

Lo scenario terapeutico nella sclerosi multipla: stato dell'arte, prospettive terapeutiche, nuovi *outcomes* di efficacia, marcatori di risposta alla terapia, terapia personalizzata

Salvatore Lo Fermo

AOU Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico Vittorio Emanuele, Catania

Introduzione

Il trattamento della sclerosi multipla è stato rivoluzionato dall'introduzione in commercio, più di 20 anni fa, dei primi farmaci specifici per il trattamento della malattia. Da allora, al di là dell'introduzione di nuove terapie, molto è stato fatto soprattutto nel definire i sottotipi di malattia, superando le vecchie classificazioni e identificando tre fenotipi principali (forme recidivanti remittenti, forme secondariamente progressive, forme primariamente progressive) e nel porre attenzione sull'attività della malattia.

Indipendentemente dal fenotipo clinico, infatti, vanno distinti i pazienti con malattia "attiva", cioè quelli che per la presenza di una notevole quota di infiammazione possono trarre beneficio dalle terapie ora disponibili, da quelli con malattia "non attiva", per cui invece il beneficio degli attuali trattamenti è decisamente più limitato⁽¹⁾.

La terapia deve quindi essere necessariamente personalizzata, tenendo conto dei benefici ma soprattutto degli effetti collaterali e delle difficoltà connesse alla specifica

terapia (quali la somministrazione, ad esempio), in modo da poter fare una scelta che non solo permetta di avere un'efficacia adeguata, ma che garantisca anche una buona aderenza del paziente al trattamento; inoltre non sono di poco conto il parere del paziente e le sue esigenze in termini di programmazione del futuro (come, ad esempio, il desiderio di una gravidanza)⁽²⁾. Infatti, una terapia anche molto efficace, che non permetta però un'adeguata aderenza del paziente alla prescrizione medica, rischia di essere poco incisiva con un *outcome* differente da quello atteso sulla base dei fattori prognostici iniziali e con l'ulteriore aggravio della perdita di tempo, fattore determinante per scongiurare l'accumulo di disabilità nel paziente⁽³⁻¹⁶⁾. La tabella 1 riassume le caratteristiche più importanti dei farmaci autorizzati per la SM-RR in termini di dose e via di somministrazione, efficacia riportata nei *trials* di registrazione sui classici *outcomes* di efficacia (*relapse rate*, progressione della disabilità, accumulo di lesioni alla risonanza magnetica dell'encefalo), effetti collaterali.

Farmaci di prima generazione

I primi farmaci ad essere stati autorizzati per il trattamento della malattia ed introdotti in commercio sono stati gli interferoni, farmaci iniettabili che, seppur con modalità diverse di somministrazione, sono in grado di agire modulando l'infiammazione anche a livello di trascrizione genica⁽¹⁷⁾.

Due tipi di interferone vengono usati nella terapia della sclerosi multipla: l'interferone beta-1b, a somministrazione sottocutanea a giorni alterni, e l'interferone beta-1a, somministrato o per via intramuscolare 1 volta la settimana o per via sottocutanea 3 volte la settimana. Di quest'ultima formulazione esistono due dosaggi, il 22 mcg e il 44 mcg, quest'ultimo risultato più efficace dagli studi *head to head* effettuati. Recentemente è stato introdotto in commercio un interferone beta-1a pegilato che può essere somministrato una volta ogni due settimane per via sottocutanea. Successiva all'introduzione degli interferoni è stata l'immissione in commercio di un farmaco con-

