

Impatto clinico delle recidive e algoritmi terapeutici nella sclerosi multipla: passato vs futuro

Aurora Fuiani
SCDO Neurologia - Centro Sclerosi Multipla - Policlinico Riuniti di Foggia (FG)

Nel mondo si contano circa 2,8 milioni di persone affette da sclerosi multipla (SM), di cui 1.200.000 in Europa e circa 130.000 in Italia, *trend* in costante aumento, per una patologia neurodegenerativa del SNC che è diventata la più comune causa di disabilità neurologica nei giovani adulti, seconda solo ai traumi causati dagli incidenti stradali. La malattia può palesarsi con una imprevedibile variabilità di manifestazioni cliniche, non sempre in linea temporale con l'effettivo esordio di malattia, con caratteristiche radiologiche spesso discordanti e poco rappresentative dei sintomi e dei segni attesi, con una risposta ai trattamenti disponibili poco stereotipata alle volte quasi anarchica, il tutto sempre reso estremamente mutevole nel tempo e direttamente proporzionale al grado di disabilità (Fig. 1). Una tale complessità ha reso indispensabile la ricerca di predittori di malattia più affidabili, di linee guida dirimenti e di tecniche di classificazione del rischio clinico, tant'è che nel corso degli anni, tra i massimi esperti del settore,

si è assistito ad un cambiamento epocale nell'approccio e nella gestione della malattia, sempre più di tipo multidisciplinare e dove il fattore tempo assume un ruolo sempre più prioritario nelle scelte terapeutiche. Il corretto inquadramento dei fattori prognostici, soprattutto quelli negativi, ha migliorato notevolmente il metodo di scelta terapeutica e questo è diventato un *must* assieme al timing nella pratica clinica, avendo enormi conseguenze nella futura evoluzione della malattia, nella qualità di vita delle persone affette da SM e nella gestione dei costi assistenziali (Fig. 2). Un contributo fondamentale è dato senza dubbio dalla florida letteratura disponibile e dal proliferare di progetti di ricerca e condivisione di enormi quantità di dati scientifici di elevato valore statistico, che ogni giorno possono offrire al clinico in difficoltà un punto reale di riferimento. La maggiore conoscenza della malattia e dell'elevato rischio di disabilità, ha determinato nel tempo una mag-

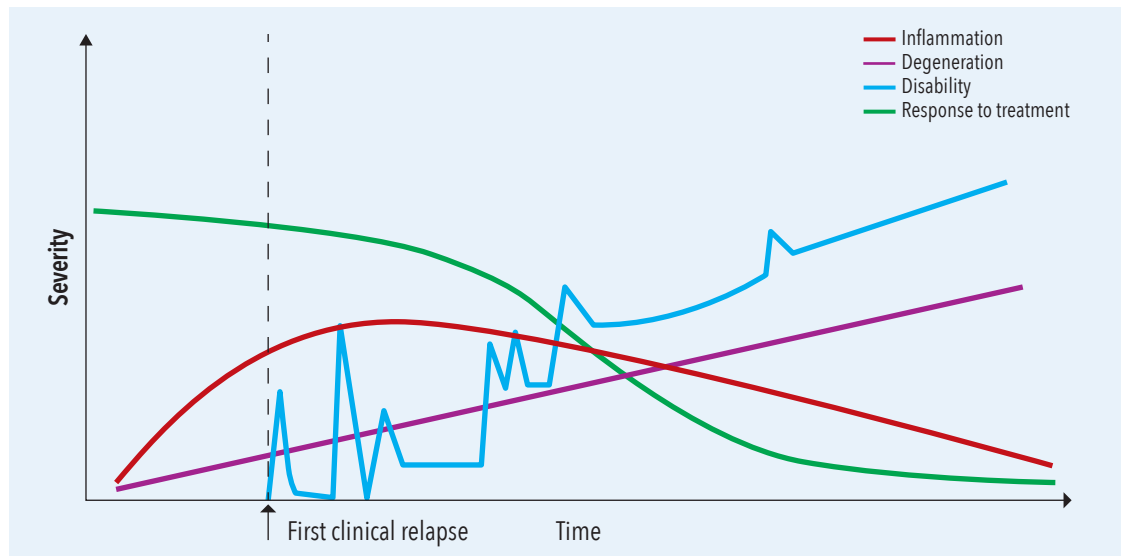


Fig.1 - Cambiamenti del rapporto rischio-beneficio nel tempo a seconda dell'evoluzione clinica della malattia.

giore predisposizione all'Early Treatment, all'High Effective Treatment e alla personalizzazione degli stessi, inglobando nel percorso decisionale anche altri innumerevoli fattori (Fig. 3).

