

Early treatment and early switch in RR MS

Maria Laura Stromillo

Dept. of Medicine, Surgery & Neuroscience University of Siena

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia immuno-mediata, cronica, che colpisce il sistema nervoso centrale determinando un processo di demielinizzazione e danno neurodegenerativo irreversibile. È una malattia ad elevata complessità, imprevedibile, contraddistinta da un'estrema variabilità clinica a cui si associa una variabilità interindividuale di risposta ai trattamenti farmacologici. Il decorso della SM è, all'esordio, recidivante-remittente (SMRR) nell'85% dei casi, caratterizzato da un episodio iniziale di disfunzione neurologica, la sindrome clinicamente isolata (CIS), seguito da un periodo di remissione, guarigione clinica, seguito da periodi ricorrenti di ricaduta e remissione, con recupero completo o incompleto del deficit neurologico. Circa il 30-50% dei casi di SM a decorso recidivante-remittente evolve in SM secondariamente progressiva (SMSPP), caratterizzata da una graduale progressione anche in assenza di ricadute cliniche, tipiche di questa patologia, comporta una disabilità permanente. Il 15% delle persone presenta un decorso della malattia gradualmente progressivo dall'esordio noto come SM primaria progressiva (SMPP).

Risultano affette da SM circa 2.8 milioni di persone nel mondo, circa 130.000 sono i pazienti in Italia secondo i dati del Barometro 2021 dell'AIMS. Colpisce prevalentemente le giovani donne, con un rapporto di 3 a 1 rispetto agli uomini. Malattia progressivamente invalidante rappresenta una delle cause più comuni di progressiva disabilità neurologica nei giovani adulti. Da un punto di vista patologico la SM è caratterizzata dalla formazione di lesioni che coinvolgono, prevalentemente, la sostanza bianca dell'encefalo e del midollo spinale a seguito di un processo di infiammazione, demielinizzazione e perdita assonale, che rappresenta il principale fattore determinante della disabilità irreversibile. L'attività della malattia nelle fasi iniziali, predice la disabilità a lungo termine, come mostrato dal valore prognostico negativo del breve intervallo di tempo tra il primo e il secondo episodio e il numero delle

lesioni alla risonanza magnetica (RM) all'esordio clinico. Tutti questi dati stanno ad indicare che il trattamento precoce nella SM risulta essere di fondamentale importanza e molte evidenze convergono nel supportare ciò (Fig. 1). La scelta della giusta terapia consiste nella capacità di individuare precocemente le caratteristiche del paziente e della "sua forma" di malattia, e studi di storia naturale della malattia hanno confermato che circa l'80% dei pazienti con SM sviluppa nel tempo una grave disabilità.

La variabilità clinica della SM e il numero sempre maggiore di terapie modificanti la malattia (DMT) sono fattori che si combinano per rendere la SM un esempio della necessità di un approccio personalizzato alla terapia farmacologica. Si definisce medicina personalizzata l'approccio al trattamento che tiene conto delle caratteristiche di un individuo, della malattia, delle caratteristiche ambientali e dei tratti biomolecolari. (Fig. 2) Il trattamento personalizzato della SM dipende dalla prognosi al basale, che può essere valutata subito dopo la diagnosi tenendo conto di fattori demografici e ambientali, delle caratteristiche cliniche della malattia, delle misure di RM e dei biomarcatori. I pazienti con caratteristiche prognostiche sfavorevoli dovrebbero essere avviati precocemente a terapie ad elevata efficacia. I fattori correlati al paziente e i fattori correlati al farmaco, quali comorbidità, pianificazione della gravidanza, preferenze del paziente, sicurezza, prioritari nell'identificare la giusta terapia, devono essere valutati nella discussione sul trattamento tra il neurologo e il paziente (Fig. 3). L'estrema variabilità clinica della malattia insieme alla variabilità della risposta alla terapia impone di porre attenzione alla scelta dei farmaci ponendo quindi l'accento ad un approccio terapeutico di tipo personalizzato. Fondamentale inoltre è la valutazione precoce della risposta al trattamento, importante per riconoscere la necessità di cambiare terapia (*switch terapeutico*); le misure composite che tengono conto dei dati clinici e di RM sono le migliori per prevedere la disabilità a lungo termine.



