

Il momento del cambio terapeutico nel paziente con sclerosi multipla: confronto tra *lateral* ed *escalation switch*

Emanuele D'Amico

Azienda ULSS 6 Euganea, Padova Sud

Introduzione

La sclerosi multipla, nella sua forma clinica più comune recidivante-remittente (SM-RR), rappresenta un disordine neurologico caratterizzato da un'estrema variabilità clinica di presentazione ed evoluzione. Con l'avvento, negli ultimi 10 anni, di una pletera di nuovi farmaci che si sono mostrati in grado di modificare il decorso naturale della malattia, la gestione del paziente SM-RR è drasticamente migliorata. Ma, restano aperte importanti questioni sull'*how and when*, in termini di efficacia e sicurezza, ed una terapia in corso dovrebbe essere cambiata⁽¹⁾.

Ad oggi, non esistono delle linee guida comuni che delineino con netti confini l'atteggiamento terapeutico da tenere nel momento in cui si avverte la necessità di un cambio di terapia.

In questo breve articolo analizzeremo le pratiche di *switch* in atto descritte nella pratica clinica, soffermandoci in modo particolare sullo *switch* laterale, vale a dire un cambio di terapia tra farmaci che sono approvati nell'ambito della stessa linea terapeutica.

Quando e come effettuare uno *switch* terapeutico nella SM-RR?

I farmaci disponibili per il trattamento delle forme SM-RR vengono distribuiti (in termini di efficacia crescente e maggiori potenziali effetti collaterali) tra 2 linee di trattamento.

Nella prima linea troviamo gli interferoni, il copolimero e i nuovi agenti orali teriflunomide e dimetilfumarato. In seconda linea sono presenti natalizumab, fingolimod, alemtuzumab e i vecchi immunosoppressori: mitoxantrone, ciclofosfamide, azatioprina. Come terapia di salvataggio (*rescue therapy*) per le forme catastrofiche di malattia, in casi accuratamente selezionati può essere considerata una intensa immunosoppressione seguita da trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche⁽²⁾.

Il nuovo algoritmo diagnostico ha posto in prima linea la risonanza magnetica (RM); e ciò ha consentito attualmente una notevole anticipazione diagnostica e di trattamento, i cui vantaggi sono ampiamente dimo-

strati in letteratura. Inoltre, la possibilità di monitorare alla RM l'attività subclinica (numero e/o ampliamento volumetrico di lesioni) di malattia ha consentito l'apertura di un importante dibattito sulla definizione di soggetti *non responders* o *responders* in modo subottimale alla terapia.

Come già sottolineato, i clinici hanno a disposizione diverse opzioni terapeutiche con farmaci che hanno, a loro volta, diversi meccanismi d'azione, diverse modalità di somministrazione (parenterale, orale), diversa efficacia in termini di impatto sull'attività di malattia e diverso profilo di effetti collaterali ed eventi avversi.

Quando si parla di risposta ottimale al trattamento si intende libertà dall'attività di malattia, definita come assenza di ricadute, di progressione della disabilità e assenza di nuove lesioni in RM; sempre più utilizzata è la definizione di NEDA, *No Evidence of Disease Activity*, che combina tutti questi parametri. Nella pratica clinica anche la ricerca di anticorpi neutralizzanti sierici diretti contro interferone e

natalizumab può essere un utile supporto nell'individuare i pazienti con ridotta risposta clinica a questi farmaci^(3, 4). Una volta documentata la scarsa risposta al trattamento, si rende necessario nel più breve tempo possibile un cambiamento terapeutico in modo da sfruttare la finestra terapeutica nella quale il trattamento risulta più efficace.

Nella pratica clinica odierna, il comportamento terapeutico più frequente prevede di effettuare un *escalation switch*, vale a dire un cambio terapeutico in salita (passaggio da prima a seconda linea).

Negli ultimi anni, però, con l'avvento di terapie più efficaci ma con un profilo di sicurezza più severo (basta pensare al fenomeno della leucoencefalopatia multifocale progressiva, PML *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*), è stata ripresa in considerazione la possibilità di assumere

un atteggiamento meno aggressivo⁽²⁾. Dai dati di letteratura è evidente che la maggior parte dei cosiddetti *switch* laterali (il muoversi nell'ambito della stessa linea terapeutica) si attua con un passaggio da un interferone a basse dosi/frequenze di somministrazione ad uno ad alte dosi/frequenze oppure da interferone a glatiramer o viceversa. Carrá *et al.*⁽⁵⁾ hanno mostrato come in pazienti che eseguivano uno *switch* da interferone bassa dose verso alta dose ($n = 31$), da interferone verso glatiramer ($n = 52$) o viceversa ($n = 16$) venne registrato un incremento della percentuale dei pazienti liberi da ricadute, lungo un periodo di osservazione di 3 anni dallo *switch*.

