

Sclerosi multipla e scelta terapeutica: la necessità di una valutazione a 360°

Simone Lorenzut

Centro Sclerosi Multipla, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria cronica demielinizante del Sistema Nervoso Centrale (SNC); in essa sono attivi, con diversi livelli, vari processi: infiammazione, demielinizzazione e degenerazione.

Esistono diverse forme di malattia; la più frequente è la forma recidivante-remittente (SM-RR), caratterizzata da ricadute e remissioni e da focolai infiammatori di nuova comparsa a livello del SNC; dopo diversi anni, e soprattutto se non trattata, tale forma può evolvere nella forma progressiva (secondaria progressiva, SM-SP); talvolta (circa 10-15% dei casi) la malattia può essere progressiva già dall'esordio (forma primaria progressiva, SM-PP). Tra le diverse forme, la SM-RR è quella più trattabile, presentando elevati livelli di infiammazione.

L'approccio terapeutico a tale patologia è in continuo cambiamento; sono ormai approvate 9 classi di farmaci per la sua cura; tale numerosità da un lato permette un ampio raggio di scelta al clinico, ma dall'altro ne rende sempre più complessa la gestione

terapeutica stessa. Di seguito, i punti principali sulla gestione terapeutica della malattia.

Quando iniziare la terapia

È un dato ormai assodato che i primi anni di malattia per la forma recidivante-remittente sono sicuramente caratterizzati da una più elevata attività infiammatoria e da una bassa quota di degenerazione; tale attività infiammatoria è attiva già da molti mesi/anni prima dell'esordio clinico di malattia. L'obiettivo delle più recenti revisioni dei criteri diagnostici è quello di permettere una diagnosi sempre più anticipata, molto spesso possibile anche dopo un solo episodio clinico.

La terapia andrebbe pertanto avviata quanto prima possibile dopo aver formulato la diagnosi.

Vi sono numerosi dati in letteratura che consigliano l'avvio del trattamento anche nelle forme precoci di SM, inquadrate con il nome di sindromi clinicamente isolate (CIS, *Clinically Isolated Syndrome*); tali quadri, infatti, si associano ad un elevato rischio di

conversione in SM clinicamente definita (percentuali anche del 60-70% con i criteri diagnostici di MacDonald del 2017); l'avvio di una terapia specifica sembra ridurre significativamente il rischio di conversione.

Un aiuto nella decisione su quali CIS trattare da subito può essere dato dalla presenza o meno di alcuni fattori che ne sembrano aumentare il rischio di conversione in SM; i più segnalati in letteratura sono la presenza di bande oligoclonali nel liquor, il numero di lesioni in T2, in particolare la presenza di lesioni sottotentoriali, le anomalie nei potenziali evocati multimodali e la presenza di sintesi intratecale di IgM.

Anche nelle forme primarie progressive, dove vi è indicazione al solo trattamento con ocrelizumab in presenza di attività clinica e/o neuroradiologica di malattia, è raccomandato l'avvio precoce della terapia per una maggiore possibilità di efficacia.

Recentemente è stato approvato l'unico farmaco attivo sulle forme secondarie progressive, il siponimod; anche

in tal caso, è necessaria l'evidenza di una seppur minima residua attività infiammatoria di malattia.

La proposta terapeutica deve avere come obiettivo la comprensione da parte del paziente delle possibili complicanze della malattia non trattata, degli obiettivi della terapia e del loro *timing* di avvio. Tali passaggi necessitano di un *setting* adeguato in quanto il momento è molto delicato: si verifica quasi sempre in prossimità della diagnosi con il correlato emotivo associato. Un corretto colloquio pre-avvio di terapia è sicuramente uno dei fondamenti principali per la *compliance* alla terapia stessa.

