relazione tra età & comorbidità in SM

Age-specific prevalence of common comorbidities in a prevalent MS cohort from Manitoba in 2010¹



La prevalenza delle comorbidità psichiatriche non è influenzata dall'età

La prevalenza delle comorbidità internistiche aumenta con l'età

Il trattamento poli-farmacologico dovuto alla presenza di una o più comorbidità è associato a peggioramento di alcuni sintomi della SM, tra cui fatica e deficit cognitivi²

Relazione tra sesso & comorbidità in SM

Comorbidity, n (%)	MS population			Matched population			MS: matched	
	Female (n = 16,803)	Male (n = 6,579)	Female: male ratio (95% CI)	Female (n = 83,797)	Male (n = 32,841)	Female: male ratio (95% CI)	Female: female ratio (95% CI)	Male: male ratio (95% CI)
Hypertension	2,394 (14.2)	1,413 (21.5)	0.66 (0.63-0.70)	10,320 (12.3)	4,768 (14.5)	0.85 ^a (0.82-0.88)	1.16 (1.11-1.21)	1.48 (1.40-1.56)
Diabetes	812 (4.83)	518 (7.87)	0.61 (0.55-0.68)	3,690 (4.4)	1,979 (6.03)	0.73 ^b (0.69-0.77)	1.10 (1.02-1.18)	1.31 (1.19-1.43)
Heart disease	843 (5.02)	678 (10.3)	0.49 (0.44-0.54)	3,140 (3.75)	2,705 (8.24)	0.45 (0.42-0.49)	1.34 (1.24-1.44)	1.25 (1.16-1.36)
Hyperlipidemia	942 (5.61)	668 (10.1)	0.55 (0.50-0.61)	4,584 (5.47)	3,225 (9.82)	0.56 (0.52-0.60)	1.02 (0.96-1.10)	1.03 (0.96-1.12)
Fibromyalgia	258 (1.54)	48 (0.73)	2.10 (1.55-2.86)	454 (0.54)	78 (0.24)	2.28 (1.79-2.90)	2.83 (2.43-3.30)	3.07 (2.15-4.40)
Inflammatory bowel disease	99 (0.59)	32 (0.49)	1.21 (0.81-1.80)	32 (0.49)	93 (0.28)	1.25 (0.99-1.58)	1.66 (1.32-2.09)	1.72 (1.15-2.56)
Chronic lung disease	2,269 (13.5)	651 (9.90)	1.36 (1.26-1.48)	8,160 (9.74)	2,696 (8.21)	1.19 ^c (1.14-1.24)	1.39 (1.33-1.45)	1.21 (1.11-1.31)
Epilepsy	331 (1.97)	170 (2.58)	0.76 (0.64-0.92)	735 (0.88)	299 (0.91)	0.96 ^d (0.84-1.10)	2.25 (1.97-2.55)	2.84 (2.36-3.42)
Depression	2,869 (17.1)	695 (10.6)	1.62 (1.50-1.75)	9,025 (10.8)	1,911 (5.82)	1.85 ^e (1.76-1.94)	1.59 (1.53-1.65)	1.82 (1.67-1.97)
Anxiety	2,060 (12.3)	534 (8.12)	1.51 (1.46-1.56)	6,535 (7.80)	1,500 (4.57)	1.71 ^f (1.53-1.90)	1.57 (1.50-1.65)	1.78 (1.62-1.95)
Bipolar	591 (3.52)	176 (2.69)	1.31 (1.11-1.55)	1,582 (1.89)	391 (1.19)	1.58 (1.42-1.77)	1.86 (1.70-2.40)	2.25 (1.88-2.68)
Schizophrenia	151 (0.90)	100 (1.52)	0.59 (0.53-0.65)	634 (0.76)	313 (0.95)	0.79 ^g (0.69-0.91)	1.19 (1.00-1.42)	1.59 (1.28-1.99)

- Higher prevalence in men with MS
- Higher prevalence in women with MS

Sono state dimostrate differenze significative tra i due sessi in termini di comorbidità

Outline della presentazione

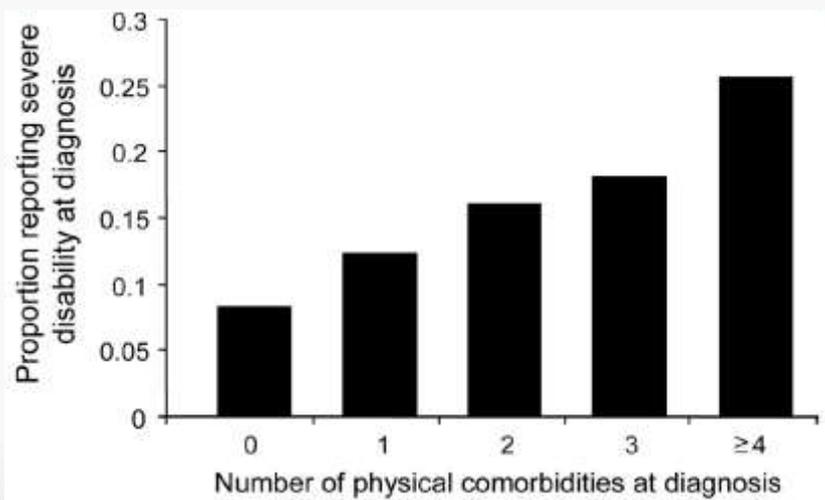
- Comorbidità: definizione e prevalenza
- **Impatto sul decorso della SM**
- Impatto sulla scelta della terapia
- Comorbidità o complicanze?
- Conclusioni

Impatto delle comorbidità sulla fase diagnostica

Registro NARCOMS (n = 8,893)

