

Algoritmi terapeutici nella sclerosi multipla

Lucia Abate

Neurologia, ASST Valtellina Alto Lario

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica, demielinizzante, del sistema nervoso centrale (SNC). Grazie al miglioramento delle tecniche di *neuroimaging*, in particolare di risonanza magnetica, e a sempre più numerosi studi clinici, si sono succeduti diversi criteri diagnostici al fine di giungere ad una diagnosi di SM sempre più precisa ed il più precocemente possibile. Ciò ha portato ad un avvio della terapia sempre più anticipato nel tempo e ad un maggiore utilizzo di farmaci con meccanismi differenti.

Per tali motivi, negli ultimi anni si è assistito ad un radicale cambiamento nello scenario terapeutico della SM. Le nuove conoscenze della malattia, infatti, hanno permesso lo sviluppo di nuovi farmaci con diversi meccanismi di azione, maggiore efficacia e diversa sicurezza e tollerabilità⁽¹⁾ (Fig.1). È fondamentale l'avvio di una terapia nelle fasi precoci della malattia e di un monitoraggio clinico e radiologico per valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento.

Fino agli anni '90, l'unica terapia disponibile era limitata ai corticosteroidi per il trattamento acuto delle recidive. Nel 1993 vennero approvati l'interferone β ed il glatiramer acetato quali terapie in grado di modificare il decorso della malattia, seguiti dalle prime formulazioni di IFN β (1a e 1b). Dieci anni più tardi fu approvato il primo anticorpo monoclonale - natalizumab - seguito poi dal primo dei farmaci orali - fingolimod. Gli anni successivi hanno visto l'immissione in commercio di altri farmaci, sia orali che iniettivi, ovvero teriflunomide, dimetilfumarato, interferone pegilato, alemtuzumab e, più recentemente, cladribina e ocrelizumab. Quest'ultimo è il primo farmaco disponibile anche per le forme primariamente progressive di malattia. Inoltre è attualmente in fase di approvazione siponimod quale farmaco per le forme secondariamente progressive. Alcuni farmaci sono stati ritirati poco prima dell'immissione in commercio o sono stati in commercio solo per brevi periodi e poi ritirati per effetti indesiderati.

Ad oggi la gamma dei farmaci disponibili comprende:

- Interferoni: IFN β -1a e IFN β -1b. Sebbene il meccanismo d'azione non sia del tutto chiaro, l'effetto dell'interferone viene definito anti-infiammatorio.
- Glatiramer acetato: una miscela di proteine sintetiche, formate da quattro aminoacidi con struttura chimica simile alle componenti della mielina.
- Dimetilfumarato o BG12: farmaco orale con effetto antiossidante.
- Teriflunomide: farmaco orale inibitore della sintesi della pirimidina in grado di ridurre la riproduzione di cellule che necessitano della sintesi questa molecola.
- Natalizumab: anticorpo monoclonale contro l' α -4 integrina, blocca la fuoriuscita dei linfociti T e B dai vasi sanguigni, inibendo il loro ingresso nel tessuto nervoso.
- Fingolimod: farmaco orale in grado di bloccare i linfociti all'interno dei linfonodi, riducendo il passaggio nel SNC.
- Alemtuzumab: anticorpo monoclo-