SCLEROSI MULTIPLA - INNOVAZIONE E SOSTENIBILITÀ IN UNO SCENARIO TERAPEUTICO IN EVOLUZIONE

DOSE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE		EFFICACIA			SICUREZZA E TOLLERABILITÀ*	
		Tasso recidive (% riduzione)	Progressione malattia (% riduzione)	Attività MRI† (% riduzione)	Effetti collaterali comuni	Eventi avversi gravi
Interferone beta-1a; MSCRG trial, n=301	30 µg/settimana, intramuscolare	32% (18%‡)	37%	27%§ (NS)	Reazioni sito iniezione, <i>flu-like syndrome</i> , elevazione enzimi epatici, depressione	Tossicità epatica (molto rara)
Interferone beta-1a; PRISMS trial, n=560	44 µg, tre volte a settimana, sottocute	33%	31%	78%	Reazioni sito iniezione, <i>flu-like syndrome</i> , elevazione enzimi epatici, depressione	Tossicità epatica (rara)
Interferone beta-1b; MSSG trial, n=372	250 µg, a giorni alterni, sottocute	34%	29% (NS)	83%	Reazioni sito iniezione, <i>flu-like syndrome</i> , elevazione enzimi epatici, depressione	Tossicità epatica (molto rara)
Glatiramer acetato; CMSSG trial, n=251	20 mg/die, sottocute	29%	12% (NS)	35%	Reazioni sito iniezione, lipoatrofia, <i>flu-like syndrome</i> , reazioni sistemiche	Nessuno
Natalizumab; AFFIRM trial, n=942	300 mg, ogni 4 settimane, endovena	68%	54%	83%	Reazione all'infusione, infezioni	Reazioni da ipersensibilità (rare), leucoencefalopatia multifocale progressiva¶
Fingolimod; FREEDOMS 1 trial, n=1272; e FREEDOMS 2 trial, n=1083	0.5 mg/die, orale	54% e 50%	37% e 28% (NS)	75% e 74%	Bradycardia, arresto cardiaco, edema maculare, infezioni	Infezione varicella-zoster sistemica¶, leucoencefalopatia multifocale progressiva¶, encefalite erpetica¶
Mitoxantrone; MIMS trial, n=194	12 mg/m ² , ogni 3 mesi, endovena	68%	64%	85%	Nausea, alopecia, leucopenia, irregolarità mestruali	Cardiotossicità¶, leucemia acuta terapia-correlata¶
Teriflunomide; TEMSO trial, n=1086; e TOWER trial, n=1165	14 mg/die, orale	37% e 32%	30% e 33%	69%; non valutata	Diarrea, assottigliamento dei capelli, rash cutanei	Nessuno
Dimetilfumarato; DEFINE trial, n=1237; e CONFIRM trial, n=1430	240 mg, due volte/die, orale	53% e 44%	38% e 21% (NS)	85% e 71%	<i>Flushing</i> , sintomi gastrointestinali	Leucoencefalopatia multifocale progressiva¶
Alemtuzumab ; CARE-MS I trial, n=578; e CARE-MS II trial, n=628	12 mg/die per 5 giorni, poi, dopo 12 mesi, una dose/die per 3 giorni; endovena	55% e 48%	30% (NS) e 41%	(NS) e (NS)	Reazione all'infusione, sindrome da rilascio di citochine, infezioni	Tireopatia, trombocitopenia immunitaria¶, sindrome di Good-Pasture

NS=non significativo. *Trial clinici e studi post-marketing. MRI= imaging di risonanza magnetica. †Lesioni T2 nuove o aumentate di dimensioni. ‡Tutti i pazienti. §Lesioni captanti gadolinio. ¶Casi di decesso. || Comparazione con interferone beta-1a sottocute.

Tabella 1. Risultati dei trials placebo-controllati dei farmaci approvati per il trattamento della sclerosi multipla recidivante-remittente [modificata da Comi G et al., *Lancet*. 2017; 389(10076):1347-56].

cepito in maniera specifica per il trattamento della malattia, il copolimero o Glatiramer Acetato (GA), una miscela di polipeptidi formata da 4 aminoacidi. Il farmaco agisce favorendo l'attivazione di cellule del sistema immunitario in grado di ridurre il processo infiammatorio e deve essere somministrato sempre per via sottocutanea alla dose di 20 mg/die o di 40 mg 3 volte la settimana. Nei vari *trials* effettuati il farmaco, pur essendo molto attivo sul tasso di ricadute di malattia, sembra essere meno attivo degli interferoni sull'accumulo di lesioni alla risonanza magnetica e sulla progressione della disabilità misurata all'EDSS (*Expanded Disability Status Scale*). In ogni caso, diversi studi *head to head* hanno dimostrato che l'efficacia clinica del copolimero è molto vicina a quella dell'interferone⁽¹⁸⁻²²⁾. Inoltre il copolimero è meno propenso, rispetto all'interferone, a determinare la sintesi di anticorpi in grado di neutralizzare l'efficacia del farmaco⁽²³⁾. In termini di effetti collaterali, i farmaci a somministrazione sottocutanea in genere possono dare una reazione flogistica nel sito di iniezione. Gli interferoni, soprattutto in fase iniziale, possono determinare la cosiddetta *flu-like syndrome*, alterazioni dell'emocromo (leucopenia e piastrinopenia), epatopatie, depressione del tono dell'umore, favorire lo sviluppo di processi autoimmuni e, raramente, alterazioni renali. Il copolimero, invece, può causare un'atrofia del sottocute nel sito

di iniezione, linfadenopatia locale o generalizzata, e raramente una reazione sistemica autolimitante caratterizzata da palpitazioni, oppressione precordiale, fiato corto, ansia generalizzata che spesso si accompagna a sensazione di morte imminente, per cui risulta essere uno dei motivi più importanti di sospensione del farmaco, per il resto ben tollerato.