Age at symptom onset

Comorbidity category	<25 y			≥25 y and <40 y			≥40 y		
	Unaffected, mean (SD)	Affected, mean (SD)	Difference (95% CI)	Unaffected, mean (SD)	Affected, mean (SD)	Difference (95% CI)	Unaffected, mean (SD)	Affected, mean (SD)	Difference (95% CI)
Vascular	9.9 (8.7)	18.7 (11.0)	8.8 (7.5-10.1)*	5.9 (6.1)	9.3 (7.6)	3.4 (2.9-4.0)*	3.6 (3.9)	4.9 (4.7)	1.3 (0.9-1.8)*
Autoimmune	10.1 (9.0)	16.4 (9.8)	6.3 (4.9-7.6)*	6.2 (6.4)	8.9 (7.1)	2.7 (2.0-3.4)*	3.7 (4.1)	5.2 (4.7)	1.4 (0.8-2.1)*
Musculoskeletal	10.1 (8.8)	19.0 (10.6)	8.9 (7.4-10.5)*	6.0 (6.3)	10.7 (7.4)	4.7 (3.9-5.4)*	3.7 (4.0)	6.0 (5.2)	2.3 (1.6-3.0)*
Gastrointestinal	10.1 (9.0)	14.6 (9.9)	4.5 (3.2-5.7)*	6.2 (6.4)	8.2 (7.0)	2.0 (1.4-2.7)*	3.9 (4.2)	4.5 (4.6)	0.6 (-0.06 to 1.3) [†]
Visual	9.9 (8.7)	20.2 (9.2)	10.3 (7.5-13.0)*	6.0 (6.2)	10.1 (7.8)	4.1 (2.7-5.5)*	3.7 (4.0)	5.6 (5.0)	1.9 (0.7-3.2)*
Mental	9.9 (8.9)	14.6 (10.0)	6.3 (4.9-7.6)*	6.0 (6.3)	8.0 (6.8)	2.0 (1.6-2.5)*	3.9 (4.2)	4.2 (4.3)	0.3 (-0.2 to 0.8) [‡]

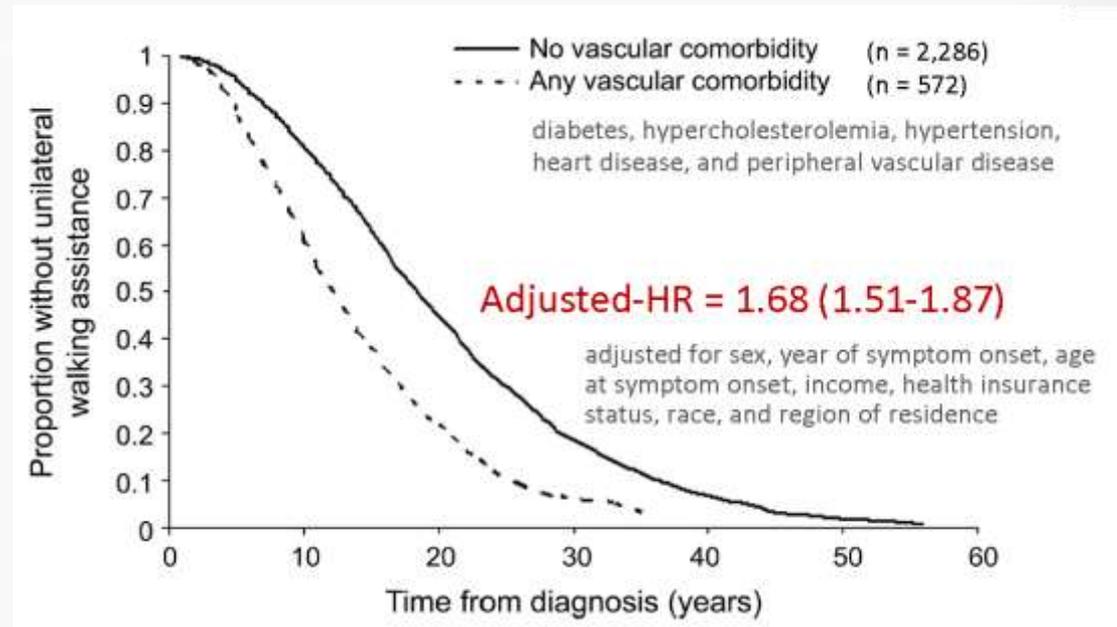


La presenza di comorbidità - in particolare malattie vascolari, obesità, malattie muscolo-scheletriche e malattie psichiatriche - è associata a ritardo diagnostico e maggiore disabilità al momento della diagnosi di SM

Il ritardo diagnostico è maggiore nella classe di età <25 anni

Impatto delle comorbidità vascolari sulla disabilità

Registro NARCOMS (n = 8,893)¹



Framingham Risk Score in MS²

Simplified 10-year Framingham General Cardiovascular Disease Risk Score (FR) based on age, gender, smoking status, body mass index, systolic blood pressure, type II diabetes and use of antihypertensive medications.