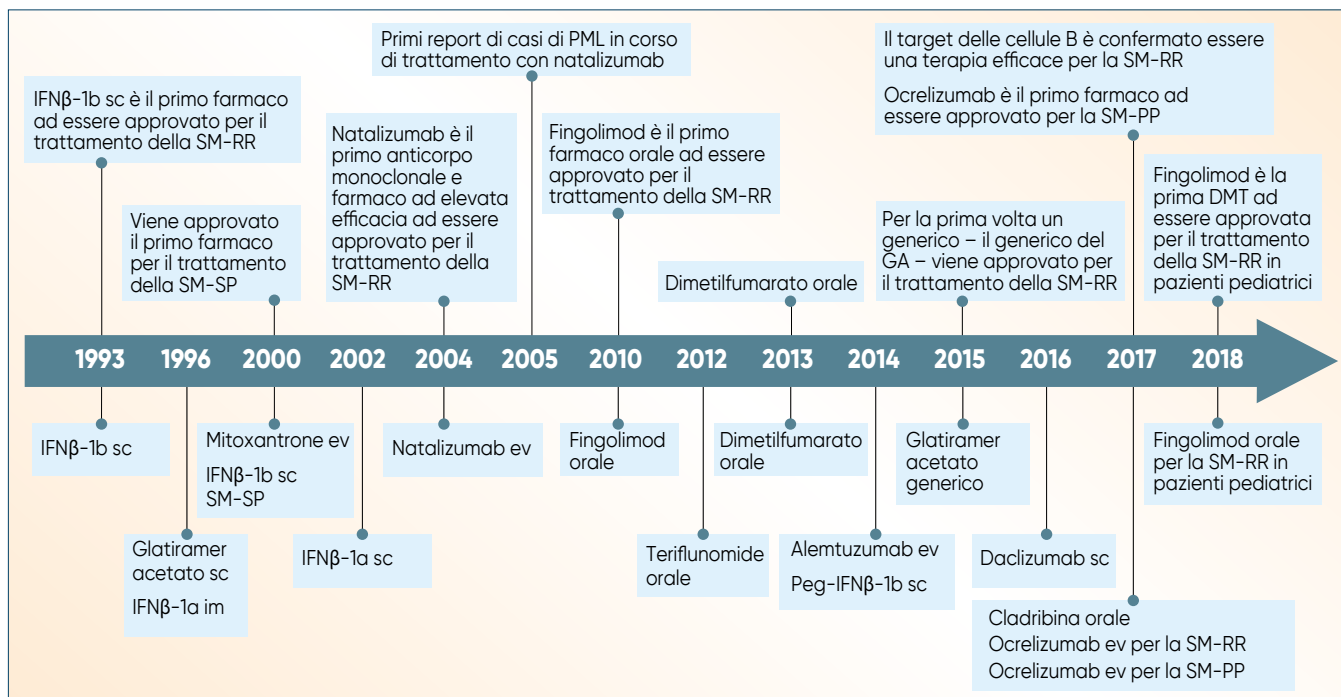


Figura 1. Timeline dei farmaci per la SM (da Ref. 1).

nale anti-CD52 che agisce con la deplezione delle cellule T e B circolanti, garantendo l'immunità innata.

- Ocrelizumab: anticorpo monoclonale anti-CD20, con effetto selettivo sui linfociti B.
- Cladribina: farmaco orale con struttura chimica simile ad una purina, che interferisce con la sintesi di DNA all'interno dei linfociti.

Vi sono inoltre numerosi studi coinvolgenti nuove molecole che a medio termine potrebbero essere immesse sul mercato, ampliando ancora il ventaglio di possibilità terapeutiche per i pazienti affetti da SM.

Di fronte ad un panorama terapeutico così ampio, e sempre in maggior espansione, la terapia ad oggi deve essere sempre più "personalizzata" e condivisa con il paziente. Sono numerosi i fattori da considerare quando si decide di avviare un trattamento o di effettuare uno *switch* terapeutico:

- caratteristiche della malattia: fenotipo clinico, fattori prognostici positivi o negativi, attività e gravità della patologia;

- caratteristiche del paziente: comorbidità, stili e progetti di vita, desiderio di gravidanza, accettazione del rischio correlato al farmaco;
- caratteristiche del farmaco: meccanismo d'azione, modalità di somministrazione, efficacia, necessità di monitoraggio, sicurezza nel breve e lungo termine, tollerabilità, disponibilità, costo.

Ad oggi anche il *target* terapeutico è cambiato. Mentre un tempo venivano considerate solamente la prevenzione delle recidive e la progressione della disabilità, oggi il *target* di tutti gli studi è diventato il NEDA (*No Evidence of Disease Activity*), ossia la "non evidenza di malattia" intesa come assenza di ricadute cliniche, di attività radiologica e di progressione della disabilità. Questi fattori sono pertanto da considerare anche quando viene proposto un nuovo farmaco al paziente.

