

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Amato MP, Federico M, Portaccio E *et al.*

Disease-modifying drugs can reduce disability progression in relapsing multiple sclerosis

Brain. 2020 Oct 1;143(10):3013–3024. doi: 10.1093/brain/awaa251.

An ever-expanding number of disease-modifying drugs for multiple sclerosis have become available in recent years, after demonstrating efficacy in clinical trials. In the real-world setting, however, disease-modifying drugs are prescribed in patient populations that differ from those included in pivotal studies, where extreme age patients are usually excluded or under-represented. In this multicentre, observational, retrospective Italian cohort study, we evaluated treatment exposure in three cohorts of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis defined by age at onset: paediatric-onset (≤ 18 years), adult-onset (18–49 years) and late-onset multiple sclerosis (≥ 50 years). We included patients with a relapsing-remitting phenotype, ≥ 5 years follow-up, ≥ 3 Expanded Disability Status Scale (EDSS) evaluations and a first neurological evaluation within 3 years from the first demyelinating event. Multivariate Cox regression models (adjusted hazard ratio with 95% confidence intervals) were used to assess the risk of reaching a first 12-month confirmed disability worsening and the risk of reaching a sustained EDSS of 4.0. The effect of disease-modifying drugs was assessed as quartiles of time exposure.

We found that disease-modifying drugs reduced the risk of 12-month confirmed disability worsening, with a progressive risk reduction in different quartiles of exposure in paediatric-onset and adult-onset patients [adjusted hazard ratios in non-exposed versus exposed $>62\%$ of the follow-up time: 8.0 (3.5–17.9) for paediatric-onset and 6.3 (4.9–8.0) for adult-onset, $P < 0.0001$] showing a trend in late-onset patients [adjusted hazard ratio = 1.9 (0.9–4.1), $P = 0.07$].

These results were confirmed for a sustained EDSS score of 4.0. We also found that relapses were a risk factor for 12-month confirmed disability worsening in all three cohorts, and female sex exerted a protective role in the late-onset cohort. This study provides evidence that sustained exposure to disease-modifying drugs decreases the risk of disability accumulation, seemingly in a dose-dependent manner. It confirms that the effectiveness of disease-modifying drugs is lower in late-onset patients, although still detectable. Interferon-beta (IFN-beta) is a commonly used treatment for multiple sclerosis (MS). Current guidelines recommend cessation of treatment during pregnancy, however the results of past studies on the safety of prenatal exposure to IFN-beta have been conflicting. A large scale study of a population of MS women is therefore warranted.

Il Registro Nazionale di Malattia resta una fonte preziosa e di fatto inesauribile per approfondire le conoscenze di fisiopatologia e, soprattutto, ottimizzare il trattamento della sclerosi multipla (SM). Quest'ultima analisi osservazionale fornisce nuovi dati di *real world* sull'efficacia dei farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs, *disease-modifying drugs*) in popolazioni di pazienti di regola non arruolati negli studi registrativi, ovvero anziani e popolazione pediatrica. Il *panel* di esperti ha infatti realizzato uno studio osservazionale retrospettivo su oltre 9.000 persone trattate per SM recidivante remittente (SM-RR) e con un *follow-up* di almeno 5 anni, dividendo il campione in tre coorti distinte a seconda dell'età di esordio della malattia, ovvero: in età pediatrica (≤ 18 anni - POMS, *paediatric-onset multiple sclerosis*), in età adulta (18-49 anni - AOMS, *adult-onset multiple sclerosis*) e in età avanzata (≥ 50 anni - LOMS, *late-onset multiple sclerosis*). Tramite modello di regressione di COX multivariato si è valutato l'*endpoint* primario dello studio, ovvero il rischio di una prima progressione sostenuta (confermata per 12 mesi) della disabilità basale o comunque il raggiungimento di un punteggio sostenuto alla EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) pari a 4 (ridotta autonomia nella deambulazione). In sintesi, valutando l'effetto del trattamento secondo quartili della sua durata, si è potuto verificare che il DMD riduce il rischio di progressione della disabilità nella popolazione pediatrica e adulta, in maniera tanto più significativa quanto più lunga è stata l'esposizione al farmaco: in altri termini, la riduzione del rischio è verosimilmente dose-correlata, con un *trend* positi-