MS subjects (n = 265) and matched controls (n = 530) showed comparable FR (P = 0.212)

SP-MS presented significantly higher FR compared to RR-MS (P < 0.001)

Direct correlations of FR with EDSS score and MS Severity Scale (P < 0.001)

¹Marrie AR et al. Neurology 2010; ²Moccia M et al. Eur J Neurol 2015

Impatto delle comorbidità sulla mortalità

- Median survival from birth in the MS population (n = 5,797) was 75.9 vs 83.4 years in the matched population (n = 28,807)
- MS was associated with an approximately 2-fold increased risk of death (higher mortality rates due to infectious diseases and diseases of the respiratory system)
- Comorbidity did not preferentially increase mortality risk in the MS population as compared with controls¹

Variable ^b	Both populations	Matched population only	MS population only
Population			
Matched	1.0		
MS	2.40 (2.24, 2.58)		
Comorbidity			
Diabetes	1.60 (1.48, 1.72)	1.66 (1.53, 1.80)	1.47 (1.25, 1.73)
Hypertension	1.08 (1.01, 1.15)	1.11 (1.03, 1.20)	0.92 (0.80, 1.05)
Ischemic heart disease	1.80 (1.68, 1.93)	1.87 (1.73, 2.03)	1.50 (1.28, 1.75)
Depression	1.52 (1.40, 1.65)	1.52 (1.37, 1.67)	1.62 (1.39, 1.88)
Anxiety	0.77 (0.71, 0.84)	0.79 (0.72, 0.87)	0.72 (0.61, 0.84)
Bipolar	1.44 (1.24, 1.67)	1.56 (1.31, 1.86)	1.10 (0.83, 1.47)
Autoimmune thyroid disease	0.87 (0.76, 0.99)	0.83 (0.71, 0.97)	1.01 (0.77, 1.33)
Migraine	0.68 (0.60, 0.77)	0.71 (0.61, 0.82)	0.61 (0.48, 0.76)
Epilepsy	1.32 (0.55, 3.17)	1.25 (0.40, 3.90)	1.07 (0.27, 4.31)
Lung disease	1.60 (1.50, 1.72)	1.73 (1.60, 1.87)	1.21 (1.03, 1.42)

not accounting for disability status or comorbid health behaviours

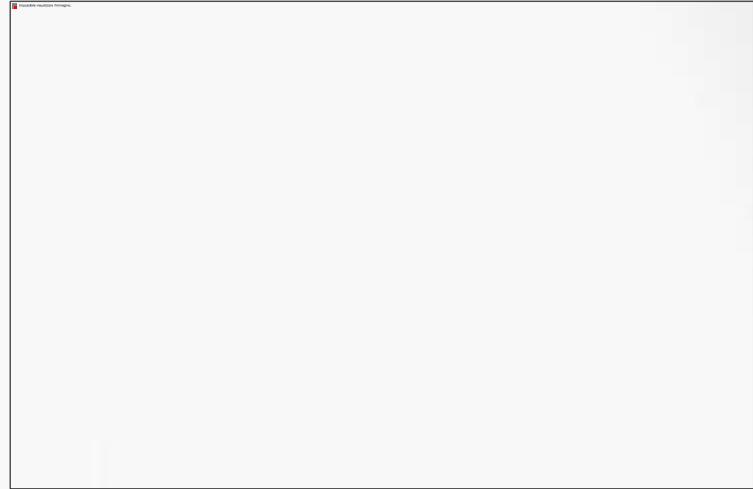
■ Higher mortality

Another study on 2,994 US veterans found that the Seattle Index of Comorbidity was associated with increased mortality (HR 1.09, 95% CI 1.05–1.13) after accounting for physical functioning, mental health, smoking and physical activity²

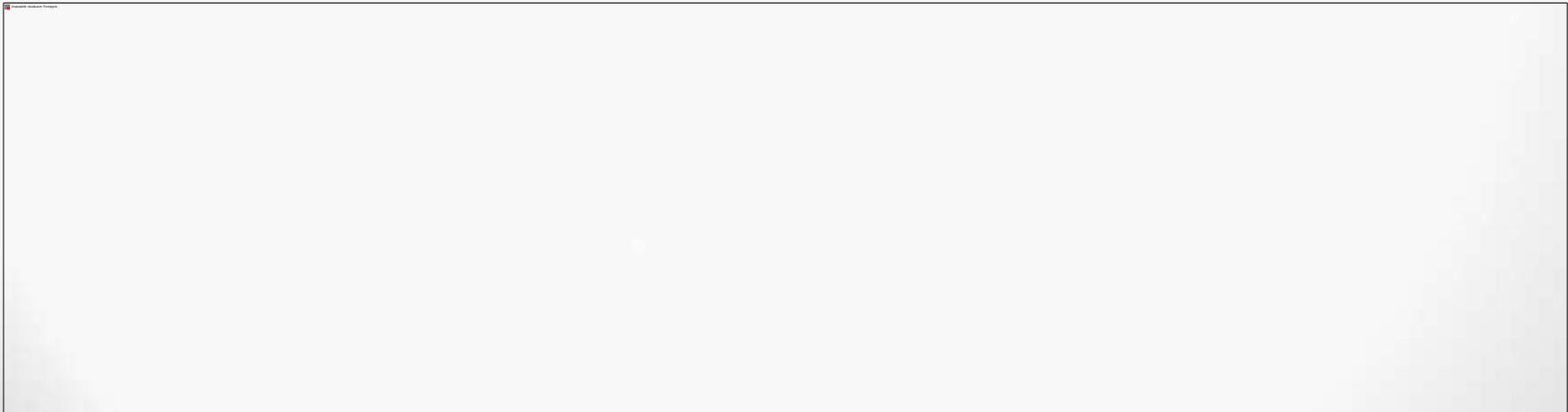
¹Marrie AR et al. Neurology 2015; ²Turner AP et al. Arch Phys Med Rehabil 2015

Comorbidità & qualità della vita

Physical comorbidity had only slight direct effects on HRQoL, but indirect effects — mediated by depression, anxiety and fatigue — were twice as strong¹



MS patients with comorbid migraine (n = 44) and 44 sex/age-matched MS subjects free from primary headache (n = 44) underwent the MSQoL-54²