Il tradizionale approccio terapeutico prevede la suddivisione dei farmaci in prima, seconda e terza linea, sulla base del loro profilo di efficacia e sicurezza. I farmaci di prima linea immunomo-

dulanti/immunosoppressivi vengono solitamente utilizzati all'esordio della malattia, in particolare per le forme non aggressive, e comprendono terapie iniettive (IFN e glatiramer acetato) e orali (teriflunomide e dimetilfumarato). In caso di malattia molto attiva fin dall'esordio o di inefficacia alle precedenti terapie, è possibile uno *switch* verticale verso farmaci di seconda-terza linea: anticorpi monoclonali parenterali quali natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab oppure farmaci orali, quali fingolimod e cladribina. Oltre allo *switch* verticale verso terapie più aggressive, è possibile anche uno *switch* orizzontale tra farmaci della "stessa linea", soprattutto in caso di effetti collaterali ed in minor misura di scarsa efficacia, considerando in questo caso la possibilità che il diverso meccanismo d'azione possa essere più adatto per il paziente, pur non modificando l'efficacia (Fig.2).

Un nuovo paradigma terapeutico è stato proposto da Giovannoni ⁽²⁾. In questo lavoro i farmaci per la SM vengono classificati in:

- terapie di *Maintenance/Escalation* (MET)

- terapie induttive (IRT)

Come illustrato nella figura 3, *l'escalation therapy* rappresenta il tipo di approccio tradizionale per la maggior parte dei pazienti, con l'uso iniziale del farmaco più sicuro (prima linea: IFN β , glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato), per poi passare successivamente al più efficace (seconda e terza linea: natalizumab, fingolimod, ocrelizumab) pur con un rischio potenzialmente aumentato in caso di fallimento terapeutico. Il trattamento viene poi somministrato in modo costante (*maintenance therapy*).

Questi farmaci sono caratterizzati da:

- diversa modalità di somministrazione e di efficacia
- effetto rapidamente reversibile
- basso rischio percepito di eventuali effetti collaterali
- rischio cumulativo correlato all'assunzione cronica
- rischio di *rebound* alla sospensione
- minor sicurezza in gravidanza e allattamento (tranne glatiramer acetato e interferone)

- variabilità della risposta ad eventuali vaccinazioni

L'approccio induttivo (*induction therapy*) ha invece lo scopo di resettare il sistema immunitario del paziente mediante deplezione dei cloni patogenetici autoreattivi ed il successivo ripristino di uno stato di immunoregolazione.

Questo può essere ottenuto con farmaci in grado di portare ad una intensa ma breve immunosoppressione selettiva (cladribina) o non selettiva (alemtuzumab, mitoxantrone), oppure ottenuto con il trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

L'induzione può essere indicata per quei pazienti che fin dall'inizio mostrano un profilo di aggressività della malattia più evidente, con indicatori prognostici molto sfavorevoli utilizzando farmaci più attivi ma con profilo di sicurezza minore, seguito da una terapia di mantenimento⁽³⁾.

Le principali caratteristiche di questa strategia sono:

- breve durata della terapia
- efficacia elevata
- effetto irreversibile
- rischio di eventi avversi elevato, ma

di breve durata

- *rebound* meno comune
- possibilità di intraprendere una gravidanza dopo l'immunoricostituzione
- migliore risposta ad eventuali vaccinazioni

I vari schemi proposti possono essere un utile e corretto strumento per la gestione della terapia, metodologicamente corretto, del paziente SM, ma il processo decisionale resta estremamente complesso, in particolare su quando e come iniziare il trattamento (*escalation vs induction*) e soprattutto, quando modificarlo (*switching*).