Farmaci orali

I farmaci orali autorizzati per il trattamento della sclerosi multipla sono tre, due di prima linea (dime-tilfumarato e teriflunomide), uno di seconda linea e prima introdotto in commercio (fingolimod).

Il dime-tilfumarato agisce tramite un duplice meccanismo: da una parte ha un'attività antiossidante, dall'altra inibisce il rilascio di citochine pro-infiammatorie. L'effetto del farmaco è stato dimostrato principalmente sul tasso di ricadute e sulle lesioni evidenti alla risonanza magnetica. L'effetto sulla progressione della disabilità è meno chiaro^(13,14). Il farmaco deve essere assunto due volte al giorno e gli effetti collaterali più frequenti sono il *flushing* e sintomi gastrointestinali riportati, rispettivamente, nel 40% e 30% dei pazienti. È possibile anche che determini un'elevazione delle transaminasi e una linfocitopenia, che è stata associata a rari casi di sviluppo di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*)⁽²⁴⁾. Per tale motivo, l'EMA ha racco-

mandato un monitoraggio trimestrale della conta linfocitaria in tutti i pazienti trattati con il farmaco.

La teriflunomide è un inibitore della diidroorotato deidrogenasi, che agisce impedendo la proliferazione delle cellule B e T senza effetto sulle cellule della memoria. Sembra che il farmaco possa anche favorire lo *shift* immunitario verso popolazioni meno autoreattive, determinando una riduzione del *relapse rate* e dell'accumulo di lesioni alla risonanza magnetica (RM).

Gli effetti collaterali più importanti sono nausea, diarrea, cefalea, assottigliamento dei capelli e, raramente, neuropatia periferica^(11, 12, 25).

Per il rischio di severe epatopatie, il livello delle transaminasi e della bilirubina deve essere monitorato ogni 15 giorni per i primi 6 mesi e poi a cadenza bimensile. Inoltre, essendo un farmaco inserito in classe X, riguardo al rischio di teratogenicità è necessaria molta cautela nell'uso nella donna che ha un desiderio di gravidanza. È stata introdotta una procedura di eliminazione rapida del farmaco, finalizzata a ridurre i livelli ematici a valori pari a 0.02 ng/ml nell'arco di 11 giorni, proprio per consentire una procreazione più sicura nelle donne trattate con teriflunomide⁽²⁶⁾.

Il fingolimod è stato introdotto come farmaco di seconda linea, cioè utilizzabile dopo fallimento di un ciclo di trattamento con i farmaci di prima linea, o *ab initio* nelle forme particolarmente aggressive di malattia. Agisce come antagonista

funzionale del recettore per la sfingosina-1-fosfato, legando il quale ne causa l'internalizzazione a livello cellulare: essendo il recettore cruciale per la fuoriuscita dei linfociti dai linfonodi, il livello dei linfociti circolanti si riduce drammaticamente e questo impedisce alle cellule autoreattive di raggiungere il sistema nervoso centrale. Il farmaco sembra più efficace degli interferoni sul tasso di ricadute, sull'accumulo di lesioni alla RM, mentre meno convincenti sono i dati di superiorità sull'accumulo di disabilità ⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Il recettore per la sfingosina-1-fosfato non è però localizzato solo a livello linfonodale: l'azione del farmaco su tale recettore a livello retinico, epatico, cardiaco e polmonare giustifica il profilo di effetti collaterali registrato nei malati trattati. Il più temuto è certamente lo sviluppo di bradicardie sintomatiche, fino a blocchi atrioventricolari di nuova insorgenza, che si può verificare all'assunzione della prima dose del farmaco. La frequenza di tale effetto collaterale si attesta attorno al 2% e, per impedire conseguenze importanti sulla salute del malato, la prima dose del farmaco deve essere somministrata in ambiente ospedaliero sotto adeguato controllo elettrocardiografico per 6 ore. Altri possibili effetti collaterali sono aumento delle transaminasi, edema maculare, trasformazione in senso neoplastico di lesioni nevi benigne. Inoltre, seppur raramente, sono state descritte infezioni anche gravi (meningite criptococci-

ca, PML), tra le quali un herpes generalizzato che ha avuto esito fatale ⁽²⁹⁻³³⁾. Particolare cautela è necessaria, quindi, nell'associare al fingolimod farmaci con possibile effetto bradicardizzante o in grado di aumentare il QT all'ECG e/o con effetto sul sistema immunitario in senso linfo-citopenizzante.