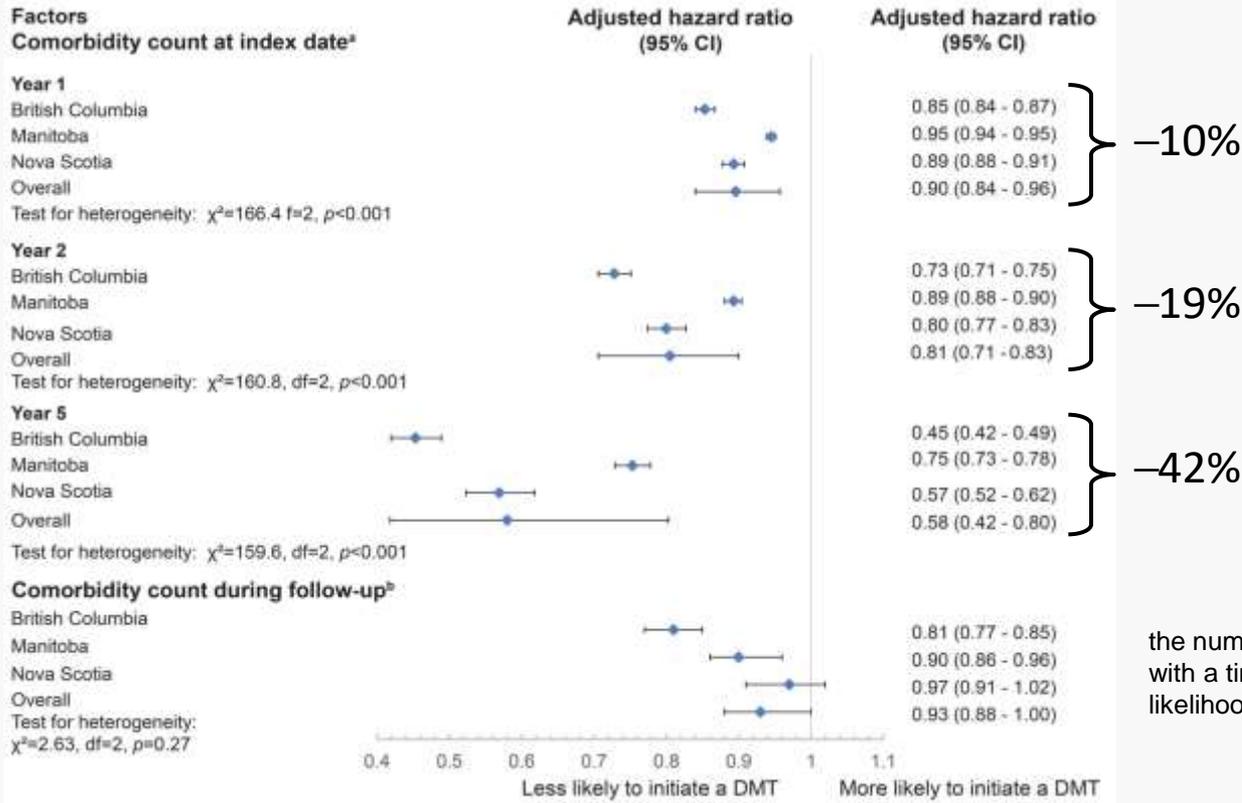


Outline della presentazione

- Comorbidità: definizione e prevalenza
- Impatto sul decorso della SM
- **Impatto sulla scelta della terapia**
- Comorbidità o complicanze?
- Conclusioni

Comorbidità & inizio della terapia *disease-modifying*

10,698 persons with incident MS, half of whom had ≥ 1 comorbidities



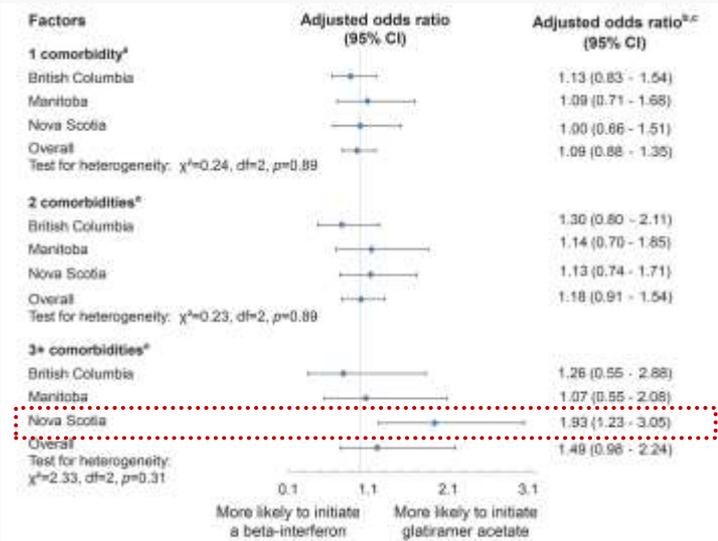
Probabilità di iniziare una DMT in caso di comorbidità

the number of comorbidities was associated with a time-dependent reduction in the likelihood of initiating a DMT

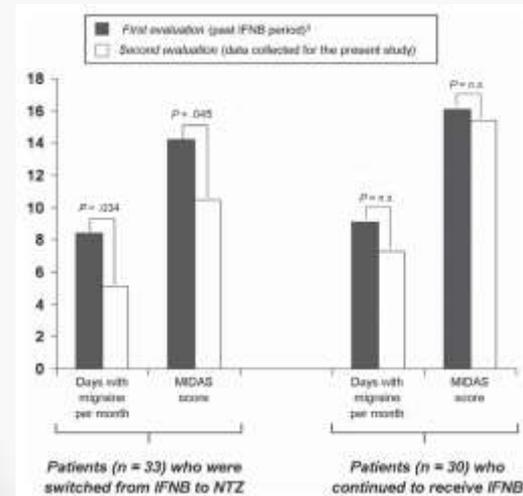
- Comorbid anxiety and ischemic heart disease were associated with reduced DMT initiation
- Comorbid depression was associated with higher probability of DMT initiation

