

Sclerosi multipla e scelta terapeutica: nuove opzioni di trattamento per il paziente attivo

Roberta Grasso

Neurologia Ospedaliera, Centro Interdipartimentale Malattie Demyelinizzanti, OO.RR. Foggia

Introduzione

Nel periodo antecedente i primi anni Novanta, il trattamento dei pazienti con sclerosi multipla (SM) si limitava alla gestione sintomatica delle acuzie, non impattando sul decorso della malattia. Dalla metà degli anni Novanta, diversi farmaci sono stati introdotti per trattare pazienti affetti da SM recidivante-remittente (SM-RR), modificando così l'approccio terapeutico alla malattia. Il meccanismo d'azione delle terapie

modificanti la malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) è legato alla fisiopatologia della SM. Attualmente non esistono trattamenti in grado di determinare una regressione della disabilità neurologica raggiunta, ma il trattamento precoce può modificare il decorso della malattia sul lungo termine e, di conseguenza, la sua prognosi. Tutte le DMTs approvate per la SM riducono la frequenza e la gravità delle recidive e l'accumulo di lesioni rilevate

mediante risonanza magnetica (RM) nella SM-RR, e alcune sembrano anche impedire l'accumulo di disabilità^[1]. Sfortunatamente, hanno poco o nessun beneficio dimostrato nelle forme progressive di SM^[2]. Poiché sono stati condotti pochi studi *head-to-head* tra le varie DMTs, vi è scarsità di dati sull'efficacia comparativa di questi trattamenti. Allo stesso modo, esistono poche linee guida cliniche per guidare gli operatori sanitari nell'uso di queste terapie (Fig.1).

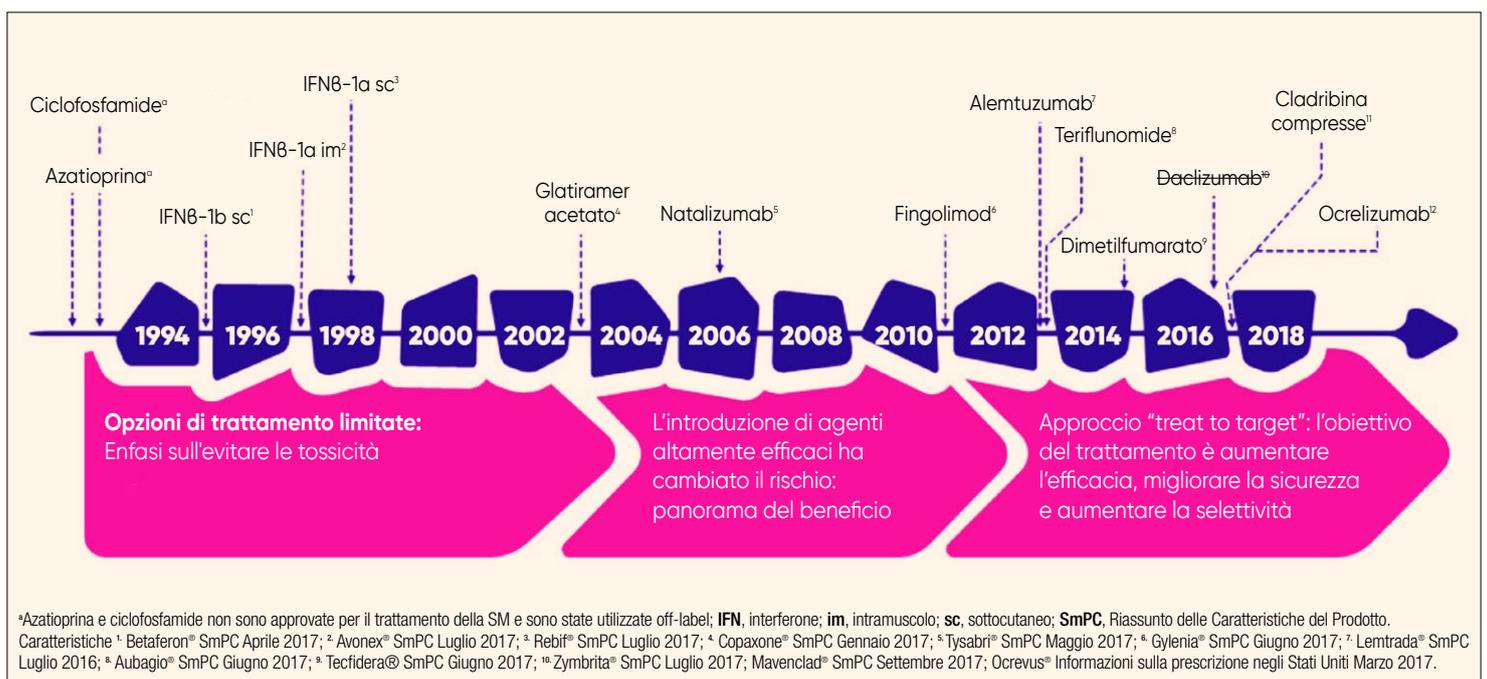


Figura 1. SM: un panorama terapeutico in evoluzione... con obiettivi di trattamento mutevoli.

DMTs auto-iniettabili: IFN β -1a, IFN β -1b, peginterferone β -1a e glatiramer acetato (GA)

Gli interferoni (IFN) e il glatiramer acetato (GA) sono state le prime DMTs approvate per la SM^[3]. Per entrambi, la riduzione della frequenza e della gravità della ricaduta è di circa il 30%; tuttavia, questo può essere leggermente inferiore nei pazienti trattati con IFN a bassa potenza^[4]. Ad oggi, diverse forme di IFN β -1a e IFN β -1b sono state approvate per il trattamento della SM^[5-9].

L'IFN β ha dimostrato di ridurre il numero di esacerbazioni e di rallentare la progressione della disabilità fisica. Il meccanismo alla base dell'efficacia degli IFN nella SM non è del tutto noto; tuttavia, si ritiene che l'efficacia sia mediata dalle proprietà immunomodulanti^[10]. Esistono due tipi di interferoni, che comprendono tre classi principali: alfa, beta e gamma. Hanno proprietà anti-virali e anti-oncogene, attivano i macrofagi e i linfociti NK, potenziano l'espressione delle glicoproteine di classe I e II del complesso maggiore di istocompatibilità^[11].

Si credeva che i loro effetti benefici sulla progressione della malattia fossero dovuti alle loro proprietà anti-infiammatorie, successivamente è stato evidenziato come l'IFN β migliori l'integrità della barriera emato-encefalica (BEE). Inoltre, rappresentano degli importanti mediatori della risposta nei confronti dei virus. Infatti, la loro introduzione nella terapia della SM si è basa-

ta, in origine, sull'assunto che la loro efficacia terapeutica fosse dovuta all'attività anti-virale. Inibiscono la proliferazione dei linfociti T e riducono la produzione di IFN γ , citochina pro-infiammatoria che svolge un ruolo chiave nella genesi della risposta immunitaria. Diminuiscono la produzione di TNF- α ed aumentano la produzione di IL-6 nelle cellule monocitarie del sangue periferico, prolungando la sopravvivenza delle cellule T della memoria. Mostrano, inoltre, un effetto regolatorio sulla produzione di osteopontina, IL-17 e IL-21 da parte dei linfociti T CD4+. Inibiscono la produzione di chemochine e metalloproteasi stabilizzando la BEE. Gli eventi avversi includono sintomi simil-influenzali fino a 24 ore dopo l'iniezione, riduzioni reversibili della conta dei globuli bianchi e movimento degli enzimi epatici. Gli IFN sono anche associati a rare reazioni allergiche come anafilassi, convulsioni e una riduzione della conta ematica periferica. A causa del rischio di danno epatico, durante il trattamento sono richiesti periodici test di funzionalità epatica.

Due forme di GA sono state approvate per il trattamento della SM-RR. Il copaxone è una forma sintetica della proteina basica della mielina chiamata copolimero 1; è disponibile in 2 forme di dosaggio: 20 mg/ml/die o 40 mg/ml 3 volte alla settimana^[12]. Il meccanismo d'azione sembra correlato all'induzione di linfociti T regolatori sia CD4+ sia, soprattutto, CD8+. L'obiettivo della terapia con

GA consiste nell'induzione della tolleranza immunologica nei confronti degli autoantigeni, utilizzando il mimetismo molecolare tra il farmaco e la mielina^[13]. Quindi, interferisce con la presentazione dell'antigene, induce anergia e, dopo utilizzo prolungato, determina una diminuzione dei linfociti T GA-specifici nei pazienti trattati^[14]. Esiste una reazione post-iniezione immediata che consiste di vari sintomi, tra cui vampate di calore, dolore toracico, palpitazioni, ansia, dispnea, costrizione della gola e orticaria^[12,15]. Questi sintomi sono transitori e auto-limitanti e non richiedono alcun trattamento specifico. L'avvento più recente della dose diradata a 3 volte alla settimana può migliorare la tollerabilità e l'aderenza perché richiede una somministrazione meno frequente.