Farmaci a somministrazione endovenosa

Si distinguono due categorie di farmaci a somministrazione endovenosa: gli anticorpi monoclonali e gli immunosoppressori. Questi ultimi oggi rivestono un'importanza molto limitata, poiché usati sempre qualora il malato non possa giovare di trattamenti più recenti, essendo l'uso gravato da un profilo di effetti collaterali importanti, seppur con provata efficacia.

Il primo anticorpo monoclonale ad essere stato autorizzato per il trattamento della sclerosi multipla è stato il natalizumab. Il farmaco agendo sull'alfa-4 integrina, componente del (VLA)-4 linfocitario, impedisce l'ingresso dei linfociti all'interno del sistema nervoso centrale. La somministrazione è effettuata a cadenza mensile e in genere risulta essere ben tollerata, eccetto per possibili reazioni di ipersensibilità, la cui frequenza sarebbe attorno all'1-3%.

La difficoltà maggiore nell'uso del farmaco deriva dal possibile sviluppo della leucoencefalite multifocale progressiva (PML), evento infrequente, ma con un tasso di mortalità molto alto, circa il 20%.

La possibilità di dosare gli anticorpi contro il virus JCV, indicativi di un'infezione persistente, e la valutazione quantitativa dell'indice anticorpale permettono di predire, a grandi linee, il rischio di insorgenza di PML, che è tanto maggiore quanto prolungata è stata la durata del trattamento o l'esposizione del paziente a terapia con immunosoppressori. Nei pazienti trattati la sospensione del farmaco può portare a una riattivazione della malattia, ed in casi meno frequenti ad un *rebound* (cioè un aumento dell'attività di malattia rispetto al periodo pre-trattamento) della stessa.

Per tale motivo è necessario istituire quanto prima un trattamento efficace se la scelta è quella di interrompere la somministrazione del natalizumab ⁽³⁴⁻⁴¹⁾.

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il CD52, presente sulla superficie dei linfociti e dei monociti. Dopo la somministrazione di alemtuzumab, al dosaggio di 12 mg/die per 5 giorni consecutivi, si verifica una deplezione di lunga durata delle cellule B e T. Il trattamento deve essere ripetuto dopo 12 mesi per 3 giorni consecutivi. Dopo la somministrazione di alemtuzumab, le cellule B recuperano il loro normale livello in circa 7 mesi, mentre le cellule T non raggiungono il limite inferiore del normale prima del secondo trattamento ⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

In un *trial* di confronto contro l'interferone beta-1a, alemtuzumab riduceva significativamente la frequenza

delle recidive di malattia e il peggioramento della disabilità. L'efficacia del trattamento è lunga e più del 70% dei pazienti che hanno ricevuto due cicli di terapia non ha richiesto un trattamento aggiuntivo dopo 2 anni ⁽⁴⁵⁾.

Il più frequente effetto collaterale di alemtuzumab è la cosiddetta reazione di infusione, che si registra soprattutto durante le prime somministrazioni del farmaco, dovuta al massivo rilascio di citochine e causa di febbre, cefalea, reazioni orticarioidi alla cute, dolori diffusi. Inoltre, poiché agisce depletando i B e T linfociti, è possibile che il malato sviluppi infezioni erpetiche o di tipo fungino.

Le maggiori preoccupazioni relative all'uso del farmaco derivano dallo sviluppo di processi autoimmuni a carico di tiroide, piastrine, rene: circa il 30% dei pazienti può sviluppare disordini tiroidei, circa l'1% una piastrinopenia autoimmune, circa lo 0.3% una glomerulonefrite.

È mandatorio eseguire mensilmente un esame emocromocitometrico, una valutazione della creatinina e un esame delle urine, trimestralmente la valutazione della funzionalità tiroidea almeno per cinque anni dopo la somministrazione del farmaco ⁽⁴⁶⁾.

Ocrelizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il CD20 presente sulla superficie dei linfociti B. In via indiretta l'efficacia del farmaco era prevista sulla base dei risultati di un altro anticorpo monoclonale diretto contro il CD20,

il rituximab, che però in atto non è tra i farmaci approvati per la sclerosi multipla.

Il farmaco, già utilizzato negli Stati Uniti, è sotto vaglio dell'EMA anche per l'approvazione in Europa per il trattamento delle forme recidivanti remittenti e primariamente progressive di malattia. Nelle forme recidivanti remittenti, nei due *trials* effettuati, il farmaco si è dimostrato più efficace del comparatore attivo interferone beta-1a 44 mcg sull'accumulo di lesioni alla risonanza magnetica, sul tasso di ricadute e sulla progressione della disabilità. Non sono stati riportati eventi avversi seri o infezioni opportunistiche. Il punto che rimane da chiarire è il riscontro, rispetto al gruppo interferone, di un numero maggiore di neoplasie nel gruppo di malati trattati con ocrelizumab. Un dato simile si era osservato anche nel *trial* che includeva le forme primariamente progressive ^(47,48).

Quando iniziare il trattamento, le strategie terapeutiche e l'attuale target del trattamento

La possibilità concreta che la sclerosi multipla arrechi una disabilità al paziente, oltre a ridurne le aspettative di vita ^(49,50), impone non solo che il trattamento sia efficace, ma soprattutto che il *timing* dello stesso sia corretto. Diverse evidenze di letteratura hanno dimostrato come già nelle fasi precoci di malattia, quali possono essere una sindrome radiologicamente isolata (*Ra-*

diologically Isolated Syndrome, RIS) o una sindrome clinicamente isolata (*Clinically Isolated Syndrome*, CIS), sia possibile, con opportune metodiche di RM per lo studio dell'atrofia o con l'utilizzo dell'OCT per lo studio dello spessore retinico, dimostrare una perdita assonale, che poi è la causa dello sviluppo nel malato di una disabilità irreversibile ^(51,52). D'altra parte, gli studi di anatomia patologica avevano già dimostrato che una transezione assonale è presente sin dalle prime fasi di malattia nelle placche acute ⁽⁵³⁾.

Ancora, dal punto di vista clinico, un intervallo inter-*relapse* breve nei primi anni di malattia e uno scarso recupero dalle ricadute correlano con lo sviluppo di disabilità a lungo termine. Inoltre, la malattia nel fenotipo recidivante remittente è suscettibile di trattamento, perché in questo caso prevale la componente infiammatoria dal punto di vista patogenetico, mentre molto meno lo è nel fenotipo progressivo, in cui i farmaci a nostra disposizione appaiono quasi inefficaci. Tutto questo, e altro ancora (si veda Figura 1), dimostra che un trattamento precoce, iniziato non appena è stata posta diagnosi di sindrome clinicamente isolata o comunque nelle primissime fasi della malattia, è l'unica strategia che possa fornire delle possibilità concrete al malato di non sviluppare una disabilità irreversibile.

Il *timing* di inizio trattamento, pertanto, risulta importante almeno quanto la corretta scelta dello stesso.



Figura 1. Rationale per una terapia precoce della sclerosi multipla [modificata da Comi G et al., *Lancet*. 2017; 389(10076):1347-56].

Se in una prima fase a prevalere è la condizione infiammatoria, in una fase successiva l'instaurarsi di una neurodegenerazione preclude, al momento attuale, la possibilità di un trattamento adeguato: i farmaci a nostra disposizione sono infatti in grado di agire sulla componente autoimmune della malattia, modulando o sopprimendo la risposta immunitaria, mentre i processi di neurodegenerazione sono ancora in gran parte sconosciuti e la possibilità di instaurare delle terapie che aumentino la sopravvivenza neuronale ad oggi non è possibile. La figura 2 mostra come il trattamento vada di pari passo, in termini di efficacia, alla presenza di una fase infiammatoria, mentre i risultati so-

no deludenti una volta che si sia instaurata una fase degenerativa della malattia⁽⁵⁴⁻⁵⁸⁾. Dal punto di vista terapeutico le strategie che sono state utilizzate in questi anni sono riassumibili in due termini inglesi: *escalation therapy* e *induction therapy*. La prima strategia è quella più classica, in cui si inizia la terapia con farmaci meno efficaci (e più sicuri in termini di effetti collaterali) e si adegua la potenza della stessa in relazione alla risposta clinica e alla RM da parte del paziente. L'*induction therapy*, invece, prevede l'utilizzo, nelle forme aggressive di malattia e/o con una prognosi sfavorevole, di farmaci più potenti *ab inizio* (che potrebbero, però, essere associati a complicanze anche importanti): con l'*induction therapy*