Impatto delle comorbidità sulla scelta della terapia

Neither the number of comorbidities nor individual comorbidities were associated with the DMT choice¹



IFNB might represent an important trigger for worsening of comorbid migraine^{2,3}



Predictors	Odds ratio	95% Confidence intervals		p value	
		Lower bound	Upper bound		
MS group (patients with MS and comorbid migraine) n = 205	BDI (each grade)	4.294	1.775	10.390	0.001
	STAI-2 score ≥ 40	5.786	1.725	19.415	0.004
	Ongoing IFNB therapy	2.337	1.121	7.353	0.028
Control group (migraineurs subjects without MS) n = 63	BDI (each grade)	3.453	1.007	11.843	0.048
	STAI-2 score ≥ 40	4.582	1.367	15.362	0.014

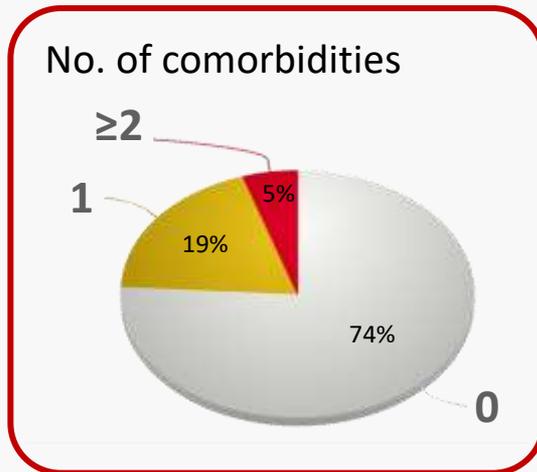
MS multiple sclerosis, BDI Beck Depression Inventory, STAI-2 State and Trait Anxiety Inventory-2, IFNB interferon beta

¹Zhang T et al. Neurology 2016; ²Villani V et al. Headache 2012; ³Villani V et al. Neurol Sci 2012

Studio italiano (MUST) sulle comorbidità in SM

Descrizione della popolazione in studio

- 2076 patients with MS
- ~10% newly diagnosed MS patients in Italy in 2010-2016
- 1877/2076 with data on comorbidities at diagnosis
- Mean age at diagnosis (SD): 35.3 (11.3)
- Females: 64.9%
- Mean time from onset to diagnosis (SD): 3.1 years (5.4)
- Median time from onset to diagnosis (IQR): 0.8 (0.2-3.4)
- 24% of them reported at least one comorbidity at diagnosis



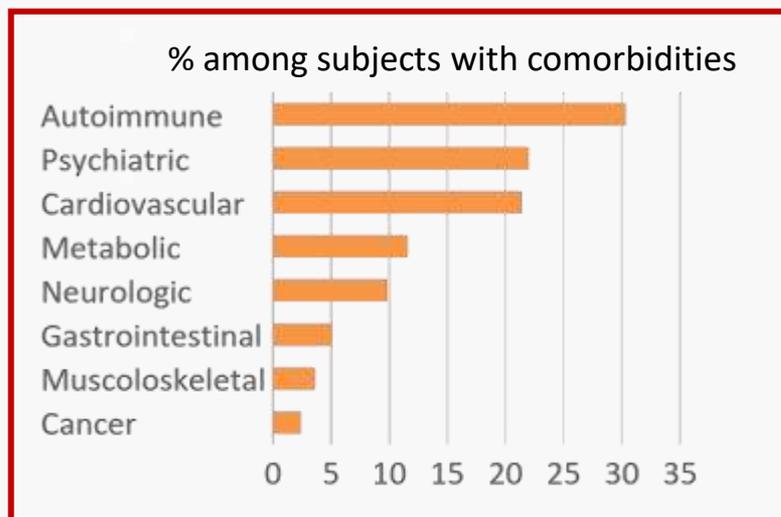
Studio italiano (MUST) sulle comorbidità in SM

tipologie di comorbidità e fattori associati

- The most common comorbidities were autoimmune, psychiatric and vascular disorders
- Age at diagnosis was the only baseline factor associated with the presence of comorbidity

