

Gestione del trattamento della sclerosi multipla: considerazioni sul sequencing

Fabio Buttari

Centro Sclerosi Multipla. IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo - Neuromed, Pozzilli (IS)

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia demielinizzante cronica che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), caratterizzata dalla coesistenza di demielinizzazione e neurodegenerazione^(1,2). Tale patologia può manifestarsi in maniera estremamente eterogenea, potendo presentare un decorso estremamente differente da paziente a paziente. Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un netto incremento del numero di trattamenti in grado di modificare il decorso di malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*); tutto ciò, se da un lato ha comportato una notevole crescita dell'armamentario terapeutico a disposizione del neurologo, dall'altro ha incrementato le difficoltà di *management* della terapia, soprattutto in relazione alla gestione degli eventi avversi. Proprio alla luce dei numerosi trattamenti disponibili e della frequente necessità di effettuare più di una terapia nel corso della malattia, è diventato sempre più importante

considerare attentamente le scelte terapeutiche in modo da non limitare le successive.

Circa un 10% dei casi di SM presenta un andamento aggressivo, cioè in grado di condurre a disabilità entro 5 anni dall'esordio, con rapida transizione alla fase progressiva di malattia^(3,4); sta al clinico valutare tempestivamente i fattori prognostici del singolo paziente ed individualizzare il trattamento.

Farmaci per il trattamento della SM

Sulla base del meccanismo d'azione, le diverse DMTs attualmente disponibili si possono raggruppare in tre categorie⁽⁵⁻¹³⁾: farmaci immunomodulanti (IFN β , glatiramer acetato, dimetilfumarato, teriflunomide), farmaci che interferiscono con il *trafficking* linfocitario (natalizumab, fingolimod), farmaci immunosoppressori (alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina) (Tab.1). Le terapie iniettive IFN β e glatiramer acetato rientrano tra le terapie

di I linea e vengono generalmente utilizzate in pazienti *naïve* o in quelli con forme di malattia lieve-moderata. Entrambi i trattamenti sono dotati di un profilo di sicurezza estremamente elevato, ma di un'efficacia inferiore rispetto ai farmaci di II linea.

La sindrome simil-influenzale (*flu-like syndrome*) e le reazioni nel sito di iniezione rappresentano i rispettivi effetti collaterali più frequenti.

Il dimetilfumarato e la teriflunomide rappresentano invece le opzioni di I linea a somministrazione orale, le quali esplicano entrambe un'azione sia immunomodulante, sia citoprotettiva. La linfopenia e l'aumento degli enzimi epatici rappresentano i più comuni eventi avversi correlati ai suddetti farmaci.

Le terapie che interferiscono con il *trafficking* linfocitario rientrano tra i trattamenti di II linea. Il fingolimod, modulando i recettori per la sfingosina, svolge un'azione immunomodulante sulle cellule immunitarie e neuroprotettiva per effetto diretto

FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE
Interferone beta-1a/b	Incremento della produzione di citochine anti-infiammatorie; riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie; prevenzione della migrazione di cellule immunitarie attraverso la BEE
Glatiramer acetato	Incremento della produzione di citochine anti-infiammatorie; riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie
Teriflunomide	Inibizione della diidroorotato deidrogenasi con blocco della proliferazione delle cellule in rapida divisione
Dimetilfumarato	Attivazione della <i>pathway</i> Nrf-2 con induzione di effetti neuroprotettivi e anti-infiammatori
Fingolimod	Inibizione della capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi determinando una redistribuzione degli stessi
Natalizumab	Anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina $\alpha4\beta1$; inibisce l'adesione e la migrazione dei linfociti all'interno del SNC
Alemtuzumab	Anticorpo monoclonale diretto contro il CD52; comporta deplezione linfocitaria T e B
Ocrelizumab	Anticorpo monoclonale diretto contro il CD20; comporta deplezione dei linfociti B
Cladribina	Analogo delle purine; induce deplezione linfocitaria

Tabella 1. Farmaci attualmente in commercio per il trattamento della SM.

sugli astrociti e sugli oligodendrociti. Oltre alla transitoria bradicardia conseguente alla prima dose, sono stati segnalati casi di infezioni opportunistiche, inclusa la PML. Il natalizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina $\alpha4\beta1$, pertanto impedisce l'adesione e la migrazione dei linfociti all'interno del SNC. Il natalizumab rientra tra i farmaci a maggiore impatto sia sulla riduzione del tasso annualizzato di ricadute (ARR, *Annualized Relapse Rate*), sia sull'attività di malattia misurata mediante risonanza magnetica (RM); tuttavia nei pazienti positivi al virus JC si associa al rischio di PML. Alemtuzumab e ocrelizumab sono entrambi anticorpi monoclonali, il primo diretto contro il CD52, il secondo contro il CD20. Anch'essi riducono significativamente sia l'ARR che l'attività radiologica di malattia misurata mediante RM. I principali eventi avversi sono, per alemtuzumab, l'insorgenza di malattie autoimmunitarie e, per ocrelizumab, l'insorgenza di reazioni correlate all'infusione.