vo, sia pur non statisticamente significativo, anche per la coorte LOMS. Da notare che il DMD più comunemente utilizzato è stato l'interferone-beta (IFN β). In definitiva, pur tenendo conto di alcuni limiti dello studio (*bias* temporale, poiché sono stati valutati tutti i soggetti con prima valutazione entro 3 anni dall'esordio della SM; diversità dei criteri diagnostici con conseguente possibile effetto Will Rogers; la ridotta numerosità campionaria delle coorti POMS e LOMS; la prevalenza di trattamenti con DMDs iniettabili e/o meno efficaci di altri resisi nel frattempo disponibili; fattori di confondimento non conosciuti), i dati di *real world* ottenuti aggiungono significative evidenze sul ruolo critico dell'età nella valutazione del rapporto rischio-benefico per la decisione terapeutica, fornendo utili indicazioni per gestire i soggetti più giovani e quelli anziani, ovvero popolazioni di fatto scarsamente considerate nei *trials* clinici. Nell'editoriale di commento (Gaudio C, Naismith RT. *Optimizing treatment strategies in paediatric, adult and late-onset multiple sclerosis*. *Brain*. 2020 Oct 1; 143: 2866-2868) si sottolinea che lo studio di Amato *et al.* di fatto conferma l'importanza di un trattamento precoce nei soggetti AOMS e POMS, nel contempo rilevando la scarsità degli studi nella popolazione POMS (comunque nel 2018, sulla base dello studio PARADIGMS, fingolimod è stato approvato anche per bambini oltre i 10 anni di età). Si ribadisce, infine, la difficoltà della scelta terapeutica nei soggetti LOMS, che va comunque personalizzata considerando che in alcuni casi i rischi del trattamento, in particolare con i farmaci più potenti, potrebbero essere inaccettabilmente superiori ai benefici ottenibili.



Comi G, Bar-Or A, Lassmann H, et al; Expert Panel of the 27 ECF Annual Meeting The role of B cells in Multiple Sclerosis and related disorders

Ann Neurol. 2020 Oct 9. doi: 10.1002/ana.25927. Online ahead of print.

The success of clinical trials of selective B-cell depletion in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS) and primary progressive MS (PPMS) have led to a conceptual shift in the understanding of MS pathogenesis, away from the classical model in which T cells were the sole central actors, and towards a more complex paradigm with B cells having an essential role in both the inflammatory and neurodegenerative components of the disease process. The role of B cells in MS was selected as the topic of the 27th Annual meeting of the European Charcot Foundation. Results of the meeting are presented in this concise review which recaps current concepts underlying the biology and therapeutic rationale behind B-cell directed therapeutics in MS, as well as proposes strategies to optimise the use of existing anti-B-cell treatments and provide future directions for research in this area. This article is protected by copyright. All rights reserved.

L'autorevole *panel* di esperti internazionali dell'*European Charcot Foundation*, presieduta dal Prof. Giancarlo Comi, pubblica un'interessante sintesi sul ruolo dei linfociti B nella sclerosi multipla (SM), che è stato l'argomento scelto per il 27° Meeting annuale della Fondazione. L'efficacia dei farmaci anti-linfociti B (più precisamente, anti-CD20, ovvero l'antigene da essi espresso) nella sclerosi multipla recidivante (SMR) e nella forma primariamente progressiva (SM-PP) ha determinato un'importante *shift* concettuale nella comprensione della patogenesi della malattia, "rivalutando" il ruolo fondamentale di tali cellule – ancora troppo spesso sottostimato - sia nel processo infiammatorio, sia nella neurodegenerazione associata. Nella *review* sono esposti sinteticamente vari aspetti del coinvolgimento dei linfociti B nella SM.