Un interessante lavoro del gruppo di Ellenberger pubblicato su Brain, nel 2020 metteva a confronto le differenti definizioni di decorso aggressivo di malattia, quasi a sottolineare la assoluta necessità di un *consensus* base su un crite-

rio della massima importanza. Gli autori infatti intrecciando i dati provenienti dalle più accreditate definizioni di aggressività di malattia si focalizzano sui punti di maggiore interesse: numero di *relapse* e nuove lesioni in un periodo di osservazione di almeno 12 mesi, peggioramento della disabilità e dell'EDSS dopo 5 anni dall'esordio di malattia, terapia inefficace dopo 12 mesi (Fig. 4).

Nel 2020 è stato pubblicato un lavoro svolto dal gruppo

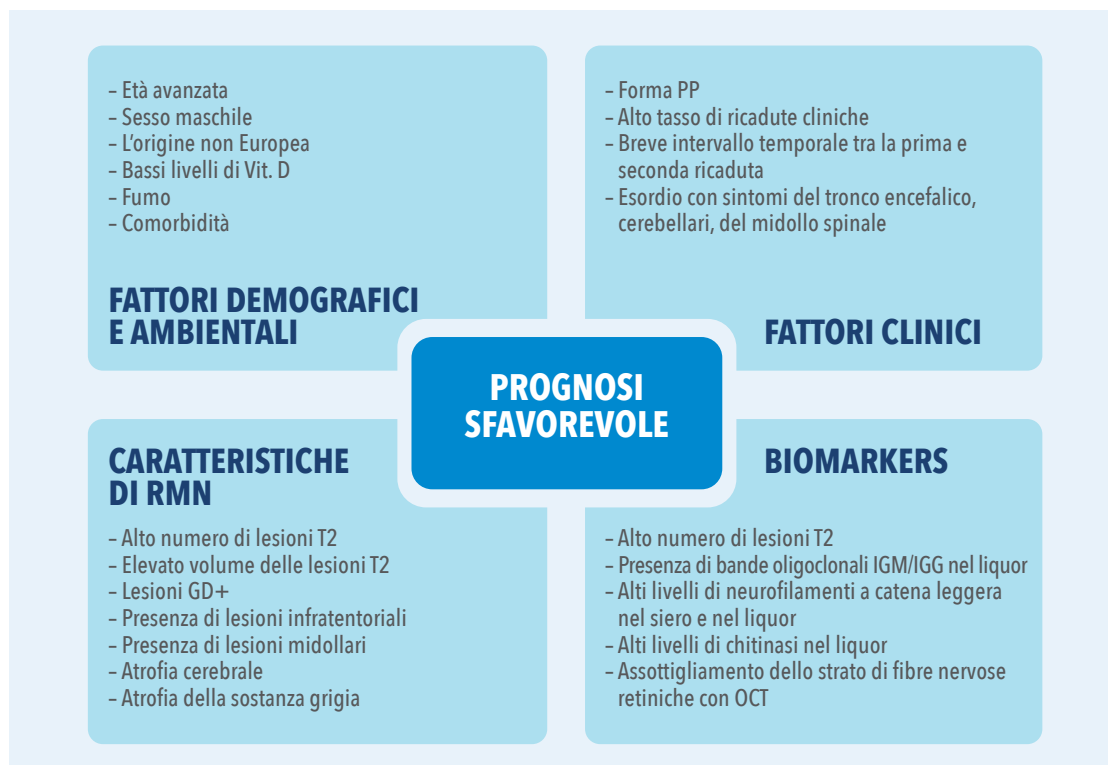


Fig.2 - Fattori prognostici negativi nella SM



Fig.3 - Fattori che influenzano l'invio del paziente al trattamento precoce

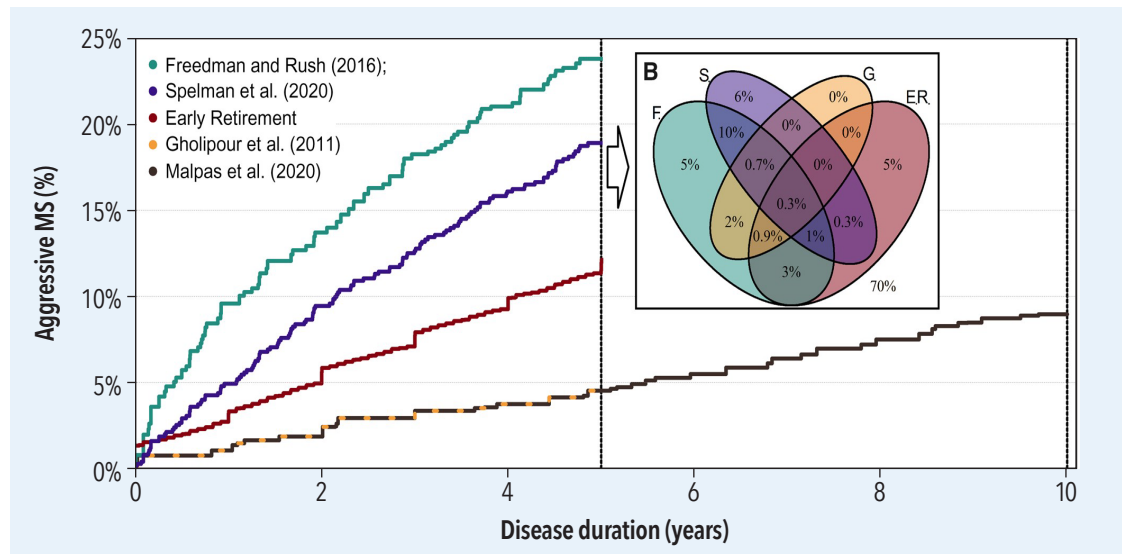


Fig.4 - Aggressive multiple sclerosis according to various definitions. (A) Proportions of aggressive multiple sclerosis (MS) patients over time according to different definitions. In this interval-censored Cox model, the rising proportions of patients in the GMSR classified as aggressive multiple sclerosis according to the definitions of Freedman and Rush (2016), Díaz et al. (2019), Spelman et al. (2020), Gholipour et al. (2011), Menon et al. (2017), Tintore et al. (2019) and Malpas et al. (2020) (10 years) were presented depending on the disease duration from symptom onset. Additionally, the proportion of early retired patients in the first 5 years of the disease (n=752) is given. **(B)** Venn diagram showing overlapping proportions of aggressive multiple sclerosis