Increased prevalence of some comorbidities over the lifetime

Diagnostic delay in presence of comorbidities

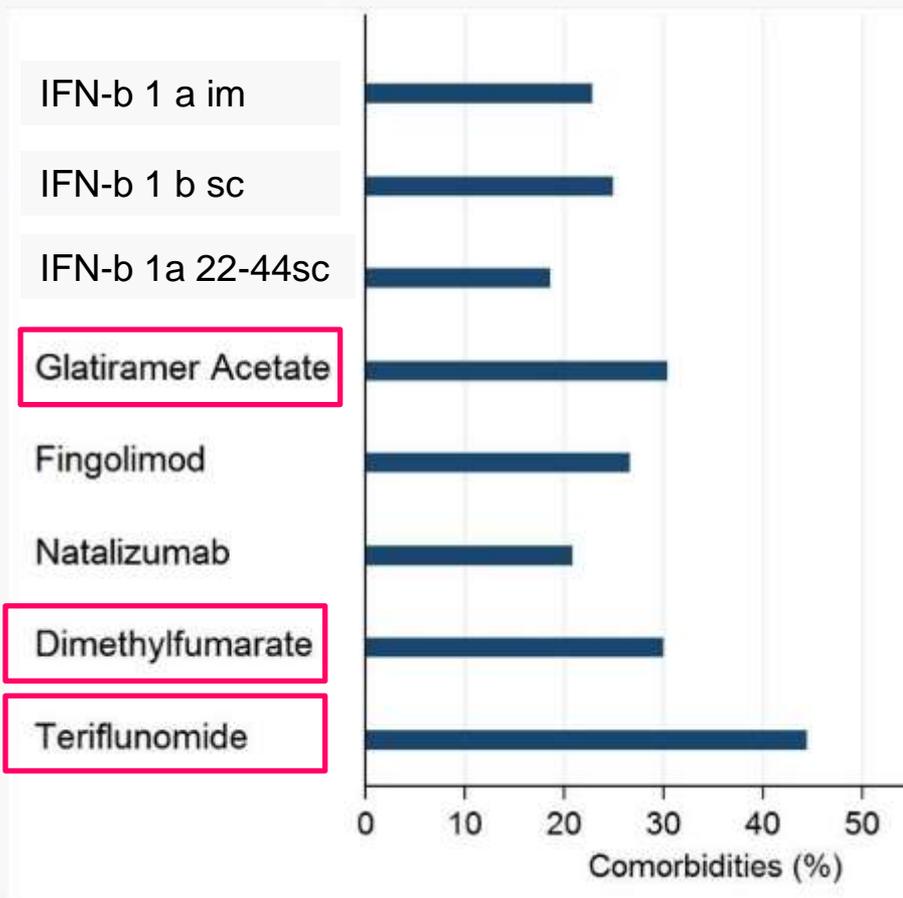


	Univariable p-value*	Multivariable p-value*
Age	< 0.001	< 0.001
Female sex	0.15	NS
EDSS	0.001	NS
Time since onset	0.001	NS
≥1 relapse previous year	< 0.001	NS
Active lesions	0.86	NS
Spinal cord lesions	0.69	NS
> 9 T2 lesions at brain MRI	0.62	NS
Formal education	0.048	NS