Fig.1 - Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. (Giancarlo Comi, Marta Radaelli, per Soelberg Sørensen)

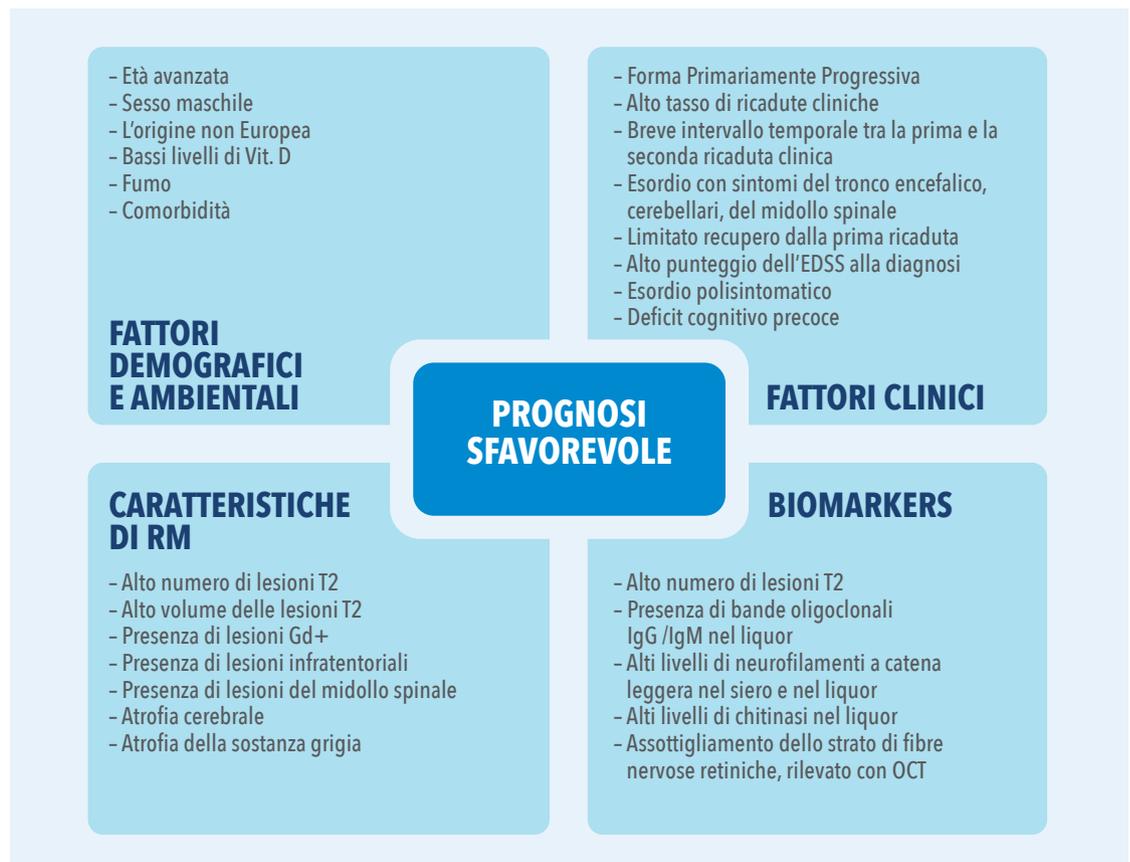


Fig.2 - Fattori di prognosi sfavorevole (Rotstein D and Montalban X Nat Rev Neurol 2019)



Fig.3 - Processo di decisione del trattamento farmacologico. Rotstein D and Montalban X Nat Rev Neurol 2019

Negli ultimi venti anni è mutato radicalmente lo scenario terapeutico della SM. Ad oggi disponiamo di numerosi trattamenti che, anche se non rappresentano la cura risolutiva, sono in grado di ridurre, nella maggior parte dei casi, l'incidenza e la severità delle ricadute cliniche, con conseguente rallentamento della progressione della malattia. In seguito alla possibilità di poter utilizzare diverse terapie farmacologiche specifiche, insieme alla nostra maggiore comprensione dei meccanismi e dell'evoluzione della malattia negli ultimi anni si è assistito ad un cambiamento significativo della prognosi e del decorso della malattia stessa.

La decisione sul tipo di trattamento o il ritardo nell'inizio del trattamento stesso della SM può avere conseguenze sfavorevoli. Dati di uno studio retrospettivo indicano che l'inizio di una terapia ad alta efficacia, avviata entro 2 anni dall'insorgenza della malattia, risulta associata a una minore disabilità dopo 6-10 anni rispetto a quando iniziata più tardi nel corso della malattia. A questo va aggiunto che bisogna tener conto che sebbene le terapie immunomodulanti riducano l'attività della malattia, il tempo necessario per ottenere il massimo effetto non è chiaro (*lag terapeutico*). Tutti questi dati sono molto importanti nelle decisioni riguardanti la sequenza ottimale e la tempistica della terapia della SM. Al fine di uniformare l'atteggiamento riguardo il processo decisionale, negli ultimi anni,

sono state stilate dalle società scientifiche una serie di linee guida, basate sull'evidenza clinica, riguardo il trattamento farmacologico al fine di assistere i neurologi nella scelta terapeutica e per quegli aspetti che possono essere rappresentati da difficoltà che gli stessi si trovano ad affrontare nella pratica clinica quotidiana.

Sono state trattate questioni come la scelta della terapia iniziale e le terapie successive; il modo migliore per monitorare la risposta al trattamento; quando cambiare o interrompere un trattamento; e come gestire la terapia in situazioni particolari come la gravidanza.