patients according to various definitions in the first 5 years of the disease (n=752). Comparison of aggressive multiple sclerosis patients according to Freedman and Rush (2016) (F) Díaz et al. (2019), Gholipour et al. (2011) (G) Menon et al. (2017), Spelman et al. (2020) (S) and the early retired (ER) patients with aggressive multiple sclerosis.

svedese utilizzando i dati del registro locale, appunto uno dei più numerosi esistenti. Spelman e collaboratori mirano a confrontare la progressione della malattia e i modelli di commutazione del trattamento specifico tra i pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente (RRMS) ad alta attività di malattia (HDA) e i pazienti con RRMS a bassa attività di malattia (LDA).

Sono stati analizzati i dati di 6647 pazienti del registro svedese riguardanti la progressione confermata della malattia e il tempo al passaggio da un trattamento all'altro, utilizzando le analisi di coorte di farmaci stratificate e il tempo al milestone. Rispetto alle ricerche passate sull'HDA RRMS basate principalmente su studi randomizzati controllati di singole terapie modificanti la malattia, il principale contributo di questo studio è che l'HDA, come identificato dalle recidive, in contesti clinici reali ha un'associazione più chiara con la progressione della malattia rispetto all'HDA identificato da nuove lesioni di risonanza magnetica. Tenendo conto del fatto che il sottogruppo HDA-L ha avuto un tempo più breve per cambiare, vi è evidenza di una necessità insoddisfatta di trattamenti efficaci nella pratica clinica per entrambi i sottogruppi HDA-R (elevato numero di recidive cliniche) e HDA-L (elevato numero di lesioni radiologiche).