Per le forme progressive di malattia, le opzioni terapeutiche ad oggi disponibili sono limitate:

- ocrelizumab è stato recentemente approvato per le forme primariamente progressive grazie ai dati di efficacia emersi dagli studi registrati⁽⁴⁾
- IFN β -1b per le forme secondariamente progressive, ma sempre meno utilizzato
- siponimod è in fase di approvazione per le forme secondariamente progressive⁽⁵⁾

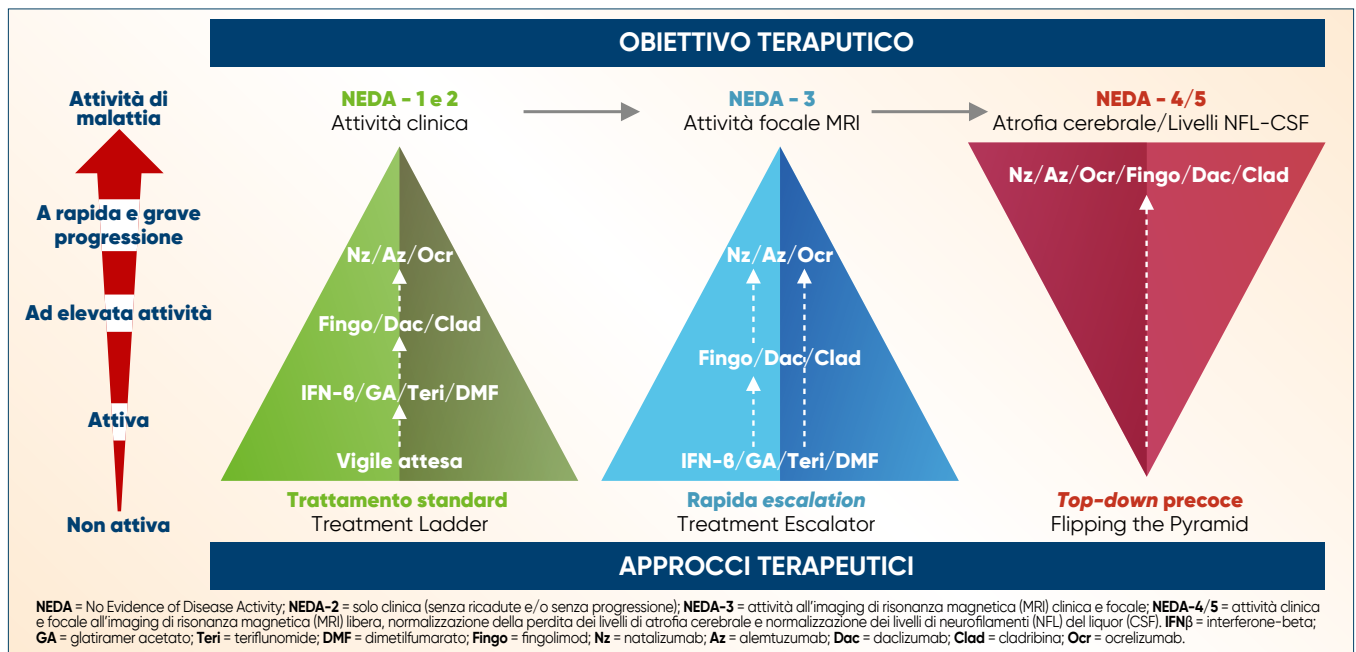


Figura 2. Differenti approcci nell'uso delle terapie per la SM recidivante⁽²⁾.

