

# Criteri decisionali nella terapia della Sclerosi Multipla

Andrea Mancini

*Centro Malattie Demyelinizzanti, Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Ospedale "Santa Maria della Misericordia", Perugia, Italia.*

La sclerosi multipla (SM) è una patologia infiammatoria demielinizzante del sistema nervoso centrale (SNC) che interessa oltre 700.000 persone in Europa e rappresenta la causa più frequente di disabilità non traumatica nella popolazione giovane adulta. Le persone affette da questa malattia tendono a manifestare i primi sintomi tipicamente tra i 20 ed i 40 anni di età, con potenziali conseguenze sulla loro qualità di vita, pianificazione familiare e attività lavorativa. La maggioranza dei pazienti affetti da SM presenta un decorso clinico caratterizzato da deficit neurologici ad andamento recidivante/remittente, dovuti alla comparsa di lesioni infiammatorie demielinizzanti nel SNC.

Tuttavia, il paziente può presentare un progressivo peggioramento clinico in assenza di aree di neuro-infiammazione acuta, sviluppando una forma progressiva di patologia verso cui le alternative terapeutiche sono attualmente limitate.

L'ultima revisione dei criteri diagnostici ha reso possibile effettuare diagnosi di SM in fase più precoce di malattia, consentendo quindi di anticipare l'inizio di terapie immunomodulanti mirate a modificare il decorso naturale della patologia e limitare il progressivo accumulo di disabilità neurologica. In questo contesto, il progressivo incremento del numero delle terapie approvate per il trattamento della SM nel corso degli ultimi decenni ha aumentato le opzioni terapeutiche a disposizione del clinico, ponendo tuttavia il problema di quali criteri decisionali utilizzare per scegliere la strategia terapeutica più adatta al singolo paziente.

Tale compito può risultare particolarmente complesso per il medico, dovendo tenere in considerazione l'eterogeneità nelle vie di somministrazione, nei meccanismi di azione, nell'efficacia, nei profili di rischio e nei requisiti di monitoraggio dei vari farmaci, oltre che le caratteristiche clinico-demografiche e le preferenze personali del paziente in un processo di decisione condivisa.

Inoltre, la disomogeneità metodologica degli studi clinici e *post-marketing* disponibili può rendere difficile l'applicazione diretta dei dati scientifici alla pratica clinica quotidiana. In relazione a tale problema, il Comitato Europeo per il Trattamento e la Ricerca nella Sclerosi Multipla (ECTRIMS) e l'Accademia Europea di Neurologia (EAN) hanno recentemente suggerito delle linee guida per orientare l'approccio terapeutico al paziente con SM, cui hanno fatto seguito le raccomandazioni dell'Accademia Americana di Neurologia (AAN). Tali documenti sono stati elaborati attraverso un'attenta analisi della letteratura scientifica disponibile, con l'obiettivo di supportare il processo decisionale di medici e pazienti, oltre che promuovere la coerenza di cura e l'utilizzo di interventi con dimostrata efficacia terapeutica.

Va tuttavia considerato che il problema rappresentato dalla scelta della più idonea strategia terapeutica per il paziente con SM non può essere risolto mediante la mera applicazione di tali linee guida, in quanto le raccomandazioni tendono a differire su alcuni temi (come la gestione delle pazienti con desiderio di gravidanza e dei pazienti con forme progressive di malattia) e le evidenze di letteratura non consentono, al momento, di rispondere a tutte le questioni cliniche poste dalle società scientifiche. Inoltre, le linee guida devono essere necessariamente inserite nello specifico contesto socio-economico in cui si trova ad operare il medico, con potenziali limitazioni dovute alla presenza di vincoli normativi nazionali e/o regionali.

Nel complesso, l'approccio terapeutico al paziente con SM può sicuramente beneficiare della disponibilità di linee guida scientificamente valide, ma è difficilmente categorizzabile in rigidi algoritmi terapeutici che non tengano conto delle particolari caratteristiche dell'individuo, della sua malattia e del contesto sociale e personale in cui si inserisce la scelta terapeutica.

Nell'ottica quindi di una terapia personalizzata, rivestono

grande importanza tre momenti della gestione clinica del paziente:

- i) la stratificazione prognostica del soggetto ad avvenuta diagnosi;
- ii) la scelta condivisa del trattamento in relazione al rapporto rischio/beneficio e alle preferenze individuali;
- iii) l'impostazione di una strategia di monitoraggio clinico che consenta di verificare la risposta terapeutica e, se necessario, modificare tempestivamente la terapia in atto.

Nel corso degli anni, numerose caratteristiche demografiche e cliniche sono state proposte come potenziali fattori utili alla stratificazione del rischio di disabilità a lungo termine del paziente con SM. Ad esempio, un'età avanzata al momento dell'esordio di malattia, il sesso maschile, bassi livelli sierici di vitamina D e la presenza di tabagismo, sono considerati fattori sfavorevoli da un punto di vista prognostico per l'accumulo di disabilità a lungo termine.

Inoltre, diversi studi hanno evidenziato come un'elevata frequenza di recidive nei primi anni di malattia ed un elevato punteggio di disabilità alla scala EDSS al momento dell'esordio possano indicare una sottopopolazione di pazienti meritevole di trattamenti più aggressivi, seppure la definizione di malattia altamente aggressiva non sia ancora globalmente condivisa.