Lo sviluppo esponenziale dei farmaci approvati negli ultimi 10 anni per questa patologia ha reso possibile una

confortante varietà di opzioni terapeutiche che, da una parte vede i più conosciuti ed assicuranti farmaci di I linea, come da classificazione AIFA, dall'altra le II linee che si differenziano dai primi soprattutto per i rischi connessi ai potenziali eventi avversi, per un differente impatto sui parametri di attività infiammatoria di malattia, come la riduzione del tasso annualizzato di ricadute, la riduzione dell'accumulo di nuove lesioni o delle lesioni attive alla risonanza magnetica.

I farmaci di I linea in uso sono gli interferoni (in tutte le loro varianti), il Glatiramer Acetato, il Dimetilfumarato, la Teriflunomide, mentre di II linea sono il Natalizumab, il Fingolimod, l'Alemtuzumab, l'Ocrelizumab, la Cladribina, il Siponimod, l'Ozanimod, il Mitoxantrone (Tab. 1).

La scelta della strategia terapeutica si basa sulla valutazione dei fattori prognostici del singolo paziente, prendendo anche in considerazione le necessità personali, lo stile di vita e il grado di alleanza terapeutica stabilita.

Il programma di monitoraggio prevede poi un continuo follow-up del paziente per verificarne la risposta terapeutica e adeguare la terapia qualora non vi sia risposta ottimale al farmaco scelto.

Gli algoritmi terapeutici più consolidati attualmente sono due: Escalation e Induction.

Nei pazienti in cui vengono giudicati fattori prognostici favorevoli all'esordio, la prima scelta terapeutica può ricade-