Come scegliere la terapia

La scelta terapeutica è un elemento di fondamentale importanza: l'avvio della terapia in prossimità della diagnosi non permette, spesso, di valutare prospetticamente l'unicità del paziente e l'evoluzione insita nella malattia stessa. Bisogna pertanto tenere conto delle:

- **caratteristiche del paziente**, tra cui l'età, la presenza di comorbidità (in particolare altre patologie disimmuni associate, ipertensione arteriosa, patologie cardiache, sindrome depressiva, storia di melanomi, etc.), stile di vita ed aspettative del paziente (desideri di gravidanza, attitudini di vita e lavorative), preferenze sulla modalità di somministrazione, *compliance*.
- **Abitudini e stile di vita del paziente**: trattandosi di terapia da proseguire sul lungo termine ed essendo la *compliance* uno dei principali obiettivi da perseguire, la scelta del farmaco non può non tenere conto dello stile di vita e delle caratteristiche del paziente stesso. Le terapie di prima linea (tutte autogestite dal paziente e non legate a somministrazioni intra-ospedaliere come avviene per molti farmaci di seconda linea) ne



richiedono particolari attenzioni. Principali considerazioni da fare in merito sono:

- **eventuale agofobia** (che limiterebbe il ricorso al glatiramer acetato ed agli interferoni e tenderebbe a spostare la scelta della terapia di prima linea verso una terapia orale come teriflunomide o dimetilfumarmato);
- **abitudine a frequenti viaggi** per lavoro o diletto (potrebbe risultare complesso il trasporto dei medicinali auto-iniettivi che ne richiedono la conservazione in frigorifero; o almeno andrebbe favorito un auto-iniettivo a più bassa frequenza di somministrazione);
- **attività sportiva ed abitudini alimentari** (in caso di persone con abitudini alimentari più irregolari o posticipate per abitudini - per esempio, sportive - potrebbe richiedere il non ricorso a terapie più legate all'assunzione di cibo quale per esempio il dimetilfumarmato);
- **turni lavorativi** (persone con turni lavorativi notturni potrebbero presentare maggiori problematiche nella gestione di terapia con interferone, per esempio, per il rischio di sindrome simil-influenzale).

- **Caratteristiche della malattia**, valutando attentamente eventuali fattori che si possano associare a maggiore aggressività della stessa, tra cui età più avanzata alla diagnosi, sesso maschile, carico lesionale con particolare attenzione alla presenza di lesioni sottotentoriali, EDSS già elevato alla diagnosi, incompleto recupero clinico dopo ricaduta.
- **Caratteristiche del farmaco**, come effetti collaterali, via di somministrazione, tollerabilità, rischi, etc.

Quale schema terapeutico adottare

Esistono due possibili strategie terapeutiche: *escalation therapy* o *induction therapy*.

Escalation therapy: consiste nell'avvio di una terapia, in genere di prima linea (e quindi spesso associata a minori rischi), ed il suo eventuale progressivo potenziamento con il passaggio a farmaci di maggiore efficacia in base all'evoluzione clinica e radiologica di malattia. Lo *switching* laterale, cioè tra farmaci di prima linea, è consigliato solo in caso di non tolleranza o effetti collaterali.

In caso di ricorso a tale strategia terapeutica, il clinico deve tenere in con-



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.

siderazione il fatto che l'utilizzo di determinati farmaci potrebbe avere un impatto sull'utilizzo di altri farmaci di maggiore efficacia in futuro (per esempio, l'uso di immunosoppressori in pazienti positivi al virus JC che potrebbero necessitare di natalizumab in futuro, etc.); prima di avviare un trattamento, pertanto, andrebbe ipotizzato un possibile piano di *escalation* in caso di necessità futura. Nel passaggio a terapie ad alta efficacia, vi sono due possibili approcci: l'immunomodulazione continua (natalizumab, fingolimod e ocrelizumab) e l'immunomodulazione intermittente con immunoripristinazione (cladribina e alemtuzumab). *Induction therapy*: prevede l'avvio di terapia già con farmaci ad alta efficacia e quindi di seconda linea (e quindi con maggiori rischi e necessità di un più stretto monitoraggio). L'obiettivo di tale schema terapeutico è bloccare da subito l'attività infiammatoria di malattia che, secondo diversi dati limiterebbe il rischio di passaggio alla forma progressiva. In certe situazioni e con l'utilizzo di certi farmaci (per esempio, alemtuzumab e cladribina), dopo una fase di induzione il paziente potrebbe successivamente anche avviare una terapia di prima linea (in base, ovviamente, al decorso ed aggressività della malattia)

Gravidanza

La diagnosi di SM, per le caratteristiche epidemiologiche della malattia stessa, viene spesso formulata a donne in età fertile. Il desiderio più o meno vicino di una possibile gravidanza va sicuramente tenuto in stretta considerazione. La gravidanza non è incompatibile con le diverse terapie, ma a seconda della terapia scelta può essere ricercata in ogni momento o pianificata a determinata distanza. Per tale ragione, nelle persone candidate a terapia di prima

linea va valutata appunto l'opportunità dell'avvio di una terapia auto-iniettiva (glatiramer acetato o interferoni) che potrebbe permetterne la prosecuzione in corso di gravidanza, soprattutto quando la ricerca della stessa possa essere imminente.

Andrebbe evitato l'uso di teriflunomide per i noti rischi teratogeni; non escludibile l'avvio di dimetilfumarato, tenendo però in considerazione che il desiderio di gravidanza nel brevissimo termine ne richiederebbe la sua sospensione, limitandone pertanto l'efficacia e aumentando quindi i rischi di una ricaduta in corso di gravidanza. Anche le terapie di seconda linea non sono incompatibili con la gravidanza ma, in base alla terapia scelta, la sua ricerca andrebbe programmata in un determinato *timing*; il ricorso, infatti, ad una terapia di induzione con alemtuzumab o cladribina comporta la necessità di attendere i due cicli completi di terapia (quindi, almeno 18 mesi), con la possibilità successiva, però, di ricercare la gravidanza verosimilmente liberi da terapia potendola pianificare con maggiore tranquillità.

Natalizumab, invece, è l'unica terapia di seconda linea che può essere proseguita in corso di gravidanza, con sospensione entro l'ultimo trimestre; tale terapia può essere un'ottima soluzione soprattutto in persone con malattia molto attiva e desiderio di gravidanza nel breve-medio termine. Altre terapie di seconda linea come fingolimod e ocrelizumab richiedono una sospensione preventiva prima di ricercare la gravidanza; il loro utilizzo in donne con desiderio di gravidanza nel medio termine non sarebbe consigliabile.

Quali obiettivi perseguire con la terapia

Obiettivo principale delle terapie deve essere quello di ridurre il rischio di

ricadute cliniche, di attività di malattia alla RMN e di ridurre l'accumulo di disabilità. L'ottimizzazione del controllo di malattia sembra inoltre ridurre il rischio di avanzamento verso una forma progressiva di malattia. Di fatto, non esistono dei criteri certi per definire una corretta risposta alla terapia. Il concetto di obiettivo della terapia si è modificato nel corso degli anni; si è infatti passati dal concetto di riduzione dell'attività di malattia a quello di "nessuna evidenza di attività di malattia" (NEDA, *No Evidence of Disease Activity*) che coincide con assenza di ricadute, stabilità del punteggio EDSS e assenza di attività di malattia alla risonanza magnetica.

Come monitorare l'efficacia della terapia

Il monitoraggio periodico permette la valutazione dell'efficacia di una terapia adottata, che sia essa di prima o di seconda linea. Il monitoraggio dovrebbe prevedere:

- **Valutazione di eventuali ricadute**
- **Eventuali modifiche del livello di disabilità**
- **Evoluzione del quadro di RMN**: di fatto la RMN è al momento attuale il principale *biomarker* nella SM. Essa permette di individuare la presenza di infiammazione attiva, di danno tissutale, permette una valutazione prognostica ed in molti casi anche di farmacovigilanza (si veda, ad esempio, il monitoraggio della leucoencefalopatia multifocale progressiva, in corso di terapia con natalizumab in pazienti ad alto rischio). Oltre alla valutazione del carico lesionale e delle sue modifiche, lo studio della risonanza magnetica può dare anche importanti informazioni (con futuri possibili risvolti clinici e prognostici, per esempio valutando l'atrofia cerebrale).