DMTs orali: dimetilfumarato, teriflunomide, fingolimod e cladribina

Il dimetilfumarato (DMF) è un estere dell'acido fumarico di seconda generazione. Sebbene non sia noto il suo esatto meccanismo d'azione nella SM, è stato dimostrato che il dimetilfumarato e il suo metabolita attivo, il monometilfumarato (MMF), attivano la via del fattore nucleare Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) *in vitro* e *in vivo* negli animali e nell'uomo. Quest'ultimo è espresso in una grande varietà di tessuti, incluso il SNC, e in condizioni basali è essenzialmente sequestrato nel citoplasma

SCLEROSI MULTIPLA Nuove acquisizioni terapeutiche per il trattamento del paziente attivo

cellulare. Tuttavia, quando le cellule sono sottoposte a uno stress ossidativo, il Nrf2 va incontro a traslocazione nel nucleo, dove determina un aumento della trascrizione di geni coinvolti nella risposta anti-ossidante e detossificante. L'attivazione della via Nrf2 si verifica anche quando le cellule vengono esposte all'MMF, come hanno confermato ulteriori dati che mostrano un aumento della sopravvivenza di neuroni in coltura pretrattati con MMF sottoposti a stimoli che provocano stress ossidativo. Esistono, tuttavia, varie evidenze che sembrano indicare come gli effetti protettivi del dimetilfumarato si esercitino attraverso più di un meccanismo. Tale conferma giunge da un lavoro che illustra come il recettore HCAR2 (*hydroxycarboxylic acid receptor 2*), di cui DMF e MMF sono agonisti, abbia un ruolo essenziale nel mediare gli effetti protettivi del dimetilfumarato nell'encefalite autoimmune sperimentale (EAE, *experimental autoimmune encephalomyelitis*). In conclusione, i meccanismi d'azione del DMF coinvolgono almeno due diverse vie, che hanno come bersaglio Nrf2 e HCAR2. Nrf2 è un fattore di trascrizione che regola l'espressione della risposta anti-ossidativa ed è implicato nella detossificazione di una grande varietà di stimoli potenzialmente dannosi nelle cellule del SNC. Attraverso il legame con HCAR2, il dimetilfumarato induce uno *switch* del fenotipo funzionale della microglia, che ne riduce l'azione pro-infiammatoria ripristinando una corretta

trasmissione sinaptica^[16]. In 2 studi controllati verso placebo, che hanno utilizzato dosi di 240 mg/2 volte die o 3 volte die, il dimetilfumarato ha ridotto significativamente il tasso di recidiva ($p < 0,001$) e il numero di lesioni alla RM nuove o aumentate di volume ($p < 0,001$) in pazienti con SM-RR. La riduzione del rischio relativo di recidiva è stata del 49% nel primo studio e del 44% nel secondo studio per il dosaggio 240 mg/2 volte die *versus* placebo. I problemi di sicurezza con dimetilfumarato comprendono angioedema e anafilassi, linfopenia e, molto raramente, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*).

La teriflunomide, un inibitore della sintesi delle pirimidine, mira alla replicazione del DNA delle cellule immunitarie inibendo la diidroorotato deidrogenasi (DHO-DH) mitocondriale, un enzima coinvolto nella sintesi *de novo* dei nucleotidi di pirimidina nelle cellule in proliferazione. Sebbene non sia noto l'esatto meccanismo con cui la teriflunomide esercita il suo effetto terapeutico, si presume che comporti una riduzione del numero di linfociti attivati nel SNC. Costituisce un substrato della proteina BCRP correlata al carcinoma mammario (BCRP, *breast cancer resistance protein*) che viene idrolizzato a metaboliti minori ed è fortemente legato alle proteine. È anche un induttore del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) e un inibitore di BCRP, citocromo P2C8 (CYP2C8) e polipeptide organico trasportatore

di anioni 1B1 (OATP 1B1).

La capacità di teriflunomide di indurre il CYP1A2 provoca interazioni farmaco-farmaco clinicamente significative con molti altri farmaci (ad esempio, warfarin, clozapina, olanzapina, tizanidina, fluvoxamina, aloperidolo, imipramina, naprossene, duloxetina, ciclobenzaprina) e, a causa dell'inibizione del CYP2C8, le concentrazioni sieriche di pioglitazone aumenterebbero. La teriflunomide è stata confrontata con placebo in 4 studi clinici in pazienti con SM-RR. Nel più grande studio condotto su 1.185 pazienti, il tasso annualizzato di ricadute (ARR, *annualized relapse rate*) è stato del 39% con teriflunomide 7 mg, 32% con teriflunomide 14 mg e 50% con placebo. La riduzione del rischio relativo nell'ARR è stata del 22% con teriflunomide 7 mg e del 36% con teriflunomide 14 mg, rispetto al placebo. La teriflunomide è sottoposta a un ampio ricircolo entero-epatico, che espone il fegato ad elevate concentrazioni di farmaco che possono determinare epatotossicità. Altri possibili eventi avversi sono rappresentati da diradamento dei capelli, diarrea, nausea, cefalea. Nel *pool* di studi controllati verso placebo, l'incidenza delle infezioni gravi è risultata bassa e confrontabile tra entrambe le dosi di teriflunomide. La riduzione media della conta dei neutrofilo e dei linfociti si è verificata principalmente durante i primi 6 mesi di trattamento ed è rimasta invariata successivamente. Inoltre, l'esposizione prolungata a terifluno-

SCLEROSI MULTIPLA Nuove acquisizioni terapeutiche per il trattamento del paziente attivo

mide non ha aumentato il rischio di infezioni gravi o di PML. Nessun *pattern* inusuale di malignità è stato riportato. Negli studi di estensione a lungo termine, le malignità si sono verificate entro il *range* atteso nella popolazione generale, e non è stato riportato alcun tumore linfoproliferativo. La teriflunomide non può essere prescritta in donne in gravidanza o in donne fertili che non utilizzano metodi di contraccezione efficaci durante il trattamento. Studi su animali hanno dimostrato che tale farmaco potrebbe essere potenzialmente dannoso per il feto perché potrebbe causare gravi difetti alla nascita. In caso di gravidanza inattesa o se la paziente desidera programmare una gravidanza, è possibile effettuare una procedura di eliminazione accelerata del farmaco mediante colestiramina, per raggiungere più rapidamente una concentrazione plasmatica inferiore a 0,02 mg. Tuttavia, da un'analisi retrospettiva del *database* degli studi clinici fatti su teriflunomide, è stato evidenziato che tutte le gravidanze descritte erano inattese, che tutte le madri di nati vivi sono state sottoposte a procedura di eliminazione accelerata del farmaco. Tuttavia, nessuna anomalia strutturale o funzionale è stata riportata nei nuovi nati le cui madri sono state esposte a teriflunomide negli studi clinici. Il tasso di aborto spontaneo conosciuto tra i pazienti trattati (18,6%) è risultato comparabile con le stime della popolazione generale^[17,18]. Fingolimod, un analogo della sfingosina-1-fosfato (S1P), lega e attiva i recettori S1P1. La sfingosina prodotta dalle piastrine e dai globuli rossi in presenza di infiammazione e/o danno tissutale, interagendo con il suo recettore rappresenta un segnale necessario affinché i linfociti maturi escano dagli organi linfoidi ed entrino in circolo attraverso i vasi linfatici. Fingolimod, la cui struttura chimica è molto simile a quella della sfingosina, viene trasformato dalla sfingosina-chinasi nel metabolita attivo, fingolimod fosfato, e in questa forma si lega con elevata attività al recettore S1P1 presente sui linfociti. L'agonismo del farmaco produce così un antagonismo funzionale che induce la rapida scomparsa del recettore per internalizzazione e, di conseguenza, il blocco dell'uscita S1P-dipendente del linfocita dal linfonodo. Ciò determina il sequestro nei linfonodi dei linfociti circolanti, inclusi quelli autoreattivi contro la mielina, e la cessazione dell'attacco autoimmunitario alla guaina delle fibre nervose. La linfopenia associata all'impiego di fingolimod non dipende, quindi, dalla deplezione dei linfociti per linfotossicità (riscontrabile in alcune condizioni patologiche o associata all'impiego di immunosoppressori), ma dal loro sequestro nei linfonodi, dove continuano ad esercitare la loro azione immunitaria^[19]. L'azione di fingolimod influenza l'attività dei linfociti T e B centrali della memoria, che transitano dagli organi linfatici, ma non quella degli effettori della memoria, residenti nei tessuti periferici. Tale selettività d'a-