Product name	Dosage and Administration	Pharmacological actions and Mechanisms	Adverse reactions	Approved
IFN-β-1b (Betaseron) Yu et al. (2015)	250 µg i.H. every 2 days	Activates the JAK/STAT pathway connected by IFN receptor, resulting in transcriptional changes in immune and anti-proliferative genes, and reduces the migration of lymphocytes across the BBB	Influenza-like syndrome, skin reaction at injection site, headache, leukopenia, etc.	1993
IFN-β-1a (Avonex) Pavelek et al. (2020)	30 µg i.m. once a week	Inhibits the proliferation of MBP-specific T cells and their penetrating migration to the BBB, reduces the production of pro-inflammatory factors, and induces the increase of anti-inflammatory factors	Influenza-like syndrome, anemia, fever, myalgia, weakness, etc.	1994
Galiramer acetate Song et al. (2020)	20 mg i.H. once a day	Competitively binds MHC I and II molecules of APC to block MBP specific T cell receptor, inhibits T cell proliferation, down-regulates the secretion of inflammatory cytokines, and up-regulates the production of brain-derived neurotrophic factor	Skin reaction at the injection site, palpitations, dyspnea, chest pain, vasodilation, etc.	1996
Mitoxantrone Edan et al. (2004); Burns et al. (2012)	4–12 mg i.v.gtt every 3 mo	Embeds into DNA base molecules to inhibit DNA synthesis, inhibits the presentation of antigens for T and B cells, reduces the secretion of proinflammatory cytokines, such as TNF-α, and enhances anti-inflammatory response	Intestinal reactions, alopecia, peripheral blood leukopenia, abnormal liver function, etc.	2000
IFN-β-1a (Rebif) Hupperts et al. (2019)	44 µg i.H. every 3 wk	Promotes the balance of Th1 and Th2 cells, reduces the secretion of proinflammatory cytokines, enhances the expression of inhibitory cytokines, and reduces the entry of T cells into the CNS through the BBB	Influenza-like syndrome, skin reaction at the injection site, myalgia, abdominal pain, elevated liver enzymes, etc.	2003
Natalizumab Zhovtis Ryerson et al. (2020)	300 mg i.v. every 4 wk	Anti-α4 integrin monoclonal antibody; binds and blocks the interaction between α4 integrin and ligand and prevents lymphocytes from entering the CNS through the BBB	Headache, urinary tract infections, abdominal pain, fatigue, joint pain, gastroenteritis, etc.	2004
Fingolimod Imeri et al. (2021)	500 µg p.o. once a day	S1P receptor modulator; protects and repairs neurons through the BBB and prevents central memory T cell subsets from migrating to the CNS	Systemic virus infection, headache, influenza, gastrointestinal discomfort, abnormal liver function, angina pectoris	2010
Teriflunomide Buron et al. (2021)	7 or 14 mg p.o. once a day	Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor; reduces DNA synthesis, inhibits T and B cell proliferation and production of cytokines, and inhibits intercellular adhesion molecule production	Dyspnea, renal failure, hypertension, leukopenia, alopecia, etc.	2012
Tecfidera Naismith et al. (2020a); Naismith et al. (2020b)	240 mg p.o. twice a day	Regulates the levels of Nrf2 and glutathione in T cells, activates antioxidant genes, and promotes the transformation of Th1 to Th2	Abdominal pain, diarrhea, nausea, skin itching, rash, erythema, etc.	2013
Alemtuzumab Gross et al. (2016); Paterka et al. (2016)	12 mg i.v. once a day	CD52 monoclonal antibody; induces the clearance of T and B cells and increases the secretion of brain-derived neurotrophic factor	Rash, headache, fever, other autoimmune diseases, etc.	2014
Peginterferon beta-1a Menge et al. (2021)	125 µg I.H. every 2 wk	Reduces the expression of adhesion molecules on the surface of T cells, inhibits the activation of T cells, and reduces the infiltration of the CNS	Influenza-like symptoms, injection site reaction, and deterioration of depression	2014
Daclizumab Cohan (2016); Gold et al. (2016)	150 mg i.H. once a month	CD25 monoclonal antibody; inhibits IL-2 receptor signal transduction and T cell activation and proliferation	Severe infections and skin reactions, abnormal liver function, etc.	2016
Ocrelizumab Patel et al. (2021)	300 mg i.v. every 2 wk	Monoclonal antibodies against CD20 on immature and mature B cells; removes CD20 positive B cells using CDC and ADCC	Skin reaction at the injection site, headache, malignant tumor, etc.	2017
Cladribine Miravalle et al. (2021)	10 mg p.o. (3.5 mg/kg cumulative dose over 2 yr)	Nucleoside analogue; inhibits DNA synthesis and DNA chain termination and cytotoxic to lymphocytes and monocytes	Respiratory tract infection, headache, lymphocytopenia, etc.	2019
Siponimod Spampinato et al. (2021)	250 µg or 2 mg p.o. once a day	S1P-1 receptor modulator; enters the brain and CNS of MS patients through the BBB, binds to S1P receptor, promotes myelin regeneration, prevents activation of harmful cells, delays disability progression, and preserves cognitive function	Increased blood pressure, decreased heart rate, delayed atrioventricular conduction, macular edema, respiratory and skin infections, etc.	2019
Ozanimod Lamb (2020); US Food and Drug Administration (2020)	250 µg p.o. once a day	A novel S1P and dual subtypes of S1P1 and S1P5 receptor modulators; enters the brain and CNS through the BBB and binds to S1P receptors to promote myelin regeneration, prevents activation of harmful cells, delays disability progression, and preserves cognitive function in patients	Respiratory tract infection, urinary tract infection, transient decrease of heart rate and delayed atrioventricular conduction, elevated blood pressure, etc.	2020

i.H., subcutaneous injection; i.m., intramuscular injection; i.v.gtt, intravenous drop infusion; i.v., intravenous injection; p.o., per os; IFN, interferon; BBB, blood-brain barrier; MBP, myelin-basic protein; MHC, major histocompatibility complex; APC, antigen-presenting cells; TNF, tumor necrosis factor; Th, helper T cells; CNS, central nervous system; S1P, sphingosine-1-phosphate; Nrf2, nuclear factor erythroid 2-related factor 2; IL, interleukin; CD, cluster of differentiation; CDC, complement-dependent cytotoxicity; ADCC, antibody dependent cellular cytotoxicity.