Relativamente al ruolo delle cellule B (caratterizzate dall'antigene CD20) sulla fisiopatologia della malattia, si è discusso in particolare su:

- **effetti immunomodulatori** – è dimostrato che nella SM i linfociti B circolanti mostrano risposte citochiniche pro-infiammatorie aberranti e che, d'altra parte, i *trials* clinici han-



no verificato che gli anticorpi monoclonali anti-CD20 sono molto efficaci nel determinare deplezione di tali cellule che correla con una significativa riduzione delle recidive e, più in generale, dell'attività di malattia;

- **trafficking nel sistema nervoso centrale (SNC)** – analisi molecolari hanno confermato un traffico bidirezionale dei linfociti B tra sangue periferico e SNC dove tali cellule tendono ad accumularsi, almeno sperimentalmente, nelle aree



European Charcot Foundation

27th Annual Meeting of the European Charcot Foundation

The Role of B-Lymphocytes in Multiple Sclerosis

21 - 23 November 2019

Grand Hotel Dino
Baveno, Italy



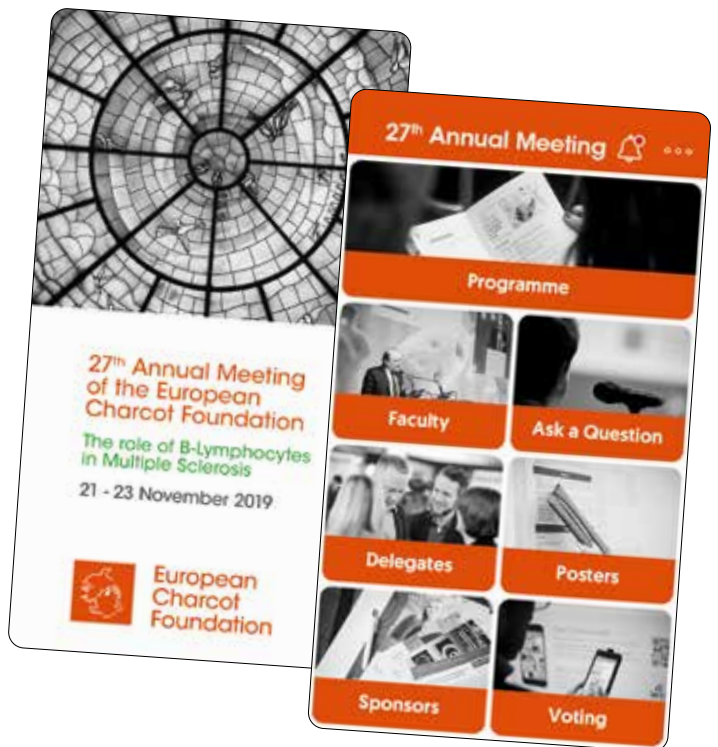
di demielinizzazione; un potenziale *target* di futuri farmaci è la molecola leucocitaria CD166, la cui attivazione (ALCAM, *Activated Leukocyte Cell Adhesion Molecule*) promuove il passaggio nel SNC, attraverso meningi e barriera emato-encefalica (BEE), dei linfociti B pro-infiammatori;

- **l'azione dei linfociti B nel SNC** – numerose evidenze confermano che l'infiltrazione di linfociti B è molto abbondante nel SNC dei pazienti con SM, in particolare nei soggetti con malattia attiva e/o all'esordio, con localizzazione preferenziale nelle meningi e negli ampi spazi perivascolari attorno ai ventricoli cerebrali; da notare che l'infiammazione delle meningi può essere rilevata alla risonanza magnetica ad alta risoluzione poiché si associa ad un danno della BEE rilevabile come *enhancement* del gadolinio.

Per quanto riguarda, invece, l'effetto terapeutico di deplezione dei linfociti B nella SM, si è fatto il punto sui farmaci disponibili e sul loro impiego anche nella SM-PP.

Gli anticorpi monoclonali anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab, ublituximab, ofatumumab) risparmiano le plasmacellule (che non esprimono CD20), mentre si ritiene che il loro obiettivo terapeutico "critico" nella SM possano essere le cellule B di memoria. L'effetto depletivo dei "monoclonali" è rapido nel sangue periferico, mentre è del tutto limitato negli organi linfoidi secondari.

Limitato è anche il loro passaggio attraverso la BEE. Ocrelizumab ha dato risultati positivi nella SM-PP (fase 3 studio ORA-



TORIO) e, al momento, è il solo farmaco approvato con tale indicazione. In conclusione, persistono incertezza sull'impiego degli anticorpi monoclonali anti-CD20, in particolare su quando iniziare il trattamento (risultati migliori si ottengono comunque con trattamenti precoci), sul dosaggio ottimale (manca ancora un biomarcatore affidabile) e per quanto tempo continuarne la somministrazione, anche per l'assenza di dati sufficienti di sicurezza a lungo termine.