zione determina un vantaggio per fingolimod rispetto ad altri farmaci che hanno azione depletiva diretta o indiretta sui globuli bianchi. È altamente legato alle proteine e utilizza l'enzima epatico citocromo P450 (CYP450) 4F2 come principale via metabolica. È anche un substrato di CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, quindi i farmaci che inducono o inibiscono gli enzimi CYP450 hanno il potenziale di influenzare sostanzialmente le concentrazioni sieriche di fingolimod. Fingolimod provoca bradicardia e può causare blocco della conduzione atrio-ventricolare; pertanto, devono essere presi in considerazione monitoraggi aggiuntivi se dovesse essere utilizzato in combinazione con altri farmaci noti per causare gli stessi effetti cardiaci (ad esempio, beta-bloccanti, diltiazem, verapamil, digossina). L'uso concomitante di farmaci che causano un aumento del rischio di torsioni di punta attraverso il prolungamento dell'intervallo QT (ad esempio, citalopram, clorpromazina, aloperidolo, metadone, eritromicina) deve richiedere ulteriore cautela, con monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma durante la notte dopo la somministrazione della prima dose di fingolimod. Inoltre, l'uso concomitante di anti-aritmici di classe Ia e di classe III è controindicato alla terapia con fingolimod^[20]. Il trattamento con fingolimod è associato ad un aumentato rischio di bradiaritmia e blocchi atrio-ventricolari durante le prime 6 ore dall'inizio del trattamento, rialzo dei valori

zione determina un vantaggio per fingolimod rispetto ad altri farmaci che hanno azione depletiva diretta o indiretta sui globuli bianchi. È altamente legato alle proteine e utilizza l'enzima epatico citocromo P450 (CYP450) 4F2 come principale via metabolica. È anche un substrato di CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4, quindi i farmaci che inducono o inibiscono gli enzimi CYP450 hanno il potenziale di influenzare sostanzialmente le concentrazioni sieriche di fingolimod. Fingolimod provoca bradicardia e può causare blocco della conduzione atrio-ventricolare; pertanto, devono essere presi in considerazione monitoraggi aggiuntivi se dovesse essere utilizzato in combinazione con altri farmaci noti per causare gli stessi effetti cardiaci (ad esempio, beta-bloccanti, diltiazem, verapamil, digossina). L'uso concomitante di farmaci che causano un aumento del rischio di torsioni di punta attraverso il prolungamento dell'intervallo QT (ad esempio, citalopram, clorpromazina, aloperidolo, metadone, eritromicina) deve richiedere ulteriore cautela, con monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma durante la notte dopo la somministrazione della prima dose di fingolimod. Inoltre, l'uso concomitante di anti-aritmici di classe Ia e di classe III è controindicato alla terapia con fingolimod^[20]. Il trattamento con fingolimod è associato ad un aumentato rischio di bradiaritmia e blocchi atrio-ventricolari durante le prime 6 ore dall'inizio del trattamento, rialzo dei valori

SCLEROSI MULTIPLA Nuove acquisizioni terapeutiche per il trattamento del paziente attivo

degli esami di funzionalità epatica e un aumento del rischio di infezioni, tra cui infezioni da *Herpes simplex*, criptococco e varicella zoster (VZV). Prima di iniziare la terapia con fingolimod, è richiesta la documentazione di una storia confermata di varicella o di un ciclo completo di vaccinazioni contro il VZV. Se queste informazioni non sono disponibili, i pazienti devono essere testati per gli anticorpi contro il VZV ed è necessario uno stato positivo agli anticorpi per essere idonei al trattamento con fingolimod. Quando si inizia il trattamento con fingolimod, i pazienti devono essere sottoposti a misurazioni orarie del ritmo cardiaco e della pressione sanguigna per le prime 6 ore dopo la prima dose per monitorare l'eventuale insorgenza di bradicardia, con esecuzione di un ECG prima della prima dose e al termine del periodo di monitoraggio di 6 ore. Il monitoraggio della prima dose deve essere ripetuto in tutti coloro che hanno interrotto il trattamento con fingolimod per più di 14 giorni. I pazienti che assumono fingolimod devono anche essere monitorati per segni e sintomi associati alla PML, insieme ai titoli ematici periodici del virus JC.

La cladribina, approvata sul mercato nel 2019, è un analogo purinico, il cui metabolita attivo, 2-clorodeossadenosina (2CDA), viene accumulato in modo selettivo nei linfociti a seguito di caratteristiche intracellulari enzimatiche. La 2CDA esercita un effetto linfoablativo attraverso l'interruzione del metabolismo cel-

lulare e la compromissione della sintesi del DNA. Uno studio di fase III del 2010 (CLARITY), controllato vs placebo, ha dimostrato un tasso annualizzato di ricadute significativamente più basso rispetto al placebo, un tasso più elevato di libertà da ricadute (79,7 vs 60,9%) e una significativa riduzione di nuove lesioni cerebrali alla risonanza magnetica. Le cellule T e B subiscono una deplezione dose-dipendente in seguito all'induzione dovuta alla somministrazione di cladribina^[21]. Le cellule B scendono all'incirca al 10% del basale, raggiungendo l'80% del basale prima del nuovo dosaggio. Le cellule T CD4+ e CD8+ subiscono un modello simile di deplezione; con una soppressione più marcata osservata nella popolazione CD4+, raggiungendo un nadir del 70% al di sotto del basale a 3 mesi dal trattamento con 5,25 mg/kg e un calo del 45% nella coorte da 3,5 mg/kg (dose approvata EMA). Le popolazioni CD8+ sono diminuite del 30-50%. Chimicamente mima il nucleotide adenosina e inibisce l'enzima adenosina deaminasi, che interviene nella capacità della cellula di processare il DNA. Viene facilmente distrutto dalle cellule ad esclusione di quelle ematiche, garantendo quindi pochi effetti collaterali e una grande precisione del bersaglio terapeutico. Cladribina riduce la produzione di citochine e chemochine pro-infiammatorie nei topi e nelle cellule dendritiche umane. Inoltre, modula l'espressione dell'attivazione dei *markers* CD86 e delle molecole del complesso mag-

giore di istocompatibilità (MHC, *major histocompatibility complex*) di classe II. Inoltre, influenza la capacità delle cellule dendritiche di attivare le cellule T, riducendo la produzione di INF- γ , TNF, IL-10^[22]. Nello studio di fase III CLARITY, i partecipanti allo studio sono stati suddivisi in tre gruppi di trattamento, due trattati con cladribina e uno con placebo; in particolare durante il primo anno, le compresse di cladribina sono state somministrate in due o quattro cicli di trattamento a tutti i gruppi e ciascun ciclo prevedeva una somministrazione quotidiana per quattro o cinque giorni consecutivi. Il tasso annualizzato di ricadute (ARR) è risultato significativamente ridotto rispetto al placebo in entrambi i gruppi in trattamento, in particolare del 57,6% nel gruppo a basso dosaggio e del 54,5% nel gruppo ad alto dosaggio. Inoltre, la percentuale di pazienti liberi da ricadute oltre la 96^a settimana è stata del 79,7% nel gruppo a basso dosaggio e del 60,9% in quelli trattati con placebo. Il rischio di un cambiamento sostenuto a 3 mesi nella scala EDSS, che misura le disabilità collegate alla SM, è stato ridotto del 33% nei pazienti trattati a bassa dose e del 32% in quelli con il dosaggio più alto del farmaco rispetto al placebo. Inoltre si è evidenziata anche una riduzione di formazione di nuove lesioni alla RM. Tra gli effetti collaterali più frequentemente segnalati in entrambi i gruppi trattati con cladribina, la linfopenia si è verificata nel 21% a basso dosaggio e nel 31% nell'alto dosaggio, ed una

SCLEROSI MULTIPLA Nuove acquisizioni terapeutiche per il trattamento del paziente attivo

maggior frequenza di infezioni da *Herpes zoster*. Per quanto riguarda il profilo di ricostituzione, la terapia di induzione con cladribina rispetta il ripopolamento sincronizzato dei linfociti a seguito di trapianto

autologo di cellule staminali emopoietiche (aHSCT, *autologous haematopoietic stem cell transplantation*), riducendo il rischio di autoimmunità secondaria. Sebbene l'applicazione clinica iniziale sia stata limitata da

preoccupazioni riguardanti il rischio di infezione e malignità, studi recenti hanno portato ad una revisione della valutazione del rischio ed attualmente ha ottenuto l'immissione in commercio^[23] (Figg. 2-4).