Tab.1 - Lista di farmaci approvati dall'FDA per il trattamento della SM

re in una strategia di Escalation con una verifica costante della risposta terapeutica.

La strategia terapeutica da adottare nei pazienti con indici prognostici negativi in genere ricade sull'uso precoce e naïve di farmaci ad elevata efficacia *Early High Effective* (EHE) che contempla 2 diverse modalità di azione:

1. **Induction** o meglio definibile *Immune Reconstitution Therapy* (IRT), in cui il farmaco, viene somministrato di solito con protocolli che prevedono un breve periodo di somministrazione e che determina un profondo cambiamento dell'assetto immunologico del paziente, secondario all'intensa ma rapida immunosoppressione e quindi alla ricostituzione del sistema immunitario stesso (ad es. Alemtuzumab, Cladribina)
2. **Terapia immunosoppressiva/immunomodulante cronica** (*Chronic Immunosuppression*) ad elevata efficacia che mantenga il sistema immunitario in uno stato di equilibrio "anti-infiammatorio" a lungo termine mediante la somministrazione costante del farmaco (ad es. Fingolimod, Natalizumab).

Più recentemente lo sviluppo del trapianto autologo di cellule staminali emolinfopoietiche (AHSCT), rispetto al passato in cui spesso si utilizzava il Mitoxantrone, ha sviluppato il concetto di terapia immuno-ricostitutiva pulsata (pulsed-IRT), cioè la somministrazione di un farmaco ad elevata efficacia, seguito da un lungo periodo

di osservazione "senza" terapia fino al momento in cui riappare attività di malattia. In casi selezionati il clinico può optare per terapie di II linea come primo trattamento, infatti l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) contempla la possibilità di un approccio EHE, attraverso il "criterio B" di prescrivibilità, che consente la somministrazione dei farmaci EHE come prima terapia in pazienti con almeno 2 ricadute disabilitanti nel corso dell'ultimo anno (con incompleto recupero), e 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o comparsa di un aumento significativo del carico lesionale alla RM.

In conclusione il trattamento della SM avrà più probabilità di successo quanto più accurata e fedele sarà la caratterizzazione del paziente nella sua interezza e ne conseguirà una migliore qualità di vita e una minore disabilità. A tale scopo il numero di ricadute costituisce ancora uno degli indicatori più rappresentativi.

Il trattamento con farmaci modificanti la malattia pone ancora numerosi problemi in termini di sicurezza, tollerabilità a lungo termine e di efficacia, in particolare in termini di raggiungimento di uno stato di non evidenza di attività di malattia (NEDA). Il futuro si prospetta interessante per l'imminente ulteriore arricchimento terapeutico, nel tentativo di cogliere quel meccanismo d'azione decisivo che ci possa consentire di agire ancora più in profondità ed in modo mirato sui meccanismi patogenetici, non solo del danno più propriamente infiammatorio, ma soprattutto e con grandi aspettative su quello della neurodegenerazione (Tab. 2).

Bibliografia

- Weipeng Wei, Denglei Ma, Lin Li, Lan Zhang, et al. Progress in the Application of Drugs for the Treatment of Multiple Sclerosis. *Front. Pharmacol*, 13 July 2021.
- Samjoo M, Worthington E, Drudge C, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *J. Comp. Eff. Res.* 23 February 2021.
- Ellenberger D, Flachenecker P, Fneish F, et al. Aggressive multiple sclerosis: A matter of measurement and timing. *Brain* 2020: 143-146.
- Spelman T, Freilich J, Anell B, et al. Patients With High-disease-activity Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Real-world Clinical Practice: A Population-based Study in Sweden. *Clinical Therapeutics* Vol 42, n 2 2020, 240-250.
- Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA* 2019;321(2):175-187.
- Harding K, Williams O, Willis M et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol* 2019; 76(5): 536-541.
- Paolicelli D, Lucisano G, Manni A et al. Retrospectively acquired cohort study to evaluate the long-term impact of two different treatment strategies on disability outcomes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RE.LO.DI. MS): data from the Italian MS Register. *J Neurol* 2019; 266(12):3098-3107.

Tab.2 - Farmaci in fase di approvazione.