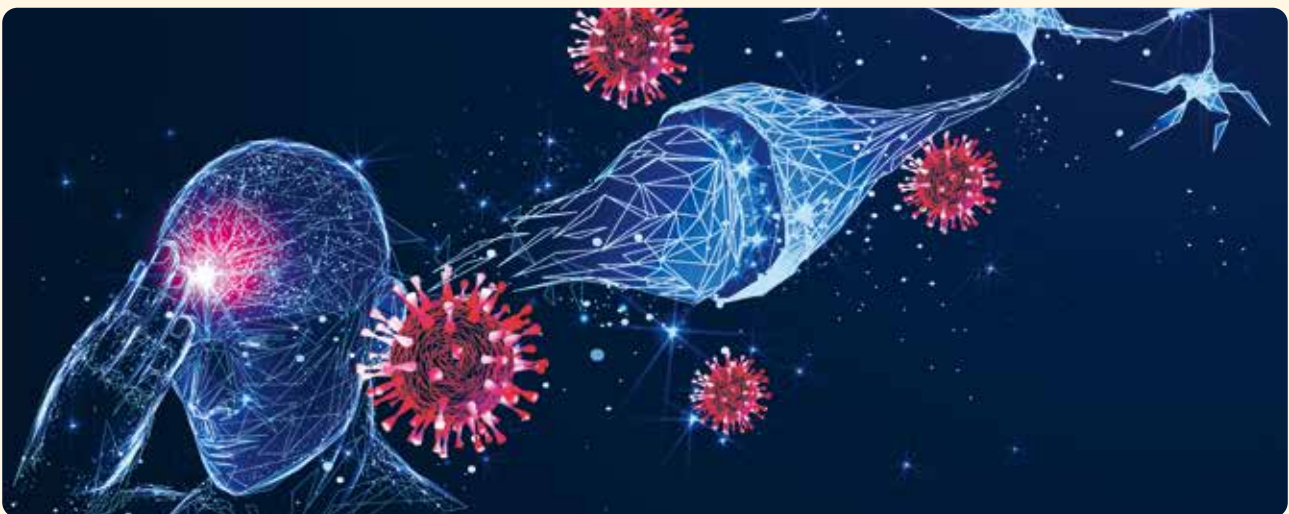


Paterson RW, Brown RL, Benjamin L *et al.*

The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings

Brain. 2020 Oct 1;143(10):3104–3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.

Preliminary clinical data indicate that severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is associated with neurological and neuropsychiatric illness. Responding to this, a weekly virtual coronavirus disease 19 (COVID-19) neurology multi-disciplinary meeting was established at the National Hospital, Queen Square, in early March 2020 in order to discuss and begin to understand neurological presentations in patients with suspected COVID-19-related neurological disorders. Detailed clinical and paraclinical data were collected from cases where the diagnosis of COVID-19 was confirmed through RNA PCR, or where the diagnosis was probable/possible according to World Health Organization criteria. Of 43 patients, 29 were SARS-CoV-2 PCR positive and definite, eight probable and six possible. Five major categories emerged: (i) encephalopathies (n = 10) with delirium/psychosis and no distinct MRI or CSF abnormalities, and with 9/10 making a full or partial recovery with supportive care only; (ii) inflammatory CNS syndromes (n = 12) including encephalitis (n = 2, para- or post-infectious), acute disseminated encephalomyelitis (n = 9), with haemorrhage in five, necrosis in one, and myelitis in two, and isolated myelitis (n = 1). Of these, 10 were treated with corticosteroids, and three of these patients also received intravenous immunoglobulin; one made a full recovery, 10 of 12 made a partial recovery, and one patient died; (iii) ischaemic strokes (n = 8) associated with a pro-thrombotic state (four with pulmonary thromboembolism), one of whom died; (iv) peripheral neurological disorders (n = 8), seven with Guillain-Barré syndrome, one with brachial plexopathy, six of eight making a partial and ongoing recovery; and (v) five patients with miscellaneous central disorders who did not fit these categories. SARS-CoV-2 infection is associated with a wide spectrum of neurological syndromes affecting the whole neuraxis, including the cerebral vasculature and, in some cases, responding to immunotherapies. The high incidence of acute disseminated encephalomyelitis, particularly with haemorrhagic change, is striking. This complication was not related to the severity of the respiratory COVID-19 disease. Early recognition, investigation and management of COVID-19-related neurological disease is challenging. Further clinical, neuroradiological, biomarker and neuropathological studies are essential to determine the underlying pathobiological mechanisms that will guide treatment. Longitudinal follow-up studies will be necessary to ascertain the long-term neurological and neuropsychological consequences of this pandemic.



Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA *et al.*

Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description

Brain. 2020 Oct 1;143(10):3089–3103. doi: 10.1093/brain/awaa239.

Since the appearance of the first case of coronavirus disease 2019 (COVID-19) a pandemic has emerged affecting millions of individuals worldwide. Although the main clinical manifestations are respiratory, an increase in neurological conditions, specifically acute cerebrovascular disease, has been detected. We present cerebrovascular disease case incidence in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. Patients were confirmed by microbiological/serological testing, or on chest CT semiology. Available data on co-morbidity, laboratory parameters, treatment administered, neuroimaging, neuropathological studies and clinical evolution during hospitalization, measured by the modified Rankin scale, were analysed. A bivariate study was also designed to identify differences between ischaemic and haemorrhagic subtypes. A statistical model of binary logistic regression and sensitivity analysis was designed to study the influence of independent variables over prognosis. In our centre, there were 1683 admissions of patients with COVID-19 over 50 days, of which 23 (1.4%) developed cerebrovascular disease. Within this group of patients, cerebral and chest CT scans were performed in all cases, and MRI in six (26.1%). Histological samples were obtained in 6/23 cases (two brain biopsies, and four arterial thrombi). Seventeen patients were classified as cerebral ischaemia (73.9%, with two arterial dissections), five as intracerebral haemorrhage (21.7%), and one leukoencephalopathy of posterior reversible encephalopathy type.

Haemorrhagic patients had higher ferritin levels at the time of stroke (1554.3 versus 519.2, $P=0.004$).

Ischaemic strokes were unexpectedly frequent in the vertebrobasilar territory (6/17, 35.3%).

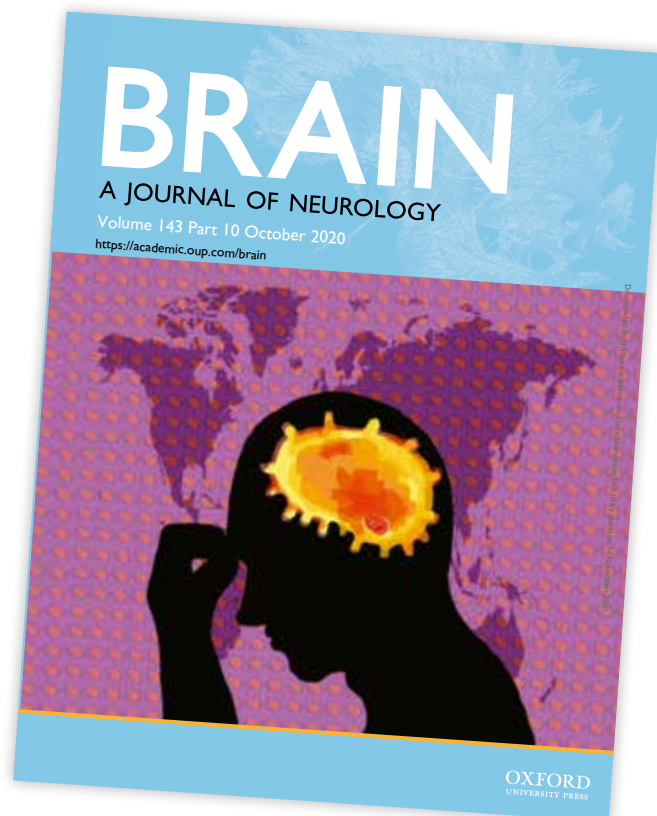
In the haemorrhagic group, a characteristic radiological pattern was identified showing subarachnoid haemorrhage, parieto-occipital leukoencephalopathy, microbleeds and single or multiple focal haematomas. Brain biopsies performed showed signs of thrombotic microangiopathy and endothelial injury, with no evidence of vasculitis or necrotizing encephalitis. The functional prognosis during the hospital period was unfavourable in 73.9% (17/23 modified Rankin scale 4–6), and age was the main predictive variable (odds ratio = 1.5; 95% confidence interval 1.012–2.225; $P=0.043$). Our series shows cerebrovascular disease incidence of 1.4% in patients with COVID-19 with high morbidity and mortality. We describe pathological and radiological data consistent with thrombotic microangiopathy caused by endotheliopathy with a haemorrhagic predisposition.