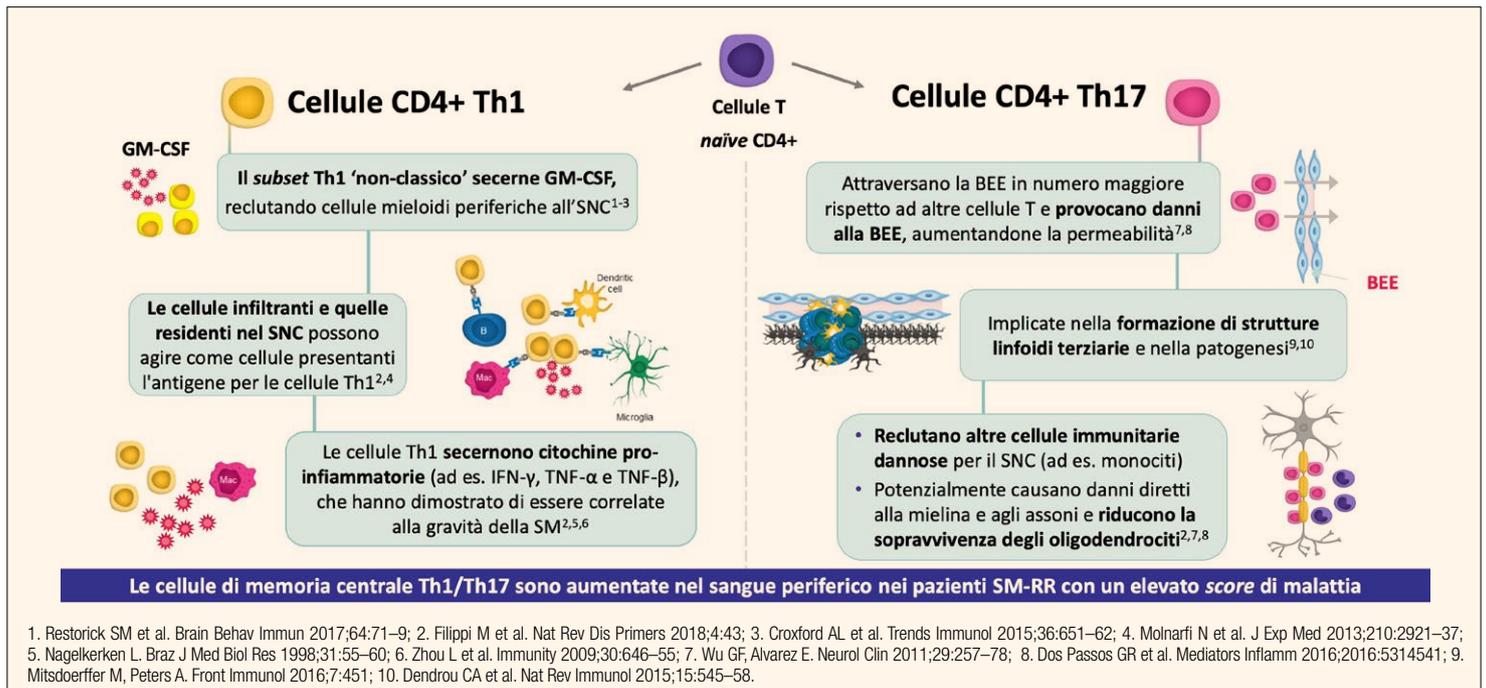


Figura 2. Ruolo delle cellule T nella SM: cellule T CD4+.

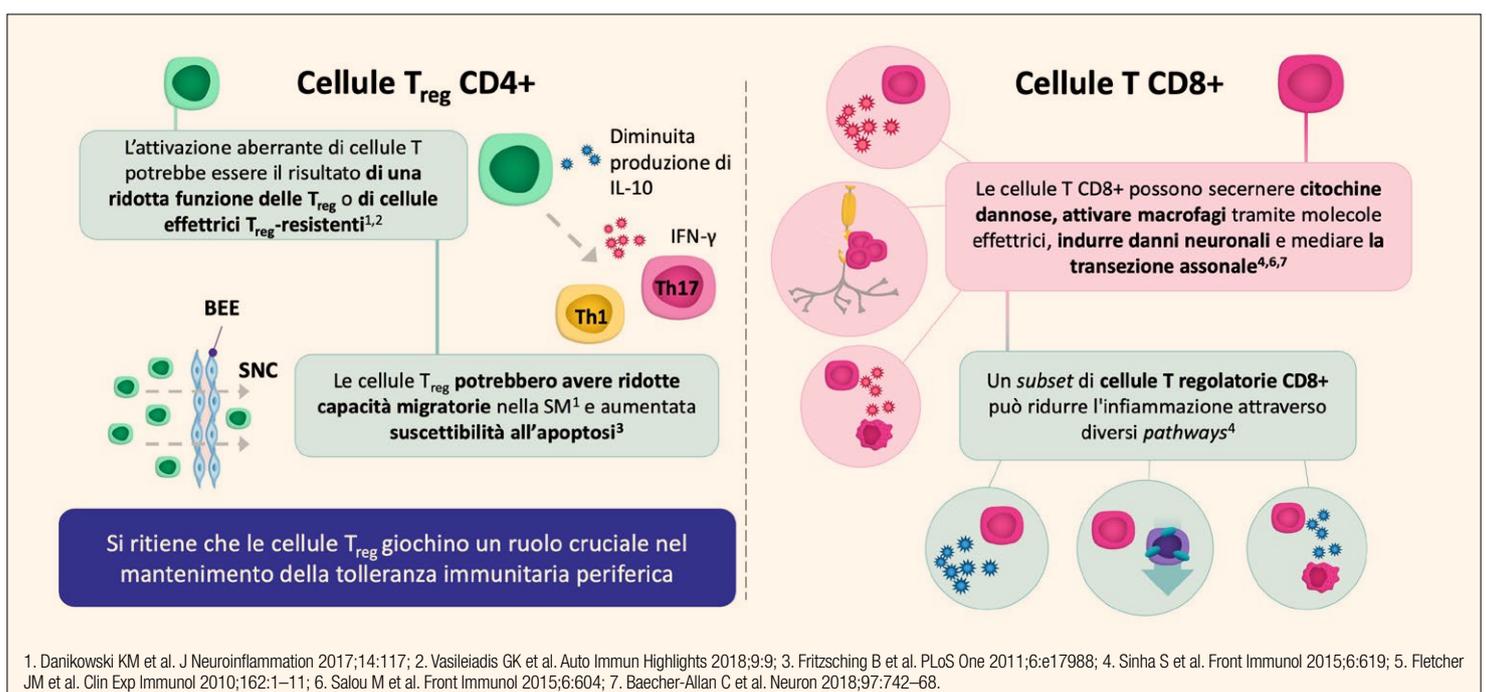


Figura 3. Ruolo delle cellule T nella SM: cellule Treg CD4+ e cellule T CD8+.