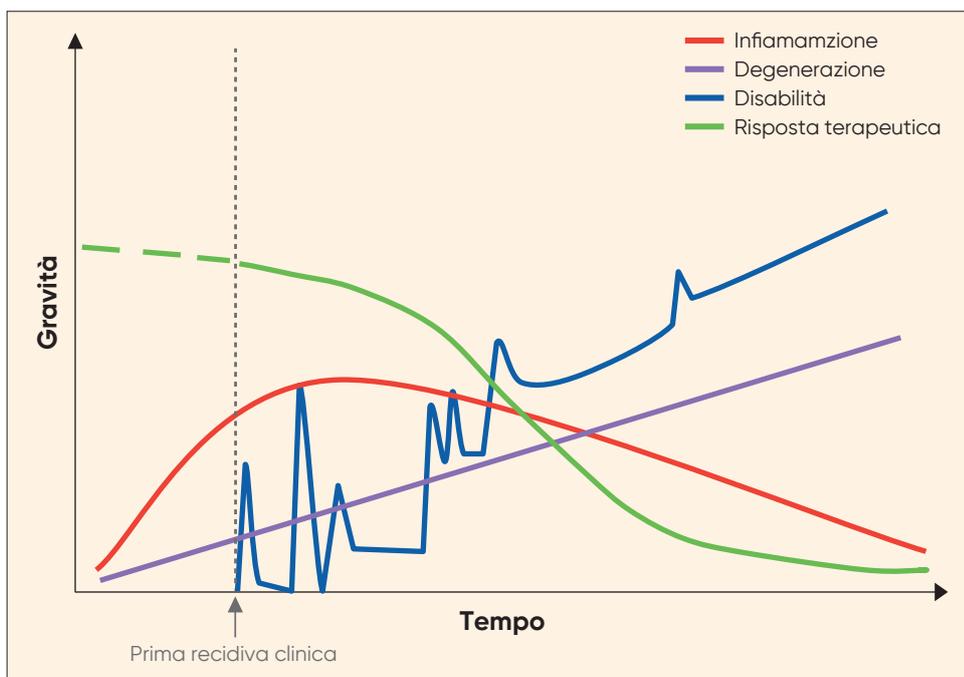


Figura 2. Variazioni del rapporto rischio-beneficio a seconda dell'evoluzione della malattia. Il profilo del rapporto rischio/beneficio nella sclerosi multipla non è costante nel tempo; i benefici tendono a essere maggiori nelle fasi precoci di malattia, mentre i rischi sono indipendenti dalla fase della malattia o tendono a crescere con l'età, per il possibile incremento della frequenza di comorbidità [modificata da Comi G et al., *Lancet*. 2017; 389(10076):1347-56].

si cerca, infatti, di spegnere nel più breve tempo possibile l'infiammazione in modo da evitare lo sviluppo di un danno irreversibile causato dalla malattia. È chiaro come allora diventi cruciale poter individuare il prima possibile i malati con prognosi sfavorevole e/o con malattia aggressiva, e a tale fine alcuni criteri clinici e strumentali possono essere di aiuto.

Clinicamente, i pazienti maschi, di età avanzata, con un *onset* multifocale o con un esordio con sintomi cerebellari o piramidali hanno una prognosi peggiore⁽⁵⁹⁾. Tra gli esami strumentali, invece, certamente la RM dell'encefalo e del midollo spinale è utile dal punto di vista prognostico. Una RM all'esordio con due o più lesioni captanti e/o più di nove lesioni selle sequenze T2 pesate è prognosticamente sfavorevole⁽⁵⁹⁾.

Anche uno *score* elevato ai potenziali evocati multimodali ed una riduzione all'OCT delle fibre retiniche peripapillari⁽⁶⁰⁾, così come la presenza di bande oligoclonali nel liquor, sono associati ad una prognosi peggiore. La concentrazione di neurofilamenti liquorali è stata correlata all'attività di malattia, ma il ruolo quale predittore di disabilità a lungo termine non è stato testato⁽⁶¹⁾.

Nei pazienti con malattia aggressiva le possibilità terapeutiche sono diverse.

È possibile utilizzare farmaci più

efficaci come natalizumab, ed in minor misura fingolimod, per spegnere rapidamente il processo infiammatorio. Purtroppo questi due farmaci non modificano l'attività della malattia, che riprenderà pressoché inalterata (o in alcuni casi con un *rebound*) all'eventuale sospensione degli stessi (come può accadere nei pazienti ad alto rischio per PML trattati con natalizumab). Se invece l'obiettivo è cercare di modificare il sistema immunitario a lungo termine, i farmaci più adatti sembrano essere alemtuzumab, i classici immunosoppressori (mitoxantrone e ciclofosfamida), oppure strategie come il trapianto di midollo osseo⁽⁵⁹⁾.

La scelta del *target* della terapia diventa di fondamentale importanza. Un approccio di tipo *escalation* deve, infatti, prevedere come *target* una riduzione del tasso di ricadute e una riduzione della formazione di nuove lesioni alla risonanza magnetica, sebbene alcuni dei farmaci utilizzati siano in grado anche di ridurre l'accumulo di disabilità. Per questo tipo di approccio terapeutico diventa fondamentale un monitoraggio che preveda, tramite la valutazione clinica e di risonanza magnetica, la possibilità di riconoscere i *non responders* alla terapia, cioè coloro che non traggono giovamento dal farmaco utilizzato. A tale scopo esistono dei criteri di risposta

ai farmaci di prima linea che possono essere utili quale guida nella decisione di eseguire uno *shift* verso trattamenti terapeutici più incisivi⁽⁶²⁻⁶⁵⁾.

Quando invece si sceglie un approccio di tipo *induction*, il *target* della terapia deve necessariamente essere il cosiddetto NEDA (acronimo inglese per *No Evidence of Disease Activity*), cioè assenza di nuove lesioni alla risonanza magnetica e assenza di peggioramenti clinici: l'alta efficacia dei farmaci usati deve portare, infatti, ad uno spegnimento totale dell'attività di malattia. Purtroppo quello che ancora non è chiaro è cosa fare dopo il periodo di induzione, non potendo continuare a tempo indefinito i farmaci ad alta attività per il rischio di seri effetti collaterali.

In conclusione, la terapia della sclerosi multipla deve necessariamente essere "cucita" addosso al paziente, tenendo conto di tutti quei fattori prognostici che devono guidare il medico nella scelta della strategia terapeutica da adottare nel singolo paziente. Inoltre è necessario considerare anche altri fattori inerenti le scelte del paziente (ad esempio il possibile desiderio di gravidanza, etc.). Un attento monitoraggio clinico e radiologico è cruciale nel modificare l'atteggiamento terapeutico e, quindi, impedire l'irreversibile accumulo di disabilità.

Bibliografia

- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83(13):278-86.
- Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):246-59.
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996; 39(3):285-94.
- Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet*. 1998;352(9139):1498-504.
- Duquette P, Girard M, Despault L, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple-sclerosis. I. Clinical-results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993; 43(4):655-61.
- Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol*. 2001;49(3):290-97.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9):899-910.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362(5):387-401.
- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):545-56.
- Hartung HP, Gonsette R, König N, et al.; Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002; 360(9250):2018-25.
- O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1293-303.
- Confavreux C, O'Connor P, Comi G, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis: latest developments, evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016;7(4):198-207.
- Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LM, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014;20(6):705-16.
- Miller AE. Teriflunomide: a once-daily oral medication for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Clin Ther*. 2015; 37(10):2366-80.
- Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69(5):759-77.
- Mehling M, Johnson TA, Antel J, Kappos L, Bar-Or A. Clinical immunology of the sphingosine 1-phosphate receptor modulator fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;76 (8 Suppl 3):S20-7.
- Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.
- Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011;69(5):759-77.
- Di Marco JP, O'Connor P, Cohen JA, et al. First-dose effects of fingolimod: pooled safety data from three phase 3 studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(5):629-38.
- Kappos L, Cohen J, Collins W, et al. Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: An integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):494-504.
- Khatir BO. Fingolimod in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: long-term experience and an update on the clinical evidence. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9(2):130-47.
- Stüve O, Bennett JL. Pharmacological properties, toxicology and scientific rationale for the use of natalizumab (Tysabri) in inflammatory diseases. *CNS Drug Rev*. 2007;13(1):79-95.
- Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology*. 2007;69(14):1391-403.
- Rudick RA, O'Connor PW, Polman CH, et al. Assessment of JC virus DNA in blood and urine from natalizumab-treated patients. *Ann Neurol*. 2010;68(3):304-10.
- Sørensen PS, Bertolotto A, Edan G, et al. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler*. 2012;18(2):143-52.
- Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab
- multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):247-56.
- Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-107.
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1087-97.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856):1819-28.
- Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
- Sellebjerg F, Datta P, Larsen J, et al. Gene expression analysis of interferon- β treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(5):615-21.
- Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, et al.; ADVANCE Study Investigators. Pegylated interferon beta-1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):657-65.
- Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, Hohlfeld R. Mechanisms of action of glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Neurology*. 2001;56(6):702-08.
- Johnson KP, Brooks BR, Ford CC, et al. Sustained clinical benefits of glatiramer acetate in relapsing multiple sclerosis patients observed for 6 years. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Mult Scler*. 2000;6(4):255-66.
- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, et al. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(10):903-14.
- Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;73(3):327-40.
- Sorensen PS, Tscherning T, Mathiesen HK, et al. Neutralizing antibodies hamper IFN beta bioactivity and treatment effect on MRI in patients with MS. *Neurology*. 2006; 67(9):1681-83.
- Linker RA, Haghighia A. Dimethyl fumarate in

- ab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2014;76(6):802-12.
39. Gueguen A, Roux P, Deschamps R, et al. Abnormal inflammatory activity returns after natalizumab cessation in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(9):1038-40.
40. Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, Ravnborg M, Oturai A, Sellebjerg F. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol.* 2014;261(6):1170-77.
41. Comi G, Gold R, Dahlke F, et al. Relapses in patients treated with fingolimod after previous exposure to natalizumab. *Mult Scler.* 2015;21(6):786-90.
42. Freedman MS, Kaplan JM, Markovic-Plese S. Insights into the mechanisms of the therapeutic efficacy of alemtuzumab in multiple sclerosis. *J Clin Cell Immunol.* 2013;4(4). pii:1000152.
43. Hartung HP, Aktas O, Boyko AN. Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015;21(1):22-34.
44. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. *Neurology.* 2012;78(14):1069-78.
45. Willis MD, Robertson NP. Alemtuzumab for Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(9):84.
46. LEMTRADA. REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy) Program 1-17, 2014. <https://www.lemtradarems.com/> (accessed June 15, 2016).
47. Milo R. Therapeutic strategies targeting B-cells in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2016;15(7):714-18.
48. de Flon P, Gunnarsson M, Laurell K, et al. Reduced inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis after therapy switch to rituximab. *Neurology.* 2016;87(2):141-47.
49. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain.* 1989;112 (Pt 1):133-46.
50. Scalfari A, Knappertz V, Cutter G, et al. Mortality in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013;81(2):184-92.
51. Rojas JI, Patrucco L, Míguez J, et al. Brain atrophy in radiologically isolated syndromes. *J Neuroimaging.* 2015;25(1):68-71.
52. Oberwahrenbrock T, Ringelstein M, Jentschke S, et al. Retinal ganglion cell and inner plexiform layer thinning in clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* 2013;19(14):1887-95.
53. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998;338(5):278-85.
54. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(1):67-75.
55. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al.; Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet.* 2001;357(9268):1576-82.
56. Freedman MS, Comi G, De Stefano N, et al. Moving toward earlier treatment of multiple sclerosis: findings from a decade of clinical trials and implications for clinical practice. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(2):147-55.
57. Trojano M, Pellegrini F, Fuiani A, et al. New natural history of interferon-beta-treated relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2007;61(4):300-6.
58. Trojano M, Pellegrini F, Paolicelli D, et al. Real-life impact of early interferon-beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2009;66(4):513-20.
59. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. *Neurol Sci.* 2008;29 Suppl 2:S253-5.
60. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2016;15(6):574-84.
61. Lycke JN, Karlsson JE, Andersen O, Rosengren LE. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(3):402-4.
62. Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol.* 2012;19:899-904.
63. Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol.* 2006;59(2):344-52.
64. Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(10):553-60.
65. Sormani M, Signori A, Stromillo M, De Stefano N. Refining response to treatment as defined by the Modified Rio Score. *Mult Scler.* 2013;19(9):1246-47.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