* adjusted for center and year of diagnosis

Studio italiano (MUST) sulle comorbidità in SM

le comorbidità influenzano la scelta terapeutica

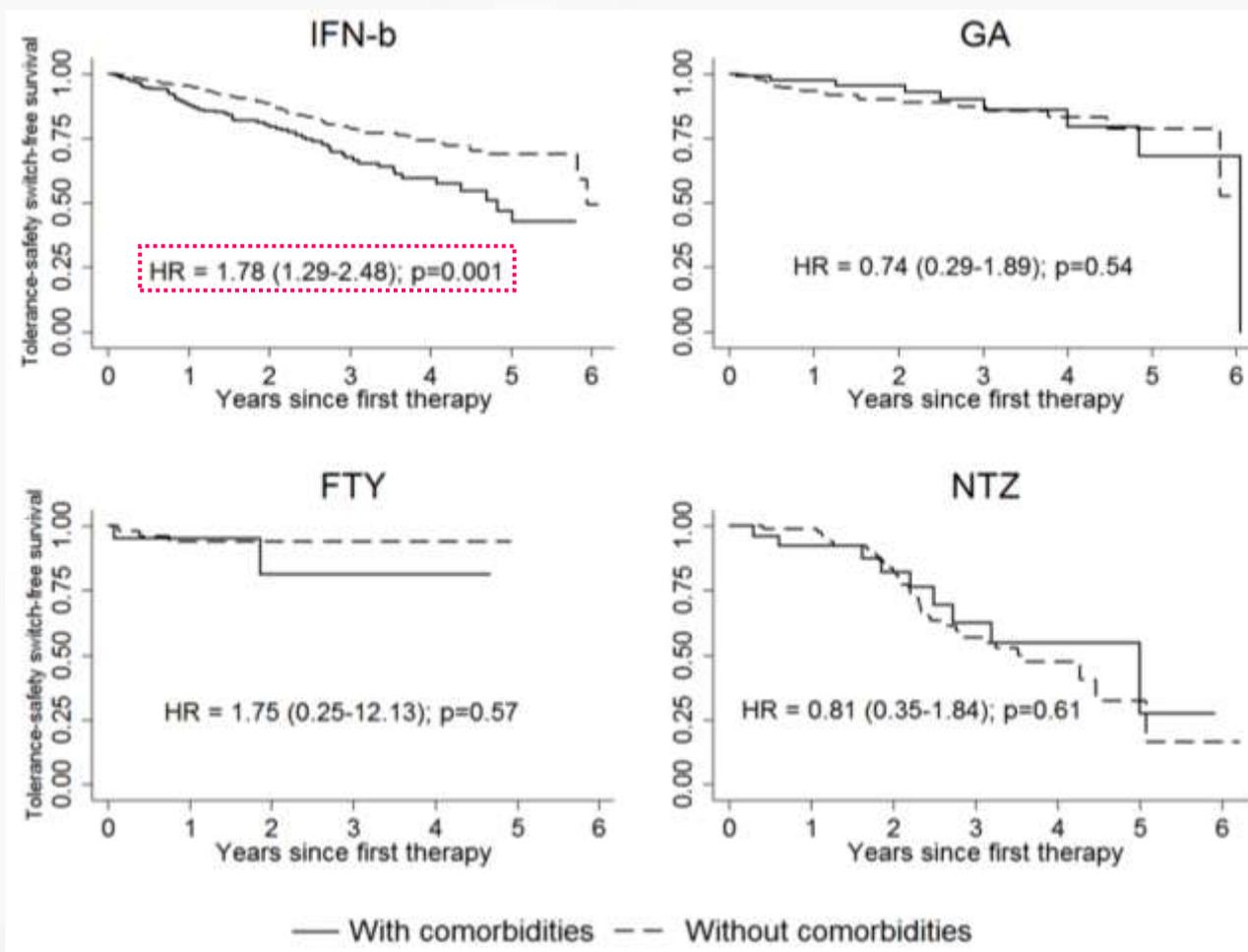


$p = 0.01$

$p = 0.59$ after adjustment for age, year, center

Studio italiano (MUST) sulle comorbidità in SM

comorbidità e interruzione della terapia per mancanza di tollerabilità



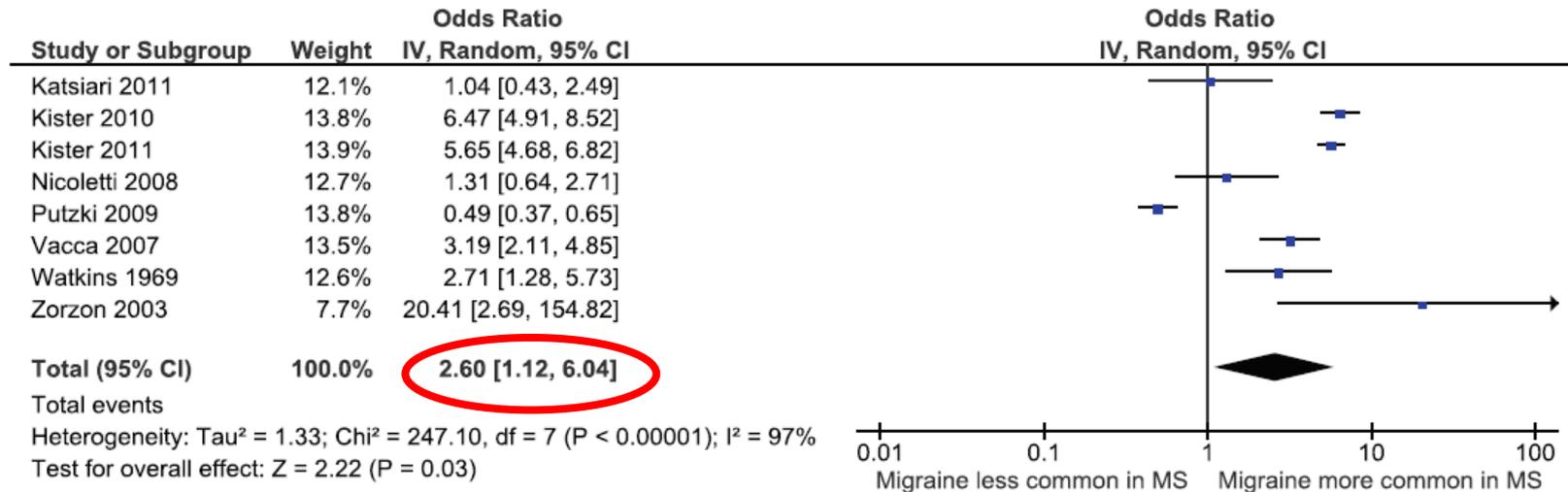
p = 0.04 by the interaction test (IFN, GA, NTZ, FTY)

Outline della presentazione

- Comorbidità: definizione e prevalenza
- Impatto sul decorso della SM
- Impatto sulla scelta della terapia
- Comorbidità o complicanze?**
- Conclusioni

Cefalee primarie e SM

Le cefalee primarie sono diagnosticate più frequentemente nei pazienti SM che nella popolazione generale



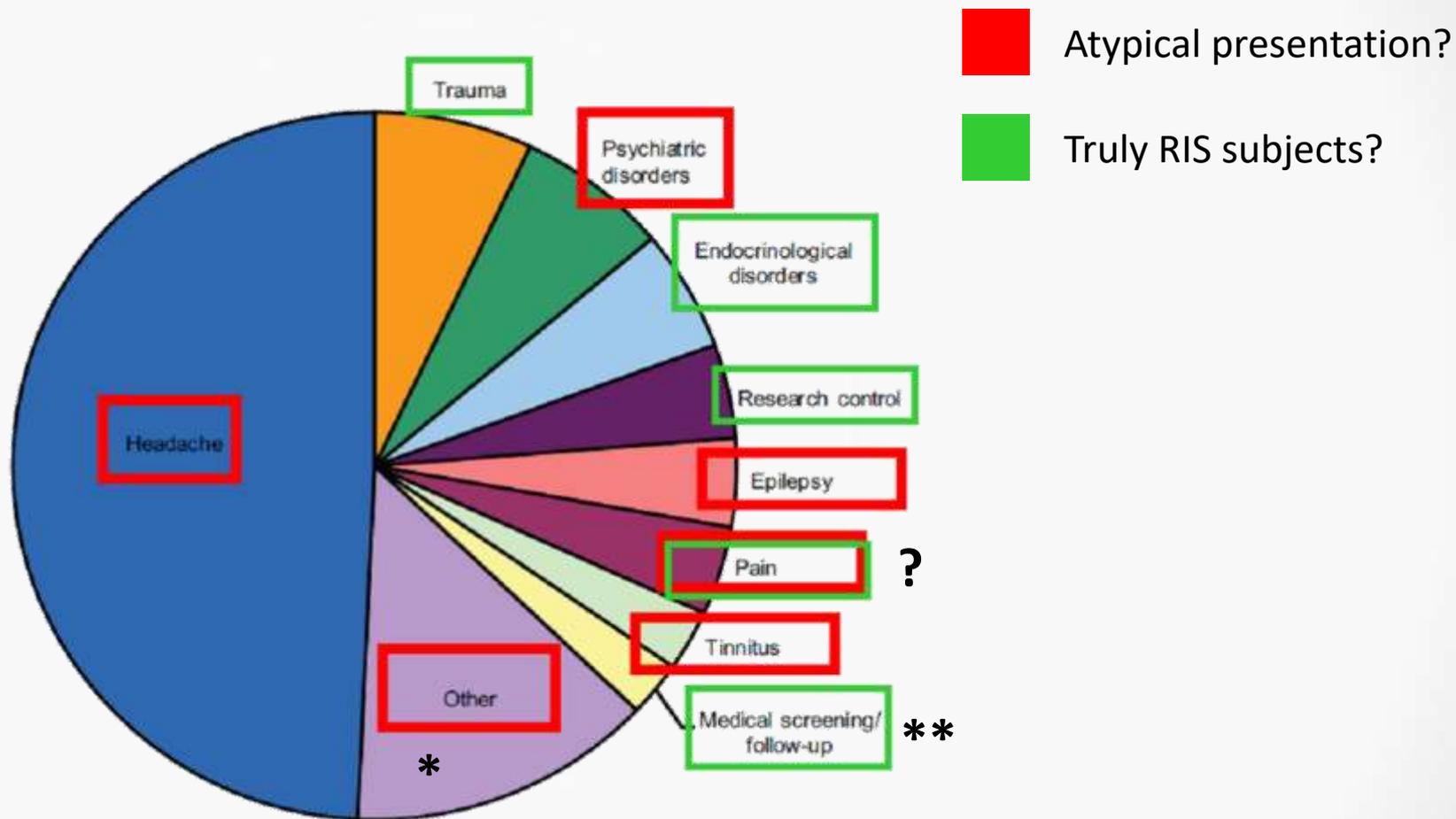
Selection bias: patients with MS are more likely to be in contact with neurologists and may thus be more likely to report migraine and/or have migraine detected – **ORs overestimation**