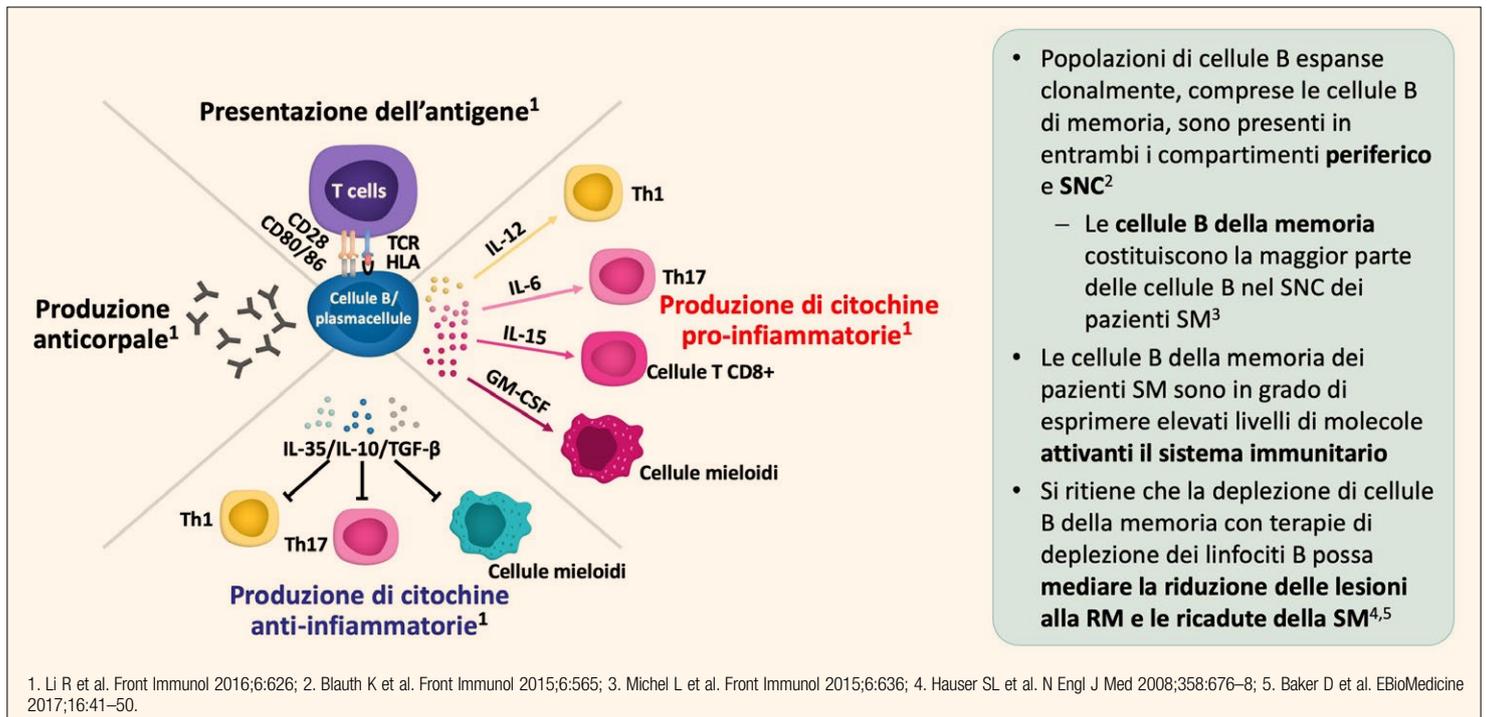


Figura 4. Il ruolo delle cellule B nella pato-fisiologia della SM.

Agenti endovenosi: natalizumab, alemtuzumab, ocrelizumab

Natalizumab è un anticorpo monoclonale ricombinante umanizzato, capace di legare la subunità alfa-4 delle integrine umane, espresse sulla superficie di tutti i tipi di cellule immunitarie ad eccezione dei neutrofili [24]. Si tratta di un primo rappresentante di una classe di farmaci, gli inibitori selettivi delle molecole di adesione, approvate per il trattamento della SM [25]. Natalizumab è un anticorpo che appartiene alla sottoclasse delle IgG4, costituito da due catene pesanti e da due catene leggere unite da quattro ponti disolfuro. Ha caratteristiche strutturali comuni a tutti gli anticorpi della classe delle IgG. I linfociti T attivati e le cellule monocitarie transitano nel circolo ematico e fuoriescono dai vasi

superando la BEE in corrispondenza delle lesioni indotte dalla SM, dove contribuiscono ad instaurare il danno infiammatorio. Tali cellule esprimono l'integrina $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4, *very late antigen 4*) sulla loro superficie. Le integrine sono molecole di adesione in grado di mediare le interazioni cellula-cellula e cellula-matrice extracellulare e conferiscono stabilità meccanica a tali interazioni; agiscono anche come sensori cellulari e molecole di segnale. Tutte le integrine sono composte da due subunità, le catene alfa e beta legate tra di loro con legame non covalente. L'integrina alfa4, in particolare, è in grado di dimerizzare sia con la catena beta1, sia con la catena beta7. È espressa sulla superficie dei linfociti, monociti, basofili ed eosinofili, mentre non è generalmente presente sui neutrofili. Il ligando endoteliale principa-

le dell'integrina $\alpha 4\beta 1$ è la molecola di adesione cellulare vascolare che viene iperespressa sulla membrana plasmatica delle cellule endoteliali durante i processi infiammatori. Le alfa4-integrine hanno, inoltre, come recettori la fibronectina, l'osteopontina e la trombospondina, che sono proteine della matrice extracellulare. Natalizumab si lega alla subunità alfa4 indipendentemente dalla catena beta a cui essa è associata, bloccando in questo modo la capacità di $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha 4\beta 7$ di interagire con i rispettivi ligandi, in primo luogo VCAM-1, e impedendo ai linfociti T di migrare nel sistema nervoso centrale in caso di processi infiammatori nonché di infiltrare la parete intestinale [26]. L'efficacia clinica di natalizumab è stata dimostrata nel 2006 dallo studio AFFIRM in cui è stato valutato il farmaco in pazienti con SM-RR

SCLEROSI MULTIPLA Nuove acquisizioni terapeutiche per il trattamento del paziente attivo

rispetto al placebo. Dopo due anni di trattamento, natalizumab riduceva la frequenza di ricadute del 68% e la progressione di malattia a tre mesi del 42% rispetto al placebo con effetto anche sulle misure di RM. A fronte di un effetto clinico così consistente, gli effetti avversi erano di modesta entità (in particolare, *fatigue* e reazioni allergiche nel sito di infusione). Successivamente, nello studio SENTINEL, l'effetto di natalizumab è stato valutato nel trattamento in *add-on* a IFN β -1a. Tale associazione riduceva, rispetto al trattamento con solo natalizumab, del 24% il rischio di progressione di malattia rispetto al trattamento di controllo, con un consistente effetto sulla riduzione della frequenza di ricadute. Pertanto, natalizumab è stato autorizzato per il trattamento della SM nel 2006; tuttavia, esso è stato immediatamente e temporaneamente ritirato dall'uso clinico a seguito della segnalazione di due casi mortali di PML nella coorte trattata in associazione con IFN β . Una successiva rivalutazione del profilo di efficacia del farmaco ha portato alla sua re-immissione nell'uso clinico, con l'implementazione di programmi di sorveglianza della sua sicurezza. Con tale farmaco si è aperto per la prima volta il capitolo di farmaci dotati di un *target* d'azione molto specifico in relazione ai meccanismi patogenetici della malattia [27]. Pertanto, attualmente natalizumab è approvato per pazienti con SM-RR che non hanno risposto ad un ciclo terapeutico completo con terapie di pri-

ma linea o in pazienti con SM-RR grave e a rapida evoluzione. Nel prescrivere natalizumab il medico deve tener conto della possibilità, durante la terapia, che si manifestino PML o altre infezioni opportunistiche; la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) è un'infezione opportunistica ad evoluzione subacuta del SNC causata dal virus JC. La successiva introduzione di farmaci anti-retrovirali è stata associata ad una riduzione dell'incidenza e della mortalità. La malattia colpisce la sostanza bianca subcorticale ed è provocata dalla riattivazione del JCV, un poliomavirus umano. Le cause che scatenano la replicazione del virus non sono note, ma potrebbero essere dovute al concorso di una serie di fattori di rischio, uno dei quali è rappresentato dalla compromissione della risposta immunitaria cellulo-mediata. Quest'ultima può essere la conseguenza dell'infezione da HIV, di un'immunosoppressione sistemica, dell'uso di farmaci anti-neoplastici. La replicazione del JCV nell'encefalo provoca un'infezione litica degli oligodendrociti, che causa a sua volta una distruzione estesa della mielina. Nella sostanza bianca subcorticale si sviluppano delle lesioni microscopiche che tendono ad espandersi e che possono fondersi con un *pattern* caratteristico, rilevabile alla RM. La sintomatologia riflette il *pattern* multifocale di demielinizzazione. Si riscontrano quasi sempre, disturbi visivi, motori e cognitivi negli stadi avanzati dell'infezione con lesioni diffu-

se. Per tale motivo, i sintomi tipici di tali infezioni sono difficili da distinguere rispetto a sintomi tipici della SM. I fattori di rischio per sviluppare una PML sono rappresentati dalla presenza di anticorpi anti-JCV, dalla durata del trattamento con natalizumab (più di due anni) e da un precedente trattamento con immunosoppressori.