- **Quadro cognitivo:** sarebbe utile una periodica valutazione del quadro cognitivo, anche se un eventuale peggioramento del solo aspetto cognitivo non viene considerato come un possibile *marker* per modificare la terapia di base. Una valutazione cognitiva basale alla diagnosi ed un suo monitoraggio annuale sarebbero comunque indicati.
- **NfL:** i neurofilamenti a catena leggera (*Neurofilament Light chain*, NfL) potrebbero essere in futuro un interessante *biomarker* utile a valutare l'attività di malattia, da correlarsi con attività clinica e di RMN.

Valutazione pre-terapia e monitoraggio

Prima dell'avvio di una terapia modificante il decorso di malattia, sono necessari una serie di accertamenti, volti a valutare assetto immunitario di partenza, funzionalità epatica, renale e tiroidea, assetto vaccinale con eventuale ottimizzazione del pacchetto vaccini (che idealmente andrebbe completato, se possibile, prima di avviare una terapia; in particolare, vanno evitate le vaccinazioni a virus

attenuati in corso di terapia), ricerca di eventuali infezioni latenti o attive (tubercolosi, epatite B, papillomavirus), ricerca di eventuali fattori che possano mettere più a rischio alcune terapie (per esempio ricerca del virus JC e stratificazione del rischio di leucoencefalopatia multifocale progressiva per terapia con natalizumab); escludere la presenza di formazioni melanocitarie o nevi a rischio in caso di terapia con fingolimod; infine, porre attenzione a malattie autoimmuni associate in caso di avvio di terapia con alemtuzumab.

Dopo l'avvio della terapia, assume fondamentale importanza il monitoraggio periodico degli esami ematochimici; tale prassi, con protocolli diversi da farmaco a farmaco, permette di limitare la possibile comparsa di complicanze da terapia. Anche in questo caso, una scarsa affidabilità del paziente nell'eseguire gli esami necessari al monitoraggio potrebbe limitare il ricorso ad alcune terapie (soprattutto le citodepletive, ma non va dimenticato il rischio di linfopenia da dimetilfumarato o il rischio di epatotossicità di molti dei farmaci utilizzati).

Conclusioni

La sclerosi multipla è una patologia associata ad un alto rischio di disabilità fisica e cognitiva. Il trattamento precoce con farmaci modificanti il decorso di malattia (DMDs, *Disease-Modifying Drugs*) può prevenire o ritardare significativamente l'accumulo di disabilità. Il precoce inquadramento delle caratteristiche della malattia e del paziente stesso può permettere di individuare già da subito la strategia terapeutica più corretta. Per ottimizzare i risultati è inoltre necessario un monitoraggio periodico dell'attività clinica e di RMN per puntare all'ideale obiettivo dell'assenza di attività di malattia (NEDA). La ricerca e la messa a punto di *biomarkers* sempre più nuovi (quali, ad esempio, i neurofilamenti a catena leggera, le misure di atrofia cerebrale alla RMN, etc.) permetterà di monitorare al meglio l'efficacia della terapia. Condizione necessaria per tale efficacia è la *compliance* del paziente; un corretto approccio educativo volto a spiegare i rischi della malattia non trattata, i possibili effetti collaterali e gli obiettivi della terapia è la migliore garanzia per la *compliance* stessa ■

Lettere consigliate

- Berger T, Adamczyk-Sowa M, Csépany T, et al. Factors influencing daily treatment choices in multiple sclerosis: practice guidelines, biomarkers and burden of disease. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420975223.
- Förster M, Graf J, Mares J, et al. Drug treatment of clinically isolated syndrome. *CNS Drugs*. 2019;33(7):659-76.
- Giovannoni G, Tomic D, Bright JR, Havrdová E, et al. "No evident disease activity": the use of combined assessments in the management of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2017; 23(9):1179-87.
- 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.
- Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, et al. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2019;18(10): 973-80.
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(17):777-88.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.