Sullo stesso fascicolo della rivista *Brain* sono stati pubblicati due interessanti articoli su possibili danni cerebrali correlabili all'azione del Coronavirus (CoV-2) sul sistema nervoso centrale e periferico. Curiosa la copertina del fascicolo che mostra, sullo sfondo del planisfero (a suggerire il carattere pandemico del COVID-19), un uomo in ombra il cui cranio è occupato da un'immagine "cerebriforme" del Cov-2). In effetti, dati clinici preliminari indicano che l'infezione SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) può associarsi con patologie acute neurologiche e neuropsichiatriche, a conferma di un "tropismo" del virus non soltanto respiratorio, ma forse addirittura sistemico.

Paterson *et al.* presentano una serie di 29 pazienti con infezione da COVID-19 certa, probabile o possibile, e che hanno manifestato complicanze neurologiche, quali encefalopatie (senza lesioni strutturali né alterazioni nel liquor), encefaliti, encefalomielite disseminata acuta con alterazioni emorragiche, mielite trasversa, *stroke* ischemico e sindrome di Guillain-Barré. Gli Autori sottolineano lo stato pro-trombotico nei casi con ictus ischemico e la "sorprendente" incidenza delle emorragie nell'encefalomielite disseminata acuta. Sono invero ormai ben dimostrati, anche in studi autoptici, i danni indotti da Cov-2 sui vasi polmonari (prevalentemente arteriti e trombosi, ma forse anche emorragie).

Fernández-Fernández *et al.* riportano, inoltre, un'incidenza di patologie cerebrovascolari nell'1,4% dei quasi 1.700 pazienti ricoverati con SARS-CoV-2 in un'area della Spagna con diffusione elevata del virus. Lo studio istologico (biop-



sie cerebrali) e radiologico di alcuni dei casi da loro osservati suggerisce una microangiopatia trombotica da danno endoteliale, potenzialmente correlabile al virus, con una coesistente predisposizione emorragica.

Interessante anche la lettura dell'editoriale di commento ai due articoli [Kullmann DM. *Editorial. Brain. 2020 Oct 1;143(10):2863*]. Premesso il carattere ovviamente retro-



spettivo dei due studi, si fa notare che la pandemia è in rapida evoluzione e non consente conclusioni definitive, anche perché nella “seconda ondata” l’incidenza e la tipologia di complicanze neurologiche potrebbero essere differenti. Si sottolinea inoltre l’enorme *gap* di conoscenze fisiopatologiche specifiche che limita fortemente la nostra capacità di prevenirle. Ad esempio, resta indefinito il ruolo e il possibile meccanismo del danno endoteliale verosimilmente indotto dal virus, così come le alterazioni della permeabilità emato-encefalica e la marcata produzione di citochine che accompagnano la possibile encefalomyelite. L'emergente

“neurologia da COVID-19” ha un estremo interesse anche per lo specialista che ha in cura pazienti con sclerosi multipla e positività per CoV-19, nei quali la comparsa di sintomi neurologici più o meno atipici potrebbe essere di non facile inquadramento diagnostico, considerando l'evoluzione imprevedibile della SM e la variabilità della sua espressione fenotipica. Infine, a conferma dell'estremo interesse sui rapporti tra cervello e Coronavirus, va segnalato che lo studio di Paterson *et al.* ha avuto oltre 30mila *download* ancora prima della pubblicazione formale, con un punteggio altimetrico che è stato il più alto di sempre per la Rivista.

IT/NONNI/0719/0022 - 08/07/2019

**SITO WEB**

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità di vita.

**TEAM**

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00).

**APP**

Personalizzabile in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.

**PROGRAMMA**

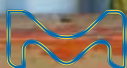
Un supporto a 360°, personalizzabile e multicanale, al fianco del paziente e del Centro SM.

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Da sempre
ti siamo vicini.
Ora, ancora di più.

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.



MERCK