La ricostituzione immunitaria sembra essere il trattamento più efficace in caso di PML: tre cicli di plasmaferesi (eseguiti in un intervallo di tempo compreso tra i 5-8 giorni) hanno portato ad una stima dell'eliminazione del farmaco del 70-80%. I dati oggi disponibili suggeriscono anche che cicli di plasmaferesi aggiuntivi (fino ad un totale di 5 eseguiti in 10 giorni) sarebbero necessari per ridurre più consistentemente la concentrazione di natalizumab al di sotto dei valori terapeutici. Questo potrebbe essere utile per favorire il processo di recupero dell'immunocompetenza all'interno del SNC e, quindi, poter probabilmente stabilizzare la progressione della PML. Tuttavia il peggioramento clinico potrebbe essere determinato, in seguito alla ricostituzione della funzionalità immunitaria, da una reazione infiammatoria intracerebrale su base immunitaria conosciuta come sindrome infiammatoria da immunoricostituzione (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Si può manifestare entro giorni o settimane dopo la rimozione di natalizumab e può essere trattata mediante cicli di steroidi ad alto

SCLEROSI MULTIPLA Nuove acquisizioni terapeutiche per il trattamento del paziente attivo

dosaggio. Il periodo di sospensione di natalizumab deve essere attentamente valutato, per il possibile rischio di ripresa di malattia ^[28].

Alemtuzumab è il primo anticorpo monoclonale ad azione citolitica, depletante i linfociti, approvato per la terapia della SM-RR. È un anticorpo monoclonale umanizzato, appartenente alla classe 1 delle immunoglobuline che riconosce il *cluster* di differenziazione CD52 ^[29]. L'antigene CD52 è una proteina di 12 aminoacidi, di peso molecolare di circa 28 kD, espressa ad alte concentrazioni sulle membrane cellulari dei linfociti B e T, e a concentrazioni molto più basse sulle cellule NK e su quelle della linea monocitica/macrofagica, mentre i neutrofilii, le cellule dendritiche e le cellule staminali del midollo osseo non esprimono tali molecole ^[30]. Studi hanno attribuito alla forma solubile del CD52 un ruolo regolatorio delle funzioni dei linfociti T; tuttavia, i meccanismi d'azione sono solo parzialmente conosciuti ^[31]. L'azione immunosoppressoria svolta da alemtuzumab avviene attraverso l'avvio di meccanismi citotossici, quali la citotossicità anticorpo-dipendente mediata dai linfociti T CD8 citotossici, neutrofilii e cellule NK, e la citotossicità mediata dall'attivazione del complemento, che determinano una marcata deplezione dei linfociti T e B circolanti. La densità di espressione del CD52 sulla membrana cellulare sembra il principale fattore determinante la suscettibilità delle cellule alla lisi, ma altri fattori, quali la pre-

senza di fattori inibenti il complemento, sono stati suggeriti giocare un ruolo ^[32]. Le prime osservazioni sull'effetto di alemtuzumab sono state eseguite in due studi pilota, dove veniva osservato un marcato effetto sui parametri infiammatori quali riduzione delle lesioni attive post-contrasto e riduzione del tasso annualizzato di ricadute (ARR).

Nel *trial* di fase II CAMMS223, alemtuzumab è stato confrontato con INFβ-1a ad alte dosi e si notava una riduzione del numero di ricadute e di accumulo della disabilità del 74%. Sulla base di questi promettenti risultati, successivamente sono stati avviati due studi di fase III (CARE-MS-I e CARE-MS-II), nei quali alemtuzumab è stato nuovamente confrontato con INFβ-1a, ed in entrambi gli studi si è dimostrata una superiorità di alemtuzumab nel ridurre la frequenza annuale di ricadute e l'accumulo di disabilità ^[33]. Inoltre, in tutti i parametri di RM alemtuzumab risultava superiore rispetto all'INF (lesioni attive gadolinio-positivo, nuove lesioni in T2 e atrofia cerebrale). L'estensione a 5 anni del *trial* CAMMS223 ha consentito di osservare un effetto persistente nella maggioranza dei pazienti trattati. In sintesi, i dati clinici e neuroradiologici emersi dai *trials* clinici e dagli studi di estensione indicano che l'azione immunosoppressoria di alemtuzumab è rapida, profonda, prolungata e clinicamente rilevante nella maggior parte dei pazienti con SM-RR ^[34]. Due o tre cicli di terapia possono stabilizzare o migliorare il

quadro clinico e neuroradiologico della malattia di circa il 90% dei pazienti. Questi sono dati particolarmente rilevanti perché ottenuti confrontando l'efficacia di alemtuzumab con quella dell'INFβ-1a 44 mcg e non con placebo. Il trattamento con alemtuzumab espone al rischio di malattie autoimmunitarie primariamente anticorpo-mediate, quali tiroidite autoimmune e, più raramente, porpora trombocitopenica autoimmune. Sono stati anche segnalati casi di glomerulonefrite autoimmune. Sebbene non sia ancora stato chiarito perché questo avvenga in pazienti immunodepressi, è possibile che uno sviluppo di una risposta anticorpale sia la conseguenza del venire meno di un meccanismo regolatorio/soppressivo mediato dal CD52. È stato infatti dimostrato che i linfociti T attivati dall'antigene specifico, e che esprimono alte concentrazioni di CD52 sulla superficie cellulare, hanno la capacità di sopprimere altre sottopopolazioni T con un meccanismo che prevede il rilascio di grandi quantità di CD52 solubile. In conclusione, i meccanismi d'azione di alemtuzumab sono: deplezione completa dei linfociti T e B CD52+ circolanti, con minimo effetto sugli organi linfoidi e dell'immunità innata residente; prolungato disequilibrio quantitativo tra le sottopopolazioni linfocitarie CD19 vs CD8 vs CD4; differenziata ripopolazione dei linfociti T (precoce comparsa dei *Treg* e Th2, più tardiva dei Th1 e Th17); differenziata ripopolazione dei linfociti B, più

tardiva comparsa dei B della memoria; riassetto anti-infiammatorio del *network* citochinico; produzione di neutrofine da parte dei linfociti. A livello del sistema immunitario c'è un'azione immunosoppressoria rapida e persistente con conservazione delle risposte T e B linfocitarie verso agenti patogeni. A livello del sistema nervoso centrale c'è una prolungata riduzione della migrazione dei linfociti T e B, ripristino dell'integrità della BEE, soppressione dell'infiammazione locale, ridotto danno assonale e neuronale ^[35].

Ocrelizumab è un anticorpo umanizzato anti-CD20 di seconda generazione, nato sulla scorta degli ottimi risultati del rituximab, già testato per altre patologie come l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico. È attualmente approvato per il trattamento precoce della forma recidivante e della forma primariamente progressiva di malattia (SM-PP).

Ocrelizumab ha un'azione selettiva sulle cellule B CD20+, contribuenti chiave al danno mielinico e assonale. Il suo effetto sulla SM è stato attribuito alla perdita dell'immunità cellulare, mediata quindi dalle cellule B. Dopo il legame con il CD20, ocrelizumab impoverisce le cellule B attraverso l'apoptosi, la citotossicità cellulare anticorpo-mediata (ADCC), la fagocitosi cellulo-mediata da anticorpi e la citotossicità legata al complemento (CDC), meccanismi ritenuti simili anche ad altri farmaci con *target* analoghi, tra cui rituximab e ofatumumab ^[36].

Rispetto a rituximab, ocrelizumab ha un ADCC relativamente più forte e attività CDC relativamente più debole. Le cellule CD19+ rappresentano una misura della conta delle cellule B in pazienti trattati con anti-CD20. Il livello delle cellule CD19+ è diminuito a livelli trascurabili con il trattamento con ocrelizumab entro la seconda settimana. In 2 studi multicentrici randomizzati di fase 3, in doppio cieco, su 1.656 pazienti con SM-RR, OPERA I e OPERA II, ocrelizumab (600 mg per via endovenosa ogni 6 mesi) ha ridotto significativamente l'ARR di quasi il 50% in un periodo di 2 anni rispetto all'IFNβ-1a 44 mcg 3 volte alla settimana. Anche la progressione della disabilità clinica è stata ritardata. Ocrelizumab è stato associato con una riduzione significativa del numero di lesioni rilevate con MRI rispetto all'IFNβ-1a ($p < 0,001$).