Un recente lavoro osservazionale ha invece posto attenzione sulla possibilità di muoversi nell'ambito delle prime scelte terapeutiche, utilizzando come misuratore di efficacia il parametro NEDA a 24 mesi di osserva-

zione dallo *switch*⁽⁶⁾. Lo studio ha comparato due gruppi di pazienti:

- 1) i pazienti che avevano effettuato uno *switch* laterale;
- 2) i pazienti che avevano effettuato uno *switch* in *escalation*, passando ad un farmaco di II linea.

All'inizio dell'osservazione (al momento dello *switch*) i pazienti del secondo gruppo risultavano avere un maggior carico lesionale alla RM. Nonostante ciò, ai 24 mesi di osservazione i due gruppi non mostravano una differenza statisticamente significativa dei valori di NEDA (figura 1)⁽⁶⁾. Sicuramente l'ingresso dei nuovi farmaci orali di I linea ha allargato il ventaglio delle possibili scelte in caso di un fallimento terapeutico⁽⁷⁾.

Visto l'ingresso di nuovi trattamenti negli ultimi 5 anni, la necessità di un trattamento personalizzato per il pa-

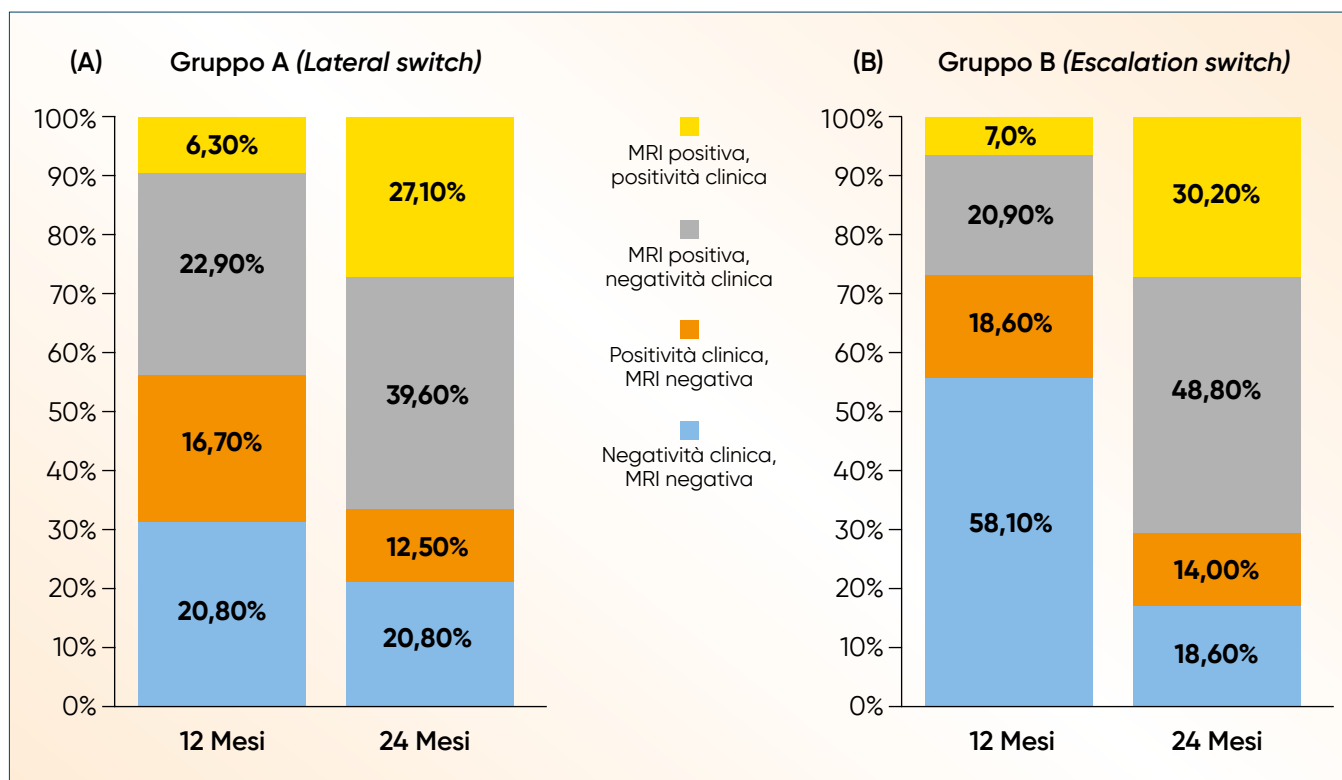


Figura 1. (A) Percentuale dei pazienti in *switch* laterale, stratificati in base alla presenza di attività alla RM, a 12 e 24 mesi. Positive indica attività alla RM. **(B)** Percentuale dei pazienti in *escalation switch*, stratificati in base alla presenza di attività alla RM, a 12 e 24 mesi (modificata da Ref. 6).

ziente SM si fa più pressante⁽⁸⁾. Infatti, ad oggi siamo ben lontani da poter descrivere una realtà di terapia personalizzata (molto più presente in altri campi specialistici come l'oncologia). La "personalizzazione" dovrebbe essere guidata dalle caratteristiche cliniche, dagli aspetti di RM, ma anche dalle caratteristiche demografiche, dallo stile di vita e dalle preferenze del singolo paziente⁽⁸⁾.