Tra queste le linee guida congiunteECTRIMS/EAN che sono state redatte considerando l'ambito europeo, ma non affrontano specifiche questioni organizzative, modelli di gestione o norme paese-specifiche. Le raccomandazioni, infatti, devono essere adattate alle vigenti normative locali e/o le capacità del *team*, le infrastrutture e le strategie costi-benefici. Le raccomandazioni si concentrano sul trattamento farmacologico per la popolazione con SM, pazienti con CIS e i pazienti con SM confermata, distinguendo tra i diversi sottotipi clinici, non è fatto riferimento alla SM pediatrica. Sono stati presi in considerazione tutti i farmaci immunomodulanti e immunosoppressori autorizzati dall'EMA, non includono raccomandazioni relative a terapie combinate o nuovi agenti attivi non ancora approvati dall'EMA al momento della pubblicazione.

Gli aspetti chiave trattati nelle linee guida sono il trattamento precoce in pazienti con SM attiva recidivante-remittente come definita da recidive cliniche e/o attività di risonanza magnetica (lesioni attive, lesioni che aumentano il contrasto; nuove lesioni T2 o inequivocabilmente ingrandite valutate almeno una volta all'anno). Ciò include anche la CIS che soddisfa gli attuali criteri diagnostici per la SM. La scelta del farmaco da utilizzare per la SM attiva recidivante-remittente, tra l'ampia gamma di farmaci disponibili dipenderà da fattori come le caratteristiche del paziente, le comorbidità, la gravità/attività della malattia, il profilo di sicurezza del farmaco, l'accessibilità del farmaco. Per quanto riguarda il monitoraggio della risposta al trattamento le raccomandazioni indicano di tener conto della combinazione delle misure cliniche con la RM.

Nella valutazione della risposta al trattamento si raccomanda di eseguire una RM cerebrale standardizzata, di solito, entro 6 mesi dall'inizio del trattamento e poi 12 mesi dopo l'inizio del trattamento, tenendo conto del meccanismo d'azione e della velocità d'azione del farmaco e dell'attività di malattia (valutata con misure cliniche e di RM). Nel monitoraggio della risposta al trattamento è molto importante identificare i pazienti che nonostante la terapia presentano una progressione della malattia (*non responders*). Alcuni studi sostengono che l'*optimum* della risposta terapeutica deve essere caratterizzato dal raggiungimento dell'assenza di ricadute cliniche, di progressione

della disabilità e di attività alla RM, condizione definita con l'acronimo NEDA (*No Evident Disease Activity*). Tuttavia, nella pratica clinica potrebbe rappresentare un obiettivo difficile da raggiungere.

Diversi criteri sono stati inoltre proposti per caratterizzare i pazienti *non responders* tra questi il *Rio score* e il *Rio score modificato* che si basano su parametri clinici e di RM. Tuttavia, tutti i criteri richiedono un attento monitoraggio dei pazienti, soprattutto nei primi anni di trattamento perché in questa fase c'è una finestra terapeutica in cui è possibile intervenire sull'attività infiammatoria che rallentandone l'effetto a lungo termine. Il trattamento farmacologico precoce della SM come lo switch terapeutico, hanno un ruolo chiave nella prevenzione dell'accumulo di disabilità, ottimizzando i benefici in termini di precoce ed efficace controllo dell'attività della malattia, compresa la riduzione dell'infiammazione e del danno assonale. Pertanto lo scopo dell'avviamento precoce della DMT nel corso della SM è quello di migliorare la prognosi e ridurre l'insorgenza di danni neurologici, l'accumulo della disabilità e ritardare il momento del passaggio dalla forma recidivante remittente a quella secondariamente progressiva; prevenire il danno assonale che diversi studi anatomopatologici e nuove tecniche di RM hanno evidenziato realizzarsi già nelle fasi precoci della malattia; effettuare, come sottolineato da diversi studi clinici, un trattamento che, in quanto precoce, risulta essere più efficace di quello ritardato.

Bibliografia

- Compston A, Coles, A. *Multiple sclerosis*. Lancet. 2008;
- Lublin FD, et al. *Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions*. Neurology 2014
- www.atlasofms.org
- Barometro AISM 2021
- Confavreux, C., Vukusic, S. *Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept*. Brain 2006.
- Confavreux, C., Vukusic, S. & Adeleine, P. *Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process*. Brain 2003.
- Weinshenker BG, et al. *The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. I. Clinical course and disability*. Brain 1989
- Comi, G., et al. *Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis*. Lancet 2017.
- Rotstein D, Montalban X., *Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis*. Nature Reviews 2019
- He A. et al. *Timing of high-efficacy therapy for multiple sclerosis: a retrospective observational cohort study*. Lancet Neurol. 2020
- Roos I, et al. *Delay from treatment start to full effect of immunotherapies for multiple sclerosis*. Brain 2020
- Rae-Grant A, 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
- Montalban X, et al. *ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis*. Mult Scler. 2018;
- Rio, J. et al. *Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients*. Mult. Scler. 2008.
- Sormani, M. P. et al. *Assessing response to interferon- beta in a multicenter dataset of patients with MS*. Neurology 2016.