L'incidenza complessiva di eventi avversi è stata dell'83,3% in entrambi i gruppi ^[37]; tuttavia, eventi avversi gravi si sono verificati nel 6,9% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nell'8,7% dei pazienti trattati con IFNβ-1a. In particolare, gli eventi avversi più comuni sono stati correlati all'infusione, mentre l'incidenza di eventi avversi gravi, comprese le infezioni gravi, è stata simile a quella relativa all'interferone. Gli eventi avversi gravi si sono sviluppati nel 20,4% dei pazienti trattati con ocrelizumab e nel 22,2% dei pazienti trattati con placebo. Le reazioni correlate all'infusione si sono sviluppate nel 39,9% dei pazienti nel gruppo

ocrelizumab rispetto al 25,5% nel gruppo placebo. Le infezioni più comuni (riportate in $\geq 10\%$ dei pazienti in entrambi i gruppi in entrambi gli studi) sono state infezione del tratto respiratorio superiore, rinofaringite e infezione del tratto urinario.

Vi sono state più segnalazioni nel gruppo ocrelizumab che nel gruppo IFNβ-1a di infezioni del tratto respiratorio superiore (15,2% vs 10,5%) e rinofaringite (14,8% vs 10,2%), mentre le infezioni del tratto urinario erano più frequenti nel gruppo IFNβ-1a (11,6% vs 12,1%). La percentuale complessiva di pazienti che hanno riportato un'infezione grave è stata dell'1,3% nel gruppo con ocrelizumab e del 2,9% nel gruppo con IFNβ-1a. Quattro tipi di neoplasie (nello 0,5% dei pazienti) si sono verificate nel gruppo ocrelizumab (due casi di carcinoma mammario duttale invasivo, un caso di carcinoma a cellule renali e un caso di melanoma maligno) e due si sono verificati (nello 0,2%) nel gruppo IFNβ-1a (un caso di linfoma a cellule del mantello e un caso di carcinoma a cellule squamose nel torace) ^[38]. Tra le date di interruzione clinica dei due studi (2 aprile 2015, nello studio OPERA I e 12 maggio 2015, nello studio OPERA II) e il 30 giugno 2016, cinque casi aggiuntivi di neoplasia (due casi di carcinoma mammario, due casi di carcinoma cutaneo a cellule basali e un caso di melanoma maligno) sono stati rilevati durante lo studio di estensione in aperto, durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto ocrelizumab.

Terapia a scalare vs terapia di induzione per le forme SM-RR

Le principali strategie attualmente riconosciute nel trattamento della SM sono sostanzialmente due: la terapia a scalare e la terapia di induzione^[39]. Sono questi gli algoritmi per un corretto utilizzo dei farmaci a disposizione del clinico, massimizzando i benefici per il paziente, soprattutto a lungo termine.

Il numero crescente di DMTs approvate ha migliorato la possibilità di adattare la terapia alle esigenze dei singoli pazienti in termini di efficacia, aspetti di sicurezza e qualità della vita.

L'attuale strategia dominante per il trattamento per le forme SM-RR, chiamata terapia a scalare, è approvata dalle linee guida europee^[40] e americane^[41] ed è in parte dettata dalle normative pubbliche e/o assicurative. La terapia a scalare consiste nell'iniziare il trattamento nel più breve tempo possibile con farmaci di prima linea, che rappresentano una classe di farmaci i cui benefici clinici superano i possibili effetti collaterali, essendo sostanzialmente meno potenti ma con un migliore profilo di sicurezza, per poi passare gradualmente a trattamenti più efficaci in caso di non risposta. Tipicamente vengono prescritti in prima battuta farmaci, quali IFN β , GA, teriflunomide o dimetilfumarato, con un possibile *switch* orizzontale fra questi farmaci, nei pazienti con intollerabili eventi avversi, o a una DMT più efficace (terapia di seconda o terza li-

nea) in quelli con nuove ricadute cliniche o nuove lesioni alla RM. Tale strategia è quella maggiormente utilizzata nei pazienti in stadi precoci di malattia, in assenza di fattori prognostici negativi. Un paziente viene considerato *non-responder*, per persistenza di attività di malattia da un punto di vista clinico e/o radiologico, dopo un sufficiente ciclo di terapia con un farmaco di prima linea (almeno un anno continuativo); in tal caso è previsto un passaggio a terapie a più alta efficacia, quindi di seconda linea, fingolimod, natalizumab, ocrelizumab, fino ad eventuale immunosoppressione (terza linea) con alemtuzumab, cladribina, ciclofosfamide, mitoxantrone. Nei pazienti con malattia grave che non rispondono alle DMTs tradizionali, il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche potrebbe essere efficace^[42]. Tuttavia, a causa della disponibilità di DMTs più efficaci, tali fallimenti del trattamento sono sempre più rari e, in generale, <1% dei pazienti con SM-RR sono candidati per il trapianto.

I limiti della strategia a scalare risiedono soprattutto nella necessità di una tempestiva valutazione della risposta al trattamento e, di conseguenza, un giusto *timing* nel selezionare quando e come un paziente debba cambiare terapia, un problema questo privo di consenso unanime in termini di definizione e monitoraggio^[43]. Inoltre, l'approccio di *escalation* può potenzialmente esporre i pazienti a perdere la cosiddetta finestra terapeutica, ovve-

ro posticipare i trattamenti ad alta efficacia fino a quando la neurodegenerazione prevale sull'infiammazione^[44].

Un'altra strategia terapeutica, nota come terapia di induzione, è stata introdotta sulla base della disponibilità di farmaci più efficaci e del concetto in evoluzione di trattare i pazienti il più presto possibile con farmaci più efficaci per prevenire l'accumulo di danni irreversibili a carico del SNC e quindi di disabilità clinica. La terapia di induzione si fonda, dunque, su di un rapido e forte intervento sul sistema immunitario immediatamente dopo la conferma della diagnosi in pazienti con fattori prognostici negativi, vale a dire un'elevata attività di malattia (alto tasso di ricadute gravi e frequenti, e un numero elevato di lesioni alla RM) e accumulo di disabilità. Quest'ultimo approccio richiede una somministrazione a breve termine di immunosoppressori, agenti il cui effetto biologico è duraturo e non rapidamente reversibile dopo l'interruzione del trattamento^[45]. La logica alla base della strategia di induzione si basa sul "ripristino" del sistema immunitario per raggiungere un precoce controllo di malattia^[46]. Questo approccio consente una rapida riduzione dell'infiammazione associata alla malattia rimuovendo le cellule T, le cellule B e le cellule mieloidi, resettando quindi il sistema immunitario verso una condizione di maggiore tollerabilità, che potrebbe poi essere seguito dall'uso di terapie meno aggressive come mantenimento, per

SCLEROSI MULTIPLA Nuove acquisizioni terapeutiche per il trattamento del paziente attivo

prevenire un'eventuale riattivazione. Nonostante i potenziali benefici della terapia di induzione, l'uso nella pratica clinica è tuttora limitato a causa del loro profilo di rischio.

Collettivamente, le DMTs iniettabili hanno il minor rischio di eventi avversi gravi, sebbene abbiano maggiori problematiche di tollerabilità. Al contrario, le DMTs più re-

centi hanno in genere una migliore tollerabilità ma sono associate ad un aumentato rischio di gravi eventi avversi, in particolare infezioni^[47] (Fig.5).

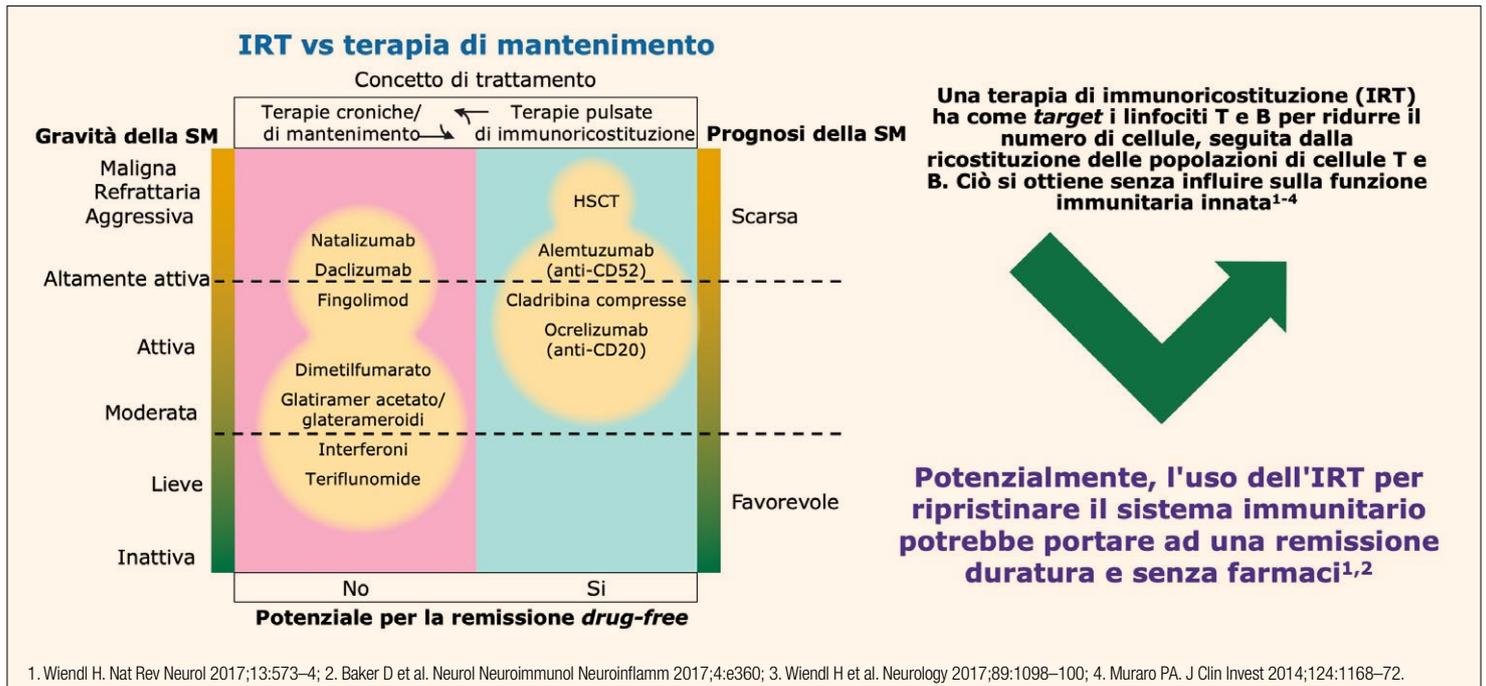


Figura 5. La terapia di immunosoppressione (IRT) ha il potenziale di fornire efficacia oltre il periodo di trattamento attivo.

Bibliografia

- Costello K, Halper J, Kalb R, Skutnik L, Rapp R. Multiple Sclerosis Coalition; National Multiple Sclerosis Society. The use of disease-modifying therapies in multiple sclerosis: principles and current evidence. A Consensus Paper by the Multiple Sclerosis Coalition, 2014.
- 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.
- La Mantia L, Di Pietrantonj C, Rovaris M, et al. Interferons beta versus glatiramer acetate for relapsing-remitting multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD009333.
- Multiple sclerosis in adults: management. National Institute for Health and Care Excellence website. Clinical guideline [CG186]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186>. Published date: 08 October 2014 Last updated: 11 November 2019.
- Avonex (interferon beta-1a) [prescribing information]. Cambridge, MA: Biogen Idec Inc; 2015.
- Rebif (interferon beta-1a) [prescribing information]. Rockland, MA: EMD Serono, Inc; 2015.
- Betaseron (interferon beta-1b) [prescribing information]. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc; 2015.
- Extavia (interferon beta-1b) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2015.
- Plegridy (peginterferon beta-1a) [prescribing information]. Cambridge, MA: Biogen Idec Inc; 2015.
- Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. Neurology. 2002;58(2):169-78.
- Jacobs L, O'Malley J, Freeman A, et al. Intrathecal interferon in multiple sclerosis. Arch Neurol. 1982;39(10):609-15.
- Copaxone (glatiramer acetate injection) [prescribing information]. Overland Park, KS: Teva Neuroscience, Inc; 2014.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Co-

SCLEROSI MULTIPLA Nuove acquisizioni terapeutiche per il trattamento del paziente attivo

- polymer 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.
14. Arnon R. The development of Cop 1 (Copaxone), an innovative drug for the treatment of multiple sclerosis: personal reflections. *Immunol Lett*. 1996;50(1-2):1-15.
 15. Glatopa (glatiramer acetate injection) [prescribing information]. Princeton, NJ: Sandoz Inc; 2014.
 16. Parodi B, Rossi S, Morando S, et al. Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS. *Acta Neuropathol*. 2015;130(2):279-95.
 17. Warnke C, Meyer zu Hörste G, Hartung HP, et al. Review of teriflunomide and its potential in the treatment of multiple sclerosis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:333-40.
 18. O'Connor PW, Li D, Freedman MS, et al; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*. 2006;66(6):894-900.
 19. Gilenya (fingolimod) [prescribing information]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation; 2016.
 20. 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.
 21. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, et al. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(4):e360.
 22. Kraus SH, Luessi F, Trinschek B, et al. Cladribine exerts an immunomodulatory effect on human and murine dendritic cells. *Int Immunopharmacol*. 2014;18(2):347-57.
 23. Pakpoor J, Disanto G, Altmann DR, et al. No evidence for higher risk of cancer in patients with multiple sclerosis taking cladribine. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(6):e158.
 24. Johnson KP. Natalizumab (Tysabri) treatment for relapsing multiple sclerosis. *Neurologist*. 2007;13(4):182-7.
 25. Rice GP, Hartung HP, Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology*. 2005;64(8):1336-42.
 26. Engelhardt B, Kappos L. Natalizumab: targeting alpha4-integrins in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2008;5(1):16-22.
 27. Tysabri (natalizumab) [prescribing information]. Cambridge, MA: Biogen Idec Inc; (2015).
 28. Linee guida per la gestione di pazienti con sclerosi multipla sottoposti a terapia con TYSABRI. Versione 14: 22 maggio 2015.
 29. Buggins AG, Mufti GJ, Salisbury J, et al. Peripheral blood but not tissue dendritic cells express CD52 and are depleted by treatment with alemtuzumab. *Blood*. 2002;100(5):1715-20.
 30. Bandala-Sanchez E, Zhang Y, Reinwald S, et al. T cell regulation mediated by interaction of soluble CD52 with the inhibitory receptor Siglec-10. *Nat Immunol*. 2013;14(7):741-8.
 31. Rao SP, Sancho J, Campos-Rivera J, et al. Human peripheral blood mononuclear cells exhibit heterogeneous CD52 expression levels and show differential sensitivity to alemtuzumab mediated cytotoxicity. *PLoS One*. 2012;7(6):e39416.
 32. Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab versus interferon beta-1a in early relapsing-remitting multiple sclerosis: post-hoc and subset analyses of clinical efficacy outcomes. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):338-48.
 33. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al; CAREMS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819-28.
 34. Jones JL, Thompson SA, Loh P, et al. Human autoimmunity after lymphocyte depletion is caused by homeostatic T-cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(50):20200-5.
 35. Gallo P. Sclerosi Multipla: Le Basi Razionali Dell'immunosoppressione. *AboutOpen*. 2015;1(1):10-7.
 36. Klein C, Lammens A, Schäfer W, et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013;5(1):22-33.
 37. Roche's ocrelizumab first investigational medicine to show positive pivotal study results in both relapsing and primary progressive forms of multiple sclerosis [press release]. Basel: Hoffmann-La Roche Ltd; October 8, 2015. Available at: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2015-10-08.htm>. Accessed April 20, 2016.
 38. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; 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.
 39. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(5):287-300.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Muraro PA, Pasquini M, Atkins HL, et al. Long-term outcomes after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2017;74(4):459-69.
 43. Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology*. 2019;92(4):180-92.
 44. 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.
 45. Prosperini L, Kinkel RP, Miravalle AA, et al. Post-natalizumab disease reactivation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419837809.
 46. Giovannoni G. Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Curr Opin Neurol*. 2018;31(3):233-43.
 47. Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347-56.

Segreteria Organizzativa



MediMay Communication Srl
Via G. Antonelli, 47
00197 Roma
e-mail: info@medimay.it

Provider



MAPY Consulenza & Servizi Sas
Viale G. Matteotti, 1 – 50121 Firenze
e-mail: info@mapyformazione.it
Tel. 055 2342566, Fax 055 4641420

Con il supporto non condizionante di