In atto, non possiamo definire con certezza quando e quale trattamento sia più appropriato per il nostro paziente visto nella sua individualità; tenendo in considerazione il proprio e specifico profilo di rischio-beneficio; così come la *compliance* al trattamento stesso. Inoltre, parametri come la capacità cognitive o sintomi come la fatica non rientrano tra i nostri criteri di possibile *alert* per considerare l'inefficacia di un trattamento.

Tuttavia, non è ancora una pratica condivisa a tutte le latitudini, il considerare i fattori prognostici di malat-

tia una guida per la scelta terapeutica; infatti, spesso il clinico si basa sul controllo acuto della patologia, non considerando la cronicità del fenomeno SM.

Il confine tra *suboptimal responder* e *non responder* alla terapia non è per nulla ben delineato.

Evitare uno *switch* terapeutico in *escalation* (che espone il paziente a maggiore rischio di effetti collaterali) è tanto inaccurato quanto ritardare uno *switch* in pazienti che ne potrebbero trarre beneficio⁽⁹⁾.

Si impone, dunque, la necessità di individuare il più precocemente possibile, il momento ottimale in cui attuare lo *switch* terapeutico, attraverso l'analisi combinata di scale in grado di predire la mancata risposta alla terapia in atto⁽⁷⁾.

In secondo luogo, è necessario implementare le misure di valutazione dei rischi potenziali dei trattamenti di seconda linea, in modo tale da rendere tali terapie ancora più sicu-

re per il maggior numero possibile di pazienti⁽¹⁰⁾. Lo *switch* del trattamento in atto deve essere attentamente discusso con il paziente, valutando il rapporto costo-beneficio, la *compliance* al trattamento, la qualità e lo stile di vita del paziente, tenendo in debito conto anche aspetti di pianificazione della vita futura; basti pensare al desiderio di gravidanza delle donne in età fertile⁽¹¹⁾.

Conclusione

Il momento dello *switch* terapeutico rappresenta un punto chiave nella gestione della SM.

Identificare il farmaco dal profilo di sicurezza e di efficacia che più si avvicina alla necessità del nostro paziente rappresenta una vera e propria sfida. Necessitiamo di studi clinici randomizzati, in cui arruolare i pazienti in più linee di trattamento; tenendo in considerazione il profilo rischio-beneficio per ciascuna terapia, così come la *compliance* al trattamento. ■

Bibliografia

1. Freedman MS. [Induction vs. escalation of therapy for relapsing multiple sclerosis: the evidence](#). *Neurol Sci*. 2008; 29 Suppl 2:S250-2.
2. Sorensen PS. [New management algorithms in multiple sclerosis](#). *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(3):246-59.
3. Inusah S, Sormani MP, Cofield SS, et al. [Assessing changes in relapse rates in multiple sclerosis](#). *Mult Scler*. 2010 Dec; 16(12):1414-21.
4. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, et al. [Long-term assessment of no evidence of disease activity in relapsing-remitting MS](#). *Neurology*. 2015 Nov 10; 85(19):1722-3.
5. Carrá A, Onaha P, Sinay V, et al. [A retrospective, observational study comparing the four available immunomodulatory treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis](#). *Eur J Neurol*. 2003 Nov; 10(6):671-6.
6. D'Amico E, Leone C, Zanghi A, et al. [Lateral and escalation therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a comparative study](#). *J Neurol*. 2016 Sep; 263(9):1802-9.
7. D'Amico E, Leone C, Caserta C, Patti F. [Oral drugs in multiple sclerosis therapy: an overview and a critical appraisal](#). *Expert Rev Neurother*. 2015;15(7):803-24.
8. Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. [Advances in and algorithms for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis](#). *Neurotherapeutics*. 2016 Jan; 13(1):47-57.
9. Spelmann T, Kalincik T, Zhang A, et al. [Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis](#). *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 Apr;2(4):373-87.
10. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. [Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy](#). *N Engl J Med*. 2012 May 17; 366(20):1870-80.
11. Reynolds MW, Stephen R, Seaman C, Rajagopalan K. [Healthcare resource utilization following switch or discontinuation in multiple sclerosis patients on disease modifying drugs](#). *J Med Econ*. 2010 Mar;13(1):90-8.