but

Rolak and Brown 1990 (J Neurol): migraine reported in 22/104 MS patients vs in 10/100 controls (other neurological conditions) OR 2.41 (95% CIs: 1.08- 5.40)

Le sindromi isolate radiologiche (RIS)

comorbidità o presentazioni "atipiche"?



* including cognitive changes or complaints
** including healthy relatives of MS subjects

Emicrania & epilessia in SM: aspetti MRI

Study	Sample size	Main findings
Gee J et al. Headache 2005	277	Patients with MS and midbrain plaques close to the periaqueductal grey area had increased migraine-like headaches and tension-type headaches
Graziano E et al. Neuroimage Clin 2015	573	Patients with MS and migraine had increased number of CE lesions but not CE lesion volume compared with patients without migraine
Kavalipati N et al. J Endocrinol Metab 2015	204	Migraine not associated with number or location of CE or T2 lesions but associated with fewer T1 lesions ($p < 0.05$)
Tortorella P et al. J Neurol Sci 2006	79	Migraine associated with more frequent involvement of red nucleus, substantia nigra, periaqueductal grey area ($p = 0.006$) No difference in number of supratentorial lesions ($p = 0.018$)
Truyen L et al. Mult Scler 1996	26	The risk of seizures was associated with greater cortical-subcortical lesion load ($p < 0.005$)
Uribe-San-Martin R et al. Seizure 2014	310	All patients with epilepsy had cortical lesions on MRI; among those with epilepsy, poor control was associated lower brain volumes ($p = 0.01$)
Calabrese M et al. Mult Scler 2017	46	More severe damage of temporal lobe, which exceeds what would be expected on the basis of the global GM damage observed

Comorbidità psichiatrica in SM: aspetti MRI

La presenza di disturbi psichiatrici è stata correlata a specifici aspetti neuroradiologici e dunque potrebbe essere considerata un indice di severità di malattia piuttosto che una comorbidità

DEPRESSION

Greater lesion load in frontal, right parietal and right temporal lobes

Reduced cortical thinning in fronto-parietal regions

Reduced GM volume in frontal lobe and hippocampus

Altered Glu/Cr ratio in hypothalamus

Abnormalities in WM connectivity and regional integration of limbic-cortical pathways

Attenzione all'effetto confondente della fatica

ANXIETY

Greater lesion load in septo-fornical area

PSYCHOSIS

Greater lesion load in left trigonal areas, areas surrounding the third ventricle and the temporal horn

OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

Reduced GM volume in right fronto-temporal cortex

Outline della presentazione

- Comorbidità: definizione e prevalenza
- Impatto sul decorso della SM
- Impatto sulla scelta della terapia
- Comorbidità o complicanze?
- **Conclusioni**

Effetto delle comorbidità sulla SM

- Ritardo diagnostico
- Maggiore disabilità alla diagnosi
- Rapido peggioramento della disabilità e dello *shift* a forma SP
- Ridotta qualità della vita
- Aumento dei costi sanitari / ospedalizzazioni
- Ricadute (?)
- Deterioramento cognitivo (?)

Effetto delle comorbidità sulla scelta della terapia

- I *trials* clinici randomizzati e controllati escludono i pazienti affetti da SM in comorbidità
- La scelta della terapia è influenzata dalla presenza di comorbidità, specialmente nei pazienti che devono iniziare trattamenti di “prima linea”
- I pazienti con comorbidità sembrano tollerare meno alcuni farmaci
- Specifiche aree di attenzione:
 - fingolimod: diabete, edema maculare, problemi cardiaci
 - interferon beta: disturbi dell’umore, emicrania, disimmunità

Implicazioni per la pratica clinica

- Particolare attenzione ai pazienti “anziani” (>50 anni)
- Discriminazione tra comorbidità e complicanze (emicrania, epilessia, disturbi psichiatrici, etc...)
- Centro SM deve essere capace di diagnosticare e trattare le comorbidità, specialmente quelle psichiatriche & vascolari
- Approccio multi-disciplinare nei casi più complessi
- Educazione del paziente e della famiglia
- Misure di prevenzione: attività fisica, controllo del peso corporeo, abolizione fumo di sigaretta, etc...