Product name	Clinical trials (Phase)	Pharmacological actions and Mechanisms	References
Rituximab	III	CD20 monoclonal antibody; promotes the rapid extinction of B cells	Zhong et al. (2020); Chisari et al. (2021)
Laquinimod	III	Regulates pro-inflammatory or anti-inflammatory cytokines secretion by Th1 and Th2 cells, and increase of brain-derived neurotrophic factor	Jolivel et al. (2013); Luhder et al. (2017)
Simvastatin	III	Inhibits MHC II restricted antigen presentation, down-regulates T cell activation and proliferation, and induces the transition from proinflammatory Th1 to Th2	Chataway et al. (2014)
Ipilimumab	II	Monoclonal antibody; effectively blocks the molecule of CTLA-4 and humanized antibody targeting cytokine LINGO-1	Gerdes et al. (2016)
Ibudilast	II	Non-selective phosphodiesterase inhibitor; inhibits pro-inflammatory cytokines, promotes neurotrophic factors, and weakens activated glial cells	Fox et al. (2018); Naismith et al. (2021)
Mycophenolate mofetil	II	Inhibits leukocyte apoptosis, weakens endothelial adhesion, and inhibits the migration of T and B cells	Michel et al. (2014); Xiao et al. (2014)
Amiloride	II	Type-I acid-sensitive ion channel inhibitor; inhibits sodium and calcium influx into axonal and oligodendrocytes cells and protects neurons and myelin sheath from damage	Vergo et al. (2011)
Epigallocatechin-3-gallate	II	Inhibits brain inflammation, neuronal injury, T cell proliferation, and TNF- α secretion in encephalitis	Spagnuolo et al. (2018)
Cannabinoids	II	Cannabis receptor agonist; regulates the activation of cannabis receptors, resulting in a significant reduction of inflammatory cytokines and promoting the induction of anti-inflammatory cytokines	Al-Ghezi et al. (2019)
Erythropoietin	II	Reduces the secretion of pro-inflammatory factors, maintains the integrity of the BBB, and increases the number of brain-derived neurotrophic factor positive cells and oligodendrocytes	Moransard et al. (2017); Gyetvai et al. (2018)
Flupirtine	II	Activates inward rectifier potassium channels, plays a neuroprotective role and up-regulates Bcl-2 to increase neuronal survival	Shirani et al. (2016)
Lamotrigine	II	Pressure-sensitive sodium channel antagonist; exerts neuroprotective effect by inhibiting intracellular calcium accumulation	Yang et al. (2015)
Riluzole	II	Inhibits the release of glutamate at the ends of nerves and reduces axonal injury	Chataway et al. (2020)
Fluoxetine	II	Inhibits the function of the Rho protein family, promotes myelin repair, and increases the level of anti-inflammatory factor IL-10 in serum	Milo (2015)
Oxcarbazepine	II	A neuroprotective agent; inhibits microglial activity and neuronal sodium load	Cunniffe et al. (2021)

CD, cluster of differentiation; Th, helper T cells; MHC, major histocompatibility complex; CTLA-4, cytotoxic T cell antigen-4; LINGO-1, leucine-rich repeat and immunoglobulin domain-containing protein 1; TNF, tumor necrosis factor; BBB, blood-brain barrier; Rho, IL, interleukin.

- Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2019; 15 (5):287-300.
- Sorensen PS, Sellebjerg F, Pulsed immune reconstitution therapy in multiple sclerosis. *TherAdv Neurol Disord*2019; 12: 1-16.
- Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Volume 389, Issue 10076, P1347-1356, April 01, 2017.*
- Comi G, Radaelli M, Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017 Apr 1;389 (10076):1347-1356.
- Saposnik G, Montalban X, Selchen D, et al. Therapeutic inertia in multiple sclerosis care: a study of canadianneurologists. *Front Neurol* 2018;9:781.
- Saposnik G, Montalban X. Therapeutic inertia in the new landscape of multiple sclerosis care. *Front Neurol*2018;9:174.
- Wakeford C, Ye X, Pike J, et al. Changing disease modifying therapy switching dynamics for relap-sing-remitting multiple sclerosis patients” - ECTRