

Monitoraggio della risposta terapeutica nel trattamento delle forme recidivanti e progressive di SM

Roberto Marziolo

Centro Diagnosi e Cura delle Malattie Demielinizzanti, Azienda Ospedaliera "Cannizzaro", Catania

Nonostante negli ultimi anni, con l'introduzione di nuove e diversificate terapie modificanti la malattia (*Disease Modifying Therapies*, DMTs), si siano ottenuti importanti progressi nel trattamento della sclerosi multipla (SM), rimane sostanziale il carico di invalidità progressiva e la mortalità prematura associata ad essa. Tutte queste condizioni, unitamente agli elevati costi sanitari e sociali associati alla SM, generano ulteriori ed innumerevoli spinte nella ricerca al fine di raggiungere l'ottimizzazione di un trattamento precoce con terapie altamente efficaci. Spesso, inizialmente, i pazienti ricevono diverse terapie di prima linea, mentre i trattamenti più recenti e, in parte più efficaci, vengono ancora oggi introdotti solo dopo che i primi hanno fallito. Tuttavia, con la disponibilità di terapie altamente efficaci, è emersa una nuova strategia di trattamento, in cui l'obiettivo è quello di ottenere quella che si definisce "nessuna evidenza di attività di malattia" (NEDA, *No Evidence of Disease Activity*). Il raggiungimento del NEDA richiede un rigoroso monitoraggio delle ricadute, del livello

di disabilità e del livello di funzionamento, sia lavorativo che sociale, del paziente. Tuttavia, ad oggi, vi è solo una scarsa correlazione tra le misure convenzionali di risonanza magnetica, come il carico di lesioni iperintense T2 e il livello di disabilità clinica. Pertanto, negli ultimi anni sono emerse numerose ricerche inerenti alle misurazioni dell'atrofia cerebrale, basate su studi di risonanza magnetica, che riflettono potenzialmente l'entità del danno neuroassonale correlato alla SM. Le DMTs attualmente disponibili sul mercato differiscono marcatamente nei loro effetti sull'atrofia cerebrale: alcune, come il fingolimod, rispetto al placebo, hanno mostrato di rallentare significativamente la perdita di volume cerebrale, mentre altre hanno mostrato la loro inefficacia o il loro effetto molto ritardato negli anni. Oltre ad un regolare monitoraggio, l'ottimizzazione del trattamento richiede anche un intervento precoce con terapie efficaci, poiché oramai dati incontrovertibili dimostrano che un intervento efficace durante un periodo limitato all'inizio della SM è fondamentale per il manteni-

mento della funzione neurologica e la prevenzione della successiva disabilità. Sia l'avvento di nuove terapie per la SM, sia la somma di nuove strategie per la gestione dei casi evoluti offrono, quindi, nuove interessanti opportunità per ottimizzare i risultati del trattamento.

La SM rimane una condizione potenzialmente grave e debilitante giacché nessuno degli attuali trattamenti blocca o guarisce la malattia. Può essere compromessa un'ampia gamma di funzioni neurologiche, tra cui la vista, la marcia e la funzione motoria, gli aspetti cognitivi, la coordinazione e l'equilibrio, così come la vescica, l'intestino e la funzione sessuale ⁽¹⁾. La compromissione cognitiva, ad esempio, si stima sia presente persino nell'82% dei pazienti con SM: può essere rilevata sin dalle prime fasi della malattia ⁽²⁾ e influisce negativamente sul lavoro, sulle attività della vita quotidiana e sul sociale ⁽³⁾. Nella maggior parte dei casi, la SM causa una disabilità progressiva, che può coinvolgere sia la funzione motoria che quella cognitiva e ha un impatto negativo sulla qualità stessa della vita dei pazienti.

In effetti, vi sono prove che l'impatto della fatica correlata alla SM, della mancata occupazione e della limitata mobilità è maggiore sulla qualità della vita rispetto a quello associato ad altre cause di disabilità⁽⁴⁾. Inoltre, la disabilità connessa alla SM è un fattore determinante sia dei costi sanitari sia sociali associati alla condizione: i dati europei⁽⁵⁾ e statunitensi⁽⁶⁾ suggeriscono che circa il 40-44% dei costi totali relativi alla SM deriva da perdita di produttività.

Oltre al danno fisico e cognitivo associato alla SM, l'aspettativa di vita nelle persone con SM è in media 8-12 anni più breve rispetto alla popolazione generale⁽⁷⁾. Fino a circa il 78% delle persone con SM muore per complicanze correlate alla malattia come infezioni del tratto respiratorio o incidenti di vario tipo. Alto, inoltre, risulta essere il tasso suicidario⁽⁷⁾. Questo onere della disabilità e della mortalità prematura e i costi economici sostanziali associati alla condizione, ancora di più, depongono sia per un intervento precoce sia per l'ottimizzazione del trattamento con i trattamenti più efficaci che sono in atto disponibili.

Attualmente, in molti Paesi è prassi comune che i pazienti ricevano diverse terapie di prima linea, come interferone beta (IFN), glatiramer acetato (GA), teriflunomide o dime-tilfumarato (DMF), prima di passare a terapie con maggiore efficacia, come fingolimod, natalizumab o alemtuzumab. Quest'ultimi infatti vengono somministrati in seguito al fallimento di questi agenti di prima

linea⁽⁸⁾. Tuttavia, vi è una crescente evidenza che sia l'intervento precoce dopo la diagnosi, sia l'ottimizzazione precoce del trattamento in caso di risposta insufficiente al trattamento iniziale, sono fondamentali per ottenere un risultato favorevole e ridurre il carico progressivo imposto dalla SM sui pazienti, le loro famiglie e la società nel suo complesso⁽⁹⁾. Monitorare l'attività della malattia è la chiave per ottenere risultati ottimali; tuttavia, l'eterogeneità della stessa e la complessità dei meccanismi biologici sottostanti rendono molto impegnativo tale compito.

La neuropatologia della SM è caratterizzata da due principali segni distintivi: infiammazione e danno progressivo neuroassonale^(10,11).

Da un punto di vista clinico, l'infiammazione è raramente associata all'insorgenza subacuta di segni e sintomi clinici permanenti e le lesioni focali alla risonanza magnetica si evidenziano con un aumento di captazione del mezzo di contrasto nei siti di infiammazione acuta a seguito di un'aumentata permeabilità temporanea della barriera emato-encefalica. Al contrario, la degenerazione assonale e la perdita di neuroni sono associate a disabilità prolungata ed evidenza di atrofia cerebrale o midollare visibili con le risonanze magnetiche eseguite longitudinalmente nel tempo⁽¹²⁾. La transezione assonale è una caratteristica patologica coerente delle lesioni acute della SM e l'incidenza del danno neuronale si correla strettamente all'entità dell'infiammazione

all'interno della lesione. È importante sottolineare che tale danno può essere presente nelle prime fasi della SM⁽¹³⁾. Può, tuttavia, essere mascherato da meccanismi come l'utilizzo di altri percorsi neuronali o il rimodellamento corticale, che compensano inizialmente molto bene la perdita funzionale; quindi, il danno progressivo può non essere riconosciuto fino a quando non è troppo tardi per un intervento efficace.

Nella maggior parte dei pazienti con SM (85%), la malattia assume inizialmente un decorso recidivante-remittente (SM-RR), caratterizzato da ricadute sintomatiche acute seguite da periodi di recupero variabile.

In assenza di trattamento, oltre il 50% dei pazienti con SM-RR svilupperà invalidità progressiva dopo circa 15 anni⁽¹⁴⁾. Gli studi di storia naturale della malattia hanno fornito importanti informazioni sui determinanti la progressione della disabilità nella SM in fase iniziale: uno di questi studi ha mostrato un'associazione significativa tra le recidive, che si verificano nelle prime fasi della SM, e la disabilità a lungo termine, con conseguente aumento del rischio verso lo sviluppo di una forma di malattia secondariamente progressiva (SM-SP) e, in misura minore, l'effetto di frequenti ricadute sulla velocità di progressione⁽¹⁵⁾. Un ulteriore studio ha rilevato che l'età all'esordio della malattia, i deficit residui dopo una prima ricaduta e il numero di ricadute durante i primi 2 anni erano tutti fattori predittivi per lo sviluppo di un punteggio di disabilità (EDSS)

di 3 (disabilità moderata), ma non per un grado di disabilità che andava da EDSS 3 a EDSS 6 (che richiede assistenza per camminare). Gli Autori hanno quindi suggerito che questi risultati sarebbero coerenti con un processo di invalidità progressiva a due fasi, in cui la prima fase è correlata all'infiammazione focale, che è suscettibile di trattamento, mentre la seconda fase è indipendente dall'infiammazione e può essere correlata al processo di diffusione della neurodegenerazione⁽¹⁶⁾.

Le tecniche convenzionali di risonanza magnetica, come *l'imaging* pesato in T2 e *l'imaging* pesato in T1 con gadolinio (Gd) offrono una buona sensibilità nella valutazione dell'ubicazione e dell'evoluzione temporale delle placche di demielinizzazione nell'encefalo e nel midollo spinale dei pazienti con sclerosi multipla; in effetti, queste tecniche sono considerate il *gold standard* per la diagnosi di SM e il monitoraggio della risposta al trattamento⁽¹⁷⁾. Tuttavia, a causa della limitata specificità neuropatologica di queste tecniche, esse forniscono poche informazioni sul processo infiammatorio sottostante nella SM e mostrano solo deboli correlazioni con le misure cliniche della disabilità⁽¹⁸⁾.

In alternativa, questa apparente mancanza di correlazione tra le misure convenzionali di risonanza magnetica e la disabilità clinica potrebbe anche essere dovuta alla scarsa sensibilità delle misure cliniche di disabilità applicate nella pratica clinica di *routine*.

Ad esempio, l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS) modificata, ampiamente utilizzata, riflette il livello di danno che si è già verificato e non fornisce ulteriori informazioni sui processi neurodegenerativi né su quelli riparativi sottostanti. Altre tecniche di risonanza magnetica, come *magnetization transfer ratio* (MTR), *imaging* di tensore di diffusione (DTI) e spettroscopia di risonanza magnetica protonica (MRS), sembrano fornire misure migliori e più quantitative di maggiore specificità patologica per segni distintivi della malattia come demielinizzazione e rimielinizzazione (MTR, DTI) o degenerazione assonale (MRS, DTI). Inoltre, tali metodiche mostrano migliori correlazioni con le misure *standard* di disabilità clinica⁽¹⁹⁾.

Oltre alle lesioni focali MRI, sono emerse negli ultimi anni le misurazioni RM di un'atrofia cerebrale diffusa come misura promettente del danno neuroassonale correlato alla SM, che potrebbe in teoria essere utilizzata per misurare gli effetti del trattamento⁽²⁰⁾. L'atrofia cerebrale è una caratteristica della SM, che si manifesta nelle prime fasi e progredisce nel corso della malattia. Nelle persone con SM, l'atrofia cerebrale progredisce ad una velocità di circa 0,5-1,0% all'anno, rispetto allo 0,2-0,4% negli individui sani⁽²¹⁾, anche se va notato che non è chiaro se l'atrofia progredisca in modo lineare da paziente a paziente. Occorre rilevare che i cambiamenti nel volume cerebrale nella SM possono riflettere diversi meccanismi fisiopatologici,

tra cui caratteristiche dell'edema infiammatorio, perdita neuronale o assonale, de- e rimielinizzazione e cambiamenti nel numero e nel volume delle cellule gliali. Diversi studi hanno dimostrato che, nei pazienti divisi per gruppi, l'atrofia cerebrale correlata alla SM sembra essere predittiva della successiva disabilità⁽²²⁾. In effetti, è stato suggerito che la misurazione dell'atrofia cerebrale potrebbe essere il miglior predittore di una successiva disabilità nei pazienti con sclerosi multipla⁽²²⁾.

Sebbene l'atrofia colpisca sia la sostanza grigia che quella bianca, vi è evidenza che l'atrofia della sostanza grigia (corticale e grigia profonda) è più strettamente correlata alla disabilità a lungo termine rispetto all'atrofia della sostanza bianca. In uno studio, ad esempio, l'atrofia della sostanza grigia ha mostrato correlazioni significative con la disabilità misurata dall'EDSS o dal composito funzionale MS (MSFC), mentre nessuna correlazione di questo tipo è stata osservata con atrofia della sostanza bianca; inoltre, i cambiamenti nella frazione della sostanza grigia rendono conto più agevolmente della variabilità dei risultati clinici ottenuti rispetto ai cambiamenti, di pari misura, che si verificano nella sostanza bianca⁽²³⁾. È importante sottolineare che un recente studio neuropatologico ha dimostrato che le lesioni corticali demielinizzanti primarie simili alla placca sono specifiche per la SM e non sono osservate in altri disturbi neuroinfiammato-

ri come la meningite tubercolare o la meningite purulenta cronica. Recenti studi hanno dimostrato che, combinando le misure di atrofia cerebrale e il carico delle lesioni della sostanza bianca alla RM, questi parametri rappresentano un forte predittore di disabilità a lungo termine. In uno studio su 261 pazienti affetti da SM in cui erano disponibili valutazioni dell'EDSS al basale e dopo 10 anni di *follow-up* e in cui le indagini RM erano eseguite per più di 1-2 anni dopo il basale, la combinazione di queste misure di risonanza magnetica era fortemente predittiva dei punteggi dell'EDSS dopo 10 anni ($R2 = 0,74$); inoltre, l'atrofia cerebrale era predittiva di invalidità a lungo termine in pazienti con compromissione minima (EDSS: 0-3,5) al basale, mentre il volume di lesioni in T2 era predittivo in pazienti con compromissione moderata (EDSS: 4-6) al basale ⁽²⁴⁾. Una meta-analisi, comprendente dati provenienti da oltre 13.500 pazienti arruolati in 13 studi randomizzati controllati, ha studiato la relazione tra i cambiamenti nell'atrofia cerebrale e la progressione della malattia durante il trattamento della SM-RR ⁽²⁵⁾.

Gli effetti del trattamento, sia sull'atrofia cerebrale che sulle lesioni MRI attive (definite come lesioni T2 nuove o ingrandite), erano correlati in modo significativo ed indipendente con gli effetti sulla progressione della disabilità a livello di gruppo e la correlazione era più forte quando entrambi gli *endpoint* MRI erano inclusi in un'analisi multivariata.

Le DMTs disponibili sembrano diverse nei loro effetti sull'atrofia cerebrale, anche se va notato che i confronti diretti sono difficili tra gli studi a causa dell'eterogeneità delle popolazioni di pazienti e dei metodi applicati per misurare il volume dell'encefalo utilizzato in diversi studi. Durante il trattamento con molte DMTs, si verifica un'apparente diminuzione del volume cerebrale (pseudatrofia) durante i primi 6-9 mesi, ma con alcune DMTs si verifica, durante il secondo anno di trattamento, una diminuzione significativa del grado di atrofia, rispetto al placebo. Attualmente, l'atrofia cerebrale non viene misurata di *routine* nei Centri SM e non viene utilizzata per monitorare il trattamento. Quindi, l'uso dell'atrofia cerebrale come misura di *outcome* nella SM richiederà la standardizzazione delle procedure di acquisizione e post-elaborazione della RM per consentire il confronto delle scansioni ottenute in momenti diversi nel corso della SM e in diversi Centri. Negli studi clinici, il volume encefalico deve essere misurato a intervalli di 3-6 mesi per identificare la pseudatrofia, mentre nella *routine* clinica le scansioni dovrebbero essere eseguite 6 mesi dopo l'inizio delle DMT per stabilire una base di partenza per le valutazioni dell'atrofia cerebrale in modo tale da non creare confusione per gli effetti della pseudatrofia. L'utilizzo di protocolli dedicati, per esempio il SIENA (valutazione dell'immagine strutturale, utilizzando la normalizzazione, di atrofia), solitamente utilizzato per

misurare la perdita di volume cerebrale negli studi clinici, potrebbe essere potenzialmente incorporato nella gestione della SM ma richiederebbe comunque una tecnologia e un'infrastruttura del personale non sempre disponibili nei Centri SM.

Altre tecniche più semplici, come la misurazione delle dimensioni del terzo ventricolo, il volume dei ventricoli laterali e l'indice delle regioni del corpo calloso potrebbero fornire opzioni alternative, una volta validate nella *routine* clinica ⁽²⁶⁾.

Dal punto di vista del paziente, un trattamento può essere considerato un fallimento se produce eventi avversi che influenzano la qualità della vita quotidiana. Ciò suggerirebbe che i disturbi riferiti dal paziente come dovuti al trattamento con DMT, quali stanchezza, depressione, disfunzione cognitiva, alterata motilità, funzione sessuale o funzione intestinale/vescicale, dovrebbero essere inclusi nelle definizioni di fallimento del trattamento ⁽¹⁾. Analogamente, in considerazione del significativo impatto della disabilità correlata alla SM sulla qualità della vita ⁽²⁾, i cambiamenti nella qualità della vita dovrebbero essere considerati un risultato importante nel trattamento della SM. Si può prevedere che, in un futuro immediato, tali disturbi associati all'utilizzo dei medicinali diventeranno sempre più importanti nella gestione della SM poiché il punto cruciale del trattamento della patologia dovrebbe spostarsi più sulla prevenzione e/o sul ritardare la disabilità,

piuttosto che alle ricadute cliniche o alle misure di risonanza magnetica dell'attività della malattia. Sarà quindi necessario validare tali *items* negli studi clinici e nelle pratiche di *routine*. Uno studio di Sormani *et al.* ha rilevato che due misure di *outcome* ampiamente utilizzate, la *MS Impact Scale* (MSIS-29) e il questionario *Hamburg Quality of Life MS* (HAQUAMS), sono in grado di distinguere, tra gruppi di pazienti, quelli affetti da SM con diversi gradi di compromissione funzionale, evidenziando una moderata o scarsa correlazione tra questi strumenti più avanzati e le misure di disabilità convenzionali come il calcolo dell'EDSS e la MSFC⁽²⁷⁾.

Come già sottolineato, la pratica attuale nella SM è iniziare con terapie di prima linea e, successivamente, introdurre agenti più efficaci se la risposta è inadeguata o se la terapia di prima linea è scarsamente tollerata⁽²⁸⁾. Questo approccio è sancito dagli attuali orientamenti sulla gestione degli SM da parte di alcuni Paesi europei. Negli ultimi anni, tuttavia, è emersa una nuova strategia, che consiste nel raggiungere subito l'obiettivo di NEDA. Questo può essere definito come assenza sia di recidive, che di progressione della disabilità e di misure di risonanza magnetica dell'attività della malattia, tra cui nuovi potenziamenti del gadolinio e lesioni T2 nuove o di nuova espansione⁽²⁹⁾. Esistono prove del fatto che i pazienti con SM trattati con il raggiungimento del NEDA hanno risultati migliori rispetto a

quelli con malattia clinica o subclinica, e quindi è stato raccomandato, anche da uno studio a lungo termine (fino a 7 anni), che lo stato NEDA a 2 anni aveva un valore prognostico ottimale, sebbene il NEDA fosse difficile da sostenere a lungo termine, anche con il trattamento⁽³⁰⁾. In questo studio, il NEDA è stato definito come un composito dato da assenza di recidive, nessuna progressione dell'EDSS e nessuna lesione, nuova o aumentata di volume, alle misurazioni in T2 o T1 captante gadolinio alla RM eseguita annualmente.

È stato sostenuto che tale attenzione alle misure cliniche e alla risonanza magnetica non riflette adeguatamente le esigenze dei pazienti nella pratica clinica di *routine*. Alla luce di tali considerazioni, la definizione di NEDA si è evoluta con l'incorporazione di misure di *outcome* aggiuntive. È stata quindi aggiunta la misurazione del grado di atrofia cerebrale giacché quest'ultima sembra essere un *marker* clinicamente utile del danno neuroassonale nella SM; infatti, l'atrofia cerebrale precoce ha recentemente dimostrato di essere predittiva della risposta al trattamento con IFN β ⁽³¹⁾. La combinazione di recidive, progressione della disabilità e misure convenzionali di risonanza magnetica con valutazione della perdita di volume cerebrale è stata definita NEDA-4.

In un'analisi di due studi registrati con fingolimod, l'aggiunta della perdita di volume cerebrale ha aumentato il rigore della misura NEDA senza influenzare la sensibilità

della misurazione agli effetti del trattamento⁽³²⁾.

L'attenzione crescente al NEDA come obiettivo della terapia della SM implica che il monitoraggio regolare e sistematico dovrebbe essere un aspetto centrale della gestione della condizione, e questo si riflette nelle recenti linee guida canadesi che raccomandano l'implementazione del monitoraggio della risonanza magnetica, in definitiva sostenendo l'implementazione di NEDA-4 come obiettivo ambizioso.

Queste linee guida raccomandano il *follow-up* RM regolare, a partire da 3-6 mesi dopo l'inizio del trattamento, a 6-12 mesi dopo la scansione RM di riferimento e successivamente ogni anno⁽³³⁾.

Si accumulano sempre maggiori evidenze che supportano l'ipotesi che esiste un periodo precoce nel corso della SM durante il quale il trattamento è più efficace e che iniziare il trattamento durante questo periodo sembra essere fondamentale per mantenere la funzione neurologica a lungo termine e prevenire la successiva disabilità e la mortalità prematura nel corso della vita. I risultati sulle CIS dello studio BENEFIT⁽³⁴⁾ in pazienti con un primo evento indicativo di sclerosi multipla hanno mostrato che il tempo di progressione, confermata sull'EDSS, era significativamente più lungo in coloro che ricevevano un trattamento precoce rispetto a quelli trattati con placebo, e così chi ha avuto un avvio ritardato del trattamento, ha avuto un rischio di progressione aumentata

to del 40% [hazard ratio (HR) 0,60; intervallo di confidenza al 95% (IC 95%): 0,39-0,92, P = 0,022]. Gli Autori hanno osservato che, sebbene il ritardo nel trattamento fosse equivalente a un singolo evento clinico, ciò era comunque sufficiente per influenzare il successivo accumulo di disabilità e che il ritardo nella progressione associato al trattamento precoce poteva essere considerato clinicamente rilevante⁽³⁴⁾. Un'analisi successiva, dopo 5 anni di *follow-up*, ha mostrato che il tasso di progressione verso la SM clinicamente definita era significativamente inferiore con il trattamento precoce rispetto al trattamento ritardato, sebbene il rischio di progressione confermata della disabilità non differisse tra i gruppi e i punteggi medi dell'EDSS fossero bassi⁽³⁴⁾.

Altri studi su IFN β ⁽³⁵⁾ hanno dimostrato che, rispetto al placebo, l'intervento precoce riduceva significativamente il rischio di progressione verso la SM clinicamente definita in pazienti con un primo evento clinico suggestivo di SM e risultati simili sono stati ottenuti con glatiramer acetato⁽³⁶⁾ e teriflunomide⁽³⁷⁾. Ulteriori prove, per un periodo critico di intervento precoce nella SM, provengono da uno studio con alemtuzumab, che ha coinvolto sia una coorte di pazienti SM-SP sia una coorte SM-RR⁽³⁸⁾.

La durata media della malattia (\pm DS) all'inizio del trattamento con alemtuzumab era di $11,2 \pm 6,1$ anni nella coorte di SM-SP, di cui una media di $3,6 \pm 2,6$ anni era stata spe-

sa nella fase progressiva, mentre nel gruppo SM-RR la durata media della malattia, prima del trattamento, era di $2,7 \pm 2,9$ anni. Nella coorte SM-RR, il trattamento con alemtuzumab ha ridotto significativamente i tassi di recidiva, ha impedito l'accumulo di disabilità e ha permesso ad alcuni pazienti di recuperare la funzione misurata dall'EDSS; al contrario nei pazienti con SM-SP, alemtuzumab ha soppresso l'infiammazione e ha rallentato (ma non ha impedito) l'invalidità progressiva, e c'è stato un piccolo recupero di funzione neurologica.

Questi risultati sono stati attribuiti dagli Autori agli effetti benefici del farmaco nell'annullare l'infiammazione e consentire ad una popolazione di neuroni di sopravvivere nonostante "circondati" da un ambiente infiammatorio ostico⁽³⁸⁾.

Ulteriori prove provengono dai risultati di una fase di estensione dello studio FREEDOMS, in cui i pazienti che hanno ricevuto il placebo durante la fase in doppio cieco sono passati al trattamento con fingolimod.

Sebbene questi pazienti mostrassero miglioramenti clinici significativi, tra cui riduzioni dei tassi di recidiva, progressione della disabilità e atrofia cerebrale, dopo l'inizio di fingolimod, questi benefici erano meno marcati rispetto a quelli trattati con fingolimod dall'inizio dello studio⁽³⁹⁾.

Un recente studio di *follow-up* di 15 anni sui pazienti con SM-RR che hanno ricevuto IFN β -1a ha dimostrato che la presenza di almeno due

lesioni captanti gadolinio nei 2 anni di trattamento nel braccio IFN dello studio era fortemente predittivo del peggioramento dell'EDSS⁽⁴⁰⁾. In un ulteriore studio, la presenza di due o tre misure dell'attività della malattia (nuove lesioni MRI, recidive o progressione dell'EDSS confermata di 1 punto) durante il primo anno di trattamento con IFN β è stata predittiva di una successiva scarsa risposta alla terapia.

Un sistema di punteggio per l'attività della malattia della SM è stato descritto da Rio *et al.*⁽⁴¹⁾, che hanno analizzato i dati di 222 pazienti con SM-RR che avevano ricevuto IFN β -1a per almeno 1 anno. Questo sistema era basato su misurazioni di recidive cliniche, progressione della disabilità (aumento di 1 punto EDSS confermato a 6 mesi) e lesioni MRI attive (nuove lesioni T2 o Gd+) 1 anno dopo l'inizio del trattamento. I pazienti che hanno soddisfatto almeno due di questi criteri hanno avuto maggiori probabilità di sperimentare invalidità progressiva e/o ricadute nei successivi 2 anni rispetto a quelli che non hanno praticato il trattamento. Tuttavia, le ricadute o i soli criteri RM non erano predittivi della nuova attività della malattia o della progressione della malattia.

Al contrario, Prosperini *et al.*⁽⁴²⁾ hanno riscontrato che i risultati, a 4 anni, dei pazienti con isolata attività di risonanza magnetica, dopo il primo anno di terapia con IFN β , non differivano da quelli che soddisfacevano i criteri dell'EMA per l'*escalation* del trattamento di seconda linea.

Ciò suggerirebbe che la sola risonanza magnetica potrebbe essere un buon predittore di esito. A supporto di ciò, è stata pubblicata una versione modificata del sistema di punteggio Rio, basata solo su ricadute e focalizzata sull'attività di risonanza magnetica ⁽⁴³⁾.

La convalida di questo sistema, nel set di dati utilizzato per sviluppare il sistema Rio originale, ha comportato una probabilità del 24% di progressione della malattia in pazienti considerati a basso rischio di progressione, una probabilità del 33% nei pazienti a medio rischio e un 65% probabilità in pazienti ad alto rischio. Uno studio successivo ha dimostrato che una classificazione più efficiente dei pazienti a rischio medio potrebbe essere raggiunta con un'ulteriore risonanza magnetica e una valutazione clinica 6 mesi dopo il primo anno di terapia. In un *follow-up* retrospettivo a lungo termine (16 anni) di uno studio registrativo di IFN β , i punteggi EDSS al basale erano correlati sia agli esiti motori che a quelli cognitivi ($R_2 = 0,22$ e $0,12$, rispettivamente $P \setminus 0,0001$ per entrambi), mentre l'accumulo di disabilità nel corso dello studio si correlava in modo significativo con esiti motori ($R_2 = 0,11$, $P \setminus 0,0001$), ma non con quelli cognitivi ⁽⁴⁴⁾. Al contrario, le misurazioni della MRI al basale dell'atrofia e del carico lesionale si correlano con esiti cognitivi ($R_2 = 0,21$, $P \setminus 0,0001$), ma non con esiti motori. Questi risultati offrono supporto per l'ipotesi che l'esito a lungo termine nella SM sia

influenzato almeno in parte dall'attività della malattia durante gli anni iniziali di essa.

La crescente evidenza, discussa sopra, che c'è solo una limitata finestra di opportunità per un intervento efficace nella SM con i farmaci attualmente disponibili suggerirebbe che un monitoraggio regolare durante il trattamento con DMT e un pronto intervento in caso di risposta subottimale o fallimento del trattamento sono essenziali per prevenire l'invalidità a lungo termine. Va tuttavia notato che l'impatto del cambiamento precoce del trattamento è stato, fino a oggi, studiato solo nei pazienti trattati con IFN β .

Come descritto in precedenza, al momento è comune per un paziente ricevere diverse terapie di prima linea con dosi crescenti e il trattamento cambia se le risposte sono inadeguate, prima che vengano provate terapie più efficaci. Le evidenze disponibili suggeriscono che il passaggio a una diversa classe di DMT (sia come terapia di prima linea, sia come trattamento di seconda linea) sia più efficace dell'*escalation* o del passaggio a un altro membro della stessa classe ⁽²⁸⁾.

Ad esempio, nello studio CARE-MS II, il trattamento con alemtuzumab ha ridotto i tassi di recidiva e la disabilità nei pazienti con SM-RR che avevano precedentemente manifestato almeno una recidiva durante il trattamento di prima linea con IFN β -1a o glatiramer acetato ⁽³⁸⁾.

Tuttavia, vi sono anche prove che l'inizio del trattamento con agenti più

recenti può essere più efficace rispetto all'introduzione di questi agenti come trattamento di seconda linea. Ad esempio, in un'estensione randomizzata dello studio TRANSFORMS, i pazienti che hanno ricevuto fingolimod dall'inizio dello studio hanno mostrato risultati clinici e di risonanza magnetica migliori rispetto a quelli originariamente randomizzati a IFN β -1a e successivamente passati a fingolimod durante la fase di estensione ⁽⁴⁵⁾.

Attualmente, DMTs altamente efficaci come fingolimod, natalizumab e alemtuzumab sono principalmente autorizzate per il trattamento di prima linea di pazienti con SM altamente attiva. Sulla base delle evidenze attualmente disponibili, è possibile definire una serie di potenziali strategie per la gestione della SM, a seconda del livello di attività della malattia. Nei pazienti con scarsa evidenza di attività della malattia al basale, il trattamento può essere iniziato con terapie convenzionali di prima linea come IFN β , glatiramer acetato, dimetilfumarato o teriflunomide. Il trattamento deve essere monitorato ad intervalli di 6-12 mesi, e gli agenti altamente efficaci quali fingolimod, natalizumab, o alemtuzumab possono essere prescritti (soggetti alle loro condizioni di licenza) se sono osservati segni di attività della malattia, quali ricadute frequenti, aumento della disabilità, o peggioramento del numero di lesioni alla RM (e possibilmente valutando anche il grado di atrofia cerebrale).

Per i pazienti con malattia altamente attiva al basale o in rapida evoluzione verso una malattia grave (recidiva disabilitante in 1 anno, con almeno una lesione Gd su RM pesata in T1 o un aumento significativo del carico lesionale sulla RM pesata in T2), i nuovi agenti possono essere usati come terapia di prima linea e il trattamento monitorato per assicurare che il NEDA sia raggiunto.

Mentre queste strategie si focalizzano sulle misure cliniche e di RM dell'attività di malattia, va notato che la progressione dei sintomi riferita dal paziente, gli effetti avversi del trattamento e l'incapacità di tollerare le iniezioni possono anche costituire un motivo per cambiare terapia.

Al momento non ci sono dati che suggeriscano che l'uso precoce di

trattamenti efficaci presenti un rischio di *burn-out* terapeutico. Piuttosto, la chiara evidenza di una finestra terapeutica limitata depone a favore dell'intervento precoce e dell'ottimizzazione del trattamento. Il crescente numero di trattamenti altamente attivi disponibili aumenta ed avvalora, ove necessario, la possibilità di un trattamento sequenziale.

Bibliografia

1. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci.* 2009;277 Suppl 1:S37-S41.
2. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology.* 2009;41(5):685-91.
3. Pflieger CC, Flachs EM, Koch-Henriksen N. Social consequences of multiple sclerosis (1): early pension and temporary unemployment—a historical prospective cohort study. *Mult Scler.* 2010;16(1):121-6.
4. Feuillet L, Reuter F, Audoin B, et al. Early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2007;13(1):124-7.
5. Kobelt G, Berg J, Lindgren P, et al. Costs and quality of life of patients with multiple sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(8):918-26.
6. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimichael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology.* 2006;66(11):1696-702.
7. Sadovnick AD, Ebers GC, Wilson RW, Paty DW. Life expectancy in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology.* 1992;42(5):991-4.
8. Tintorè M. Early MS treatment. *Int MS J.* 2007;14(1):5-10.
9. Ziemssen T, de Stefano N, Sormani MP, et al. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(5):460-469.
10. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:247-69.
11. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, et al. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain.* 2002;125(Pt 10):2202-12.
12. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2008;64(3):247-54.
13. 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.
14. Fischer MT, Wimmer I, Höftberger R, et al. Disease specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain.* 2013;136(Pt 6):1799-815.
15. Sormani MP, Arnold DL, De Stefano N. Treatment effect on brain atrophy correlates with treatment effect on disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2014;75(1):43-9.
16. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, et al. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. *Mult Scler.* 2000;6(6):365-72.
17. Barkhof F, Simon JH, Fazekas F, et al. MRI monitoring of immunomodulation in relapse-onset multiple sclerosis trials. *Nat Rev Neurol.* 2011;8(1):13-21.
18. Molyneux PD, Kappos L, Polman C, et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on Interferon beta-1b in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain.* 2000;123 (Pt 11):2256-63.
19. Cohen JA, Reingold SC, Polman CH, Wolinsky JS; International Advisory Committee on

- Clinical Trials in Multiple Sclerosis. Disability outcome measures in multiple sclerosis clinical trials: current status and future prospects. *Lancet Neurol.* 2012;11(5):467-76.
20. Sormani MP, Rovaris M, Valsasina P, et al. Measurement error of two different techniques for brain atrophy assessment in multiple sclerosis. *Neurology.* 2004;62(8):1432-4.
21. Rudick RA, Fisher E, Lee JC, Simon J, Jacobs L. Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Neurology.* 1999;53(8):1698-704.
22. Goodin DS, Traboulsee A, Knappertz V, et al; 16-Year Long Term Follow-up Study Investigators. Relationship between early clinical characteristics and long-term disability outcomes: 16 year cohort study (follow-up) of the pivotal interferon β -1b trial in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83(3):282-7.
23. De Stefano N, Airas L, Grigoriadis N, et al. Clinical relevance of brain volume measures in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2014;28(2): 147-56.
24. Pérez-Miralles FC, Sastre-Garriga J, Vidal-Jordana A, et al. Predictive value of early brain atrophy on response in patients treated with interferon β . *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2(4):e132.
25. Hardmeier M, Wagenpfeil S, Freitag P, et al; European IFN-1a in Relapsing MS Dose Comparison Trial Study Group. Rate of brain atrophy in relapsing MS decreases during treatment with IFN β -1a. *Neurology.* 2005; 64(2):236-40.
26. Yaldizli O, Penner IK, Frontzek K. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2014;20(3):356-64.
27. Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN- β in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(9):504-12.
28. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG), Wiendl H, Toyka KV, Rieckmann P, et al. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *J Neurol.* 2008; 255(10):1449-63.
29. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(4):329-33.
30. Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2016;22(10):1297-305.
31. Bermel RA, You X, Foulds P, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann Neurol.* 2013;73(1):95-103.
32. 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.
33. Arnold DL, Li D, Hohel M, et al. Evolving role of MRI in optimizing the treatment of multiple sclerosis: Canadian Consensus recommendations. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2015; 1:2055217315589775.
34. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al; BENEFIT Study Group. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol.* 2009;8:987-97.
35. Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(13):898-904.
36. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Glatiramer acetate (Copaxone) treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology.* 2000;54(4):813-7.
37. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1293-303.
38. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al; CARE-MS I investigators. 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.
39. 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.
40. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2006;67(6):944-53.
41. Sormani MP, Rio J, Tintorè M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19(5):605-12.
42. Prosperini L, Mancinelli CR, De Giglio L, et al. Interferon beta failure predicted by EMA criteria or isolated MRI activity in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2014;20(5):566-76.
43. 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):1246-7.
44. Bermel RA, You X, Foulds P, et al. Predictors of long-term outcome in multiple sclerosis patients treated with interferon β . *Ann Neurol.* 2013;73(1):95-103.
45. Khatri B, Barkhof F, Comi G, et al; TRANSFORMS Study Group. Comparison of fingolimod with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised extension of the TRANSFORMS study. *Lancet Neurol.* 2011;10(6):520-9.

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