In questo contesto, va considerato che gli strumenti clinici maggiormente utilizzati nella pratica clinica per la valutazione della disabilità del paziente con SM tendono a non considerare, o sottostimare, la presenza di deficit cognitivi dovuti alla patologia, che possono essere presenti in ma-

niera significativa fin dalle fasi più precoci di malattia e suggerire la necessità di trattamenti più efficaci. La rilevanza prognostica dei fattori demografici e clinici fin qui nominati è stata in larga parte dedotta a partire da studi osservazionali, potenzialmente limitati da diversi fattori confondenti. L'identificazione di biomarcatori con validato significato prognostico può sensibilmente migliorare la capacità del clinico di stratificare i pazienti in relazione al loro rischio di disabilità a lungo termine, oltre che suggerire terapie personalizzate sulla base dei processi biologico-molecolari caratterizzanti la malattia del singolo paziente. In quest'ottica, numerosi studi supportano l'utilizzo della risonanza magnetica quale strumento di valutazione prognostica in relazione al numero e alla localizzazione delle lesioni demielinizzanti, ma risultati interessanti sono stati ottenuti anche dall'analisi di biomarcatori sierici e liquorali come i neurofilamenti a catena leggera.

Nel complesso, una approfondita valutazione clinica fin dal momento della diagnosi, potenzialmente associata all'utilizzo di biomarcatori validati, rappresenta un necessario presupposto per la discussione con il paziente circa le possibili alternative terapeutiche disponibili.

In questo contesto, la strategia terapeutica che verrà condivisa sarà "personalizzata" non solo in relazione alle caratteristiche cliniche, ma anche in relazione alle preferenze personali (riguardo via di somministrazione, posologia e necessità di monitoraggio), alla confidenza nell'accettare scelte terapeutiche con maggiori rischi potenziali ed alla pianificazione lavorativa e familiare (Figura 1). In particolare, l'eventuale desiderio di gravidanza dovrebbe essere sempre considerato da parte del clinico, adattando se possibile le strategie terapeutiche alla pianificazione familiare della paziente nel breve, medio e lungo termine.

**Fig. 1** - Fattori che influenzano la scelta terapeutica iniziale nei pazienti con sclerosi multipla.



In particolare, l'utilizzo di farmaci immunomodulanti non controindicati in caso di gravidanza sarebbe da preferire in pazienti con desiderio di maternità a breve termine e patologia stabile non attiva, riservando l'utilizzo di strategie terapeutiche a maggior rischio per le pazienti con attività persistente di malattia o alto rischio di riattivazione in caso di sospensione del trattamento.

In ultimo, va considerato che la maggior parte degli algoritmi terapeutici applicati alla SM prevede una valutazione periodica della risposta individuale al trattamento, pur in assenza di protocolli condivisi di monitoraggio o di consenso sui criteri da utilizzare per considerare come fallimentare una scelta terapeutica. Se infatti la risposta terapeutica ideale è rappresentata dall'assenza completa di attività di malattia (*no evidence of disease activity*, NEDA), sia in termini di ricadute cliniche, di attività radiologica di malattia e di progressione della disabilità, tale obiettivo può risultare difficilmente raggiungibile nella pratica

clinica e potrebbe portare a troppo rapide *escalation* terapeutiche. Un crescente numero di evidenze scientifiche suggerisce che la presenza di una minima attività clinica o radiologica di malattia durante i primi anni di trattamento non sia necessariamente associata ad un fallimento della strategia terapeutica nel lungo termine.

Per tale motivo, è stato recentemente proposto un approccio di monitoraggio più tollerante, sulla base dell'applicazione del principio di minima evidenza di attività di malattia (*minimal evidence of disease activity*, MEDA) come parametro composito facilmente valutabile nella pratica clinica e con una buona capacità di identificare i pazienti con esito favorevole a lungo termine. In futuro, l'applicazione di nuovi protocolli di monitoraggio e valutazione della risposta terapeutica, unitamente alla disponibilità di biomarcatori prognostici validati, potrà consentire al medico la scelta di una terapia sempre più personalizzata per le persone affette da sclerosi multipla.

## Bibliografia

- Browne P, Chandraratna D, Angood C, et al. Atlas of multiple sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014; 83 (11): 1022-1024
- Cree BAC, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al. Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol* 2016; 80: 499-510
- Di Filippo M, Portaccio E, Mancini A, et al. Multiple sclerosis and cognition: synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2018; 19: 599-609
- Gaetani L, Prosperini L, Mancini A, et al. 2017 revisions of McDonald criteria shorten the time to diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *J Neurol* 2018; 265 (11): 2684-2687
- Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 870-881
- Gaetani L, Eusebi P, Mancini A, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain predicts disease activity after the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 35: 228-232
- Gasperini C, Prosperini L, Tintoré M, et al. Unraveling treatment response in multiple sclerosis: A clinical and MRI challenge. *Neurology* 2019; 92 (4): 180-192
- Ghezzi A. European and American Guidelines for Multiple Sclerosis Treatment. *Neurol Ther* 2018; 7: 189-194
- Goodin DS, Reeder AT, Traboulsee AL, et al. Predictive validity of NEDA in the 16- and 21-year follow-up from the pivotal trial of interferon beta-1b. *Mult Scler J* 2019; 25: 837-847
- Kobelt G, Thompson A, Berg J, et al. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe. *Mult Scler J* 2017; 23: 1123-1136
- Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* 2014; 83 (3): 278-86
- Marrie RA, and Montalban X. Disease-modifying therapy in multiple sclerosis: Two guidelines (almost) passing in the night. *Mult Scler J* 2018; 24: 558-562
- 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
- Prosperini L, Mancinelli C, Haggiag S, et al. Minimal evidence of disease activity (MEDA) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91: 271-277
- Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology* 2018; 90: 777-788
- Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018; 378: 169-180
- Rotstein D, and Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15: 287-300
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-173
- Uher T, Havrdova E, Sobisek L, et al. Is no evidence of disease activity an achievable goal in MS patients on intramuscular interferon beta-1a treatment over long-term follow-up? *Mult Scler* 2017; 23 (2): 242-252