La cladribina, infine, è un antimetabolita che interferisce con la sintesi del DNA inducendo deplezione linfocitaria. Oltre a svolgere un'azione periferica sui linfociti, sembra svolgere anche un'azione centrale neuroprotettiva.

Considerazioni sul sequencing terapeutico

Alla luce della frequente necessità di modificare il trattamento e delle molteplici terapie disponibili, diventa ad oggi obbligatorio considerare, sin dal momento della diagnosi, il miglior *sequencing* terapeutico, prendendo in considerazione gli specifici meccanismi d'azione dei farmaci ed evitando al paziente l'esposizione a rischi cumulativi⁽¹⁴⁾. Allo specifico meccanismo d'azione è infatti correlata l'efficacia della specifica terapia, ma allo stesso tempo anche la potenziale insorgenza di effetti collaterali. In quest'ottica si conferma fondamentale la scelta di terapie in grado di non influenzare o limitare le scelte terapeutiche suc-

cessive. Il natalizumab, ad esempio, è un farmaco estremamente efficace, che però si associa al rischio di sviluppare PML⁽¹⁵⁾. Pertanto, aver utilizzato in precedenza una terapia in grado di indurre una prolungata immunosoppressione potrebbe comportare rischi infettivi più elevati. Nell'ottica di una successiva *escalation therapy*, quindi, l'utilizzo di farmaci immunomodulanti iniettivi, seppur meno maneggevole, può rappresentare una scelta dotata di un profilo di sicurezza maggiore^(16,17). Se farmaci con meccanismo d'azione simile possono comportare il rischio di tossicità cumulativa, meccanismi d'azione complementari possono al contrario risultare più sicuri e vantaggiosi. L'azione di un farmaco come il glatiramer acetato (GA), che richiede il raggiungimento dei linfociti ad azione regolatoria all'interno del SNC, può risultare vanificata dall'inibizione del *trafficking* linfocitario^(18,19). Al contrario, l'utilizzo del GA in coda ad una terapia di questo tipo può

rappresentare una scelta terapeutica più vantaggiosa ^(20,21).

Oltre alla scelta del farmaco più idoneo, altrettanto importante è il *timing* con il quale il sequenziamento terapeutico viene effettuato: il mancato rispetto di un idoneo *wash-out*, non solo può aumentare i rischi legati ad effetti additivi dei farmaci, ma può in taluni casi anche limitare gli effetti del nuovo trattamento. Ad esempio, poiché il fingolimod esplica la propria azione sequestrando i linfociti all'interno dei linfonodi, l'uso di un farmaco come alemtuzumab in assenza di una ripristinata

conta linfocitaria ridurrebbe l'efficacia di quest'ultimo ⁽²²⁾. Differente, invece, è il caso del natalizumab, al cui riguardo la letteratura è concorde nell'iniziare subito una nuova terapia senza effettuare un periodo di *wash-out* prolungato, che aumenterebbe notevolmente il rischio di severa riattivazione di malattia ⁽²³⁾.

Conclusioni

Avere a disposizione un elevato numero di farmaci per il trattamento di una patologia proteiforme come la Sclerosi Multipla, se certamente offre molte più possibilità terapeutiche,

obbliga allo stesso tempo il neurologo ad effettuare delle considerazioni più ampie che in passato. Non è più sufficiente infatti considerare il fenotipo di malattia del singolo paziente, la presenza di comorbidità, il desiderio di gravidanza o altre necessità correlate alla vita quotidiana del singolo, ma ad oggi, al momento della scelta terapeutica, diviene indispensabile ragionare nell'ottica di potenziali terapie future, allo scopo di raggiungere un controllo di malattia sempre più soddisfacente, riducendo il più possibile i rischi a cui il paziente è esposto ■

Bibliografia

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
2. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9):942-55.
3. Freedman MS, Rush CA. Severe, highly active, or aggressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22(3): 761-84.
4. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(7):379-89.
5. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1829-39.
6. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
7. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. OPERA I and OPERA II clinical investigators ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-34.
8. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. *The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. Neurology*. 1995;45(7):1268-76.
9. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1498-504.
10. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-107.
11. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.
12. 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.
13. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9): 899-910.
14. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: when to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015;3(7):545-55.
15. Outteryck O. Natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(5):471-81.
16. D'Amico E, Zanghi A, Leone C, Tumani H, Patti F. Treatment related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review of current evidence and future needs. *Drug Saf*. 2016;39(12):1163-74.
17. Biogen Idec Canada Inc. Pr TECFIDERA™ product monograph, January 29, 2015.
18. Farina C, Weber MS, Meinl E, et al. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol*. 2005;4(9):567-75.
19. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*. 2011;25(5):401-14.
20. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011; 69(5):759-77.
21. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(2):91-101.
22. Giovannoni G, Marta M, Davis A, et al. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol*. 2016;16(5):389-93.
23. Leurs CE, van Kempen ZL, Dekker I, et al. Switching natalizumab to fingolimod within 6 weeks reduces recurrence of disease activity in MS patients. *Mult Scler*. 2018;24(11):1453-1460.