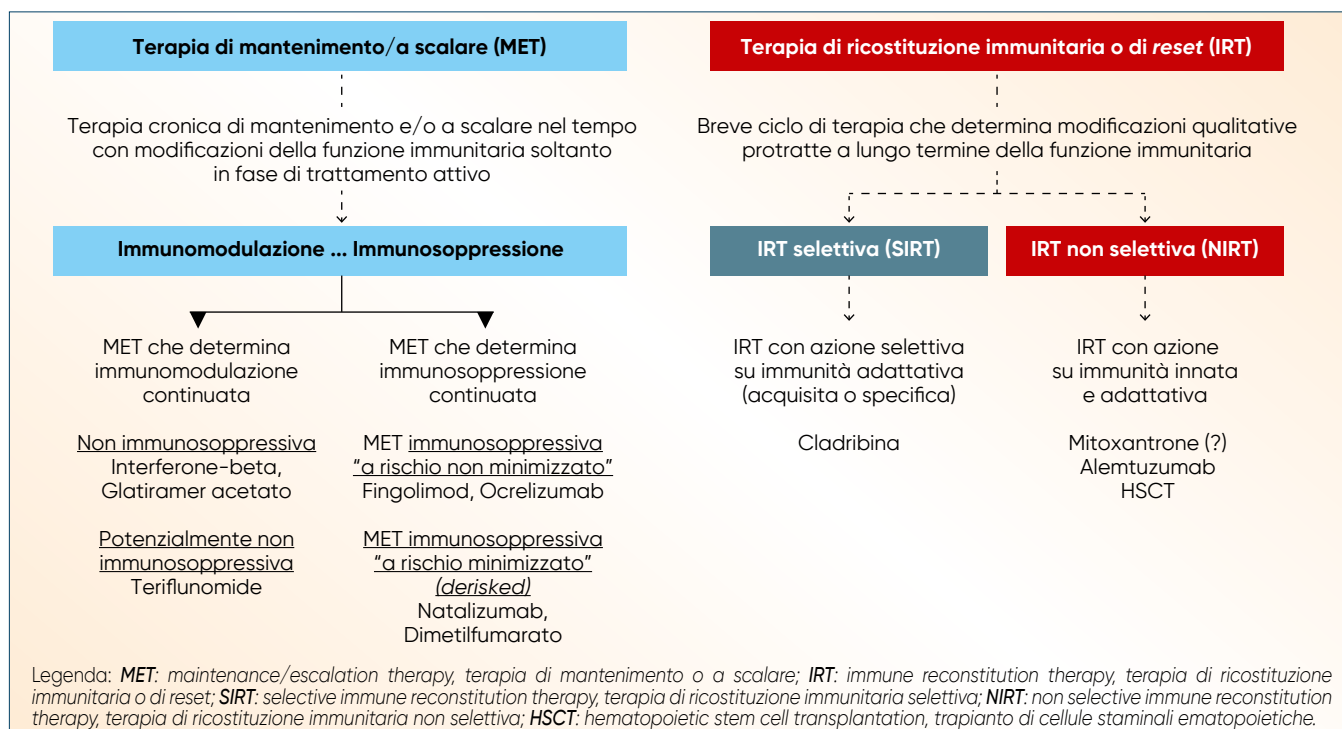


Figura 3. Nuova classificazione dei farmaci per la SM recidivante (2).

In conclusione, come sottolineato dalle linee guidaECTRIMS/EAN (6,7), la scelta fra i numerosi farmaci disponibili deve essere sempre più “personalizzata” e condivisa con il paziente, tenendo conto delle caratteristiche personali e delle comorbidità, dell’attività e gravità della malattia, del pro-

filo di sicurezza del farmaco e della sua disponibilità.

È quindi indispensabile considerare l’efficacia e la sicurezza del farmaco, con il suo impatto sulla malattia, e quindi sul sistema immunitario, sia nel breve che nel lungo termine considerando le possibili strategie in caso di

comparsa di eventi avversi seri. Il trattamento deve essere inoltre precoce ed è necessario un attento monitoraggio sia per eventuali modifiche in caso di inadeguata risposta alla cura, sia per il riconoscimento precoce di eventuali effetti collaterali ■

Bibliografia

1. Tintore M, Vidal-Jordana A, Sastre-Garriga J. Treatment of multiple sclerosis – success from bench to bedside. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(1):53-8.
2. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):233-43.
3. Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):449-57.
4. Mayer L, Kappos L, Racke MK, et al. Ocrelizumab infusion experience in patients with relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Results from the phase 3 randomized OPERA I, OPERA II, and ORATORIO studies. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:236-43.
5. Dumitrescu L, Constantinescu CS, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(2):143-50.
6. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
7. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018;25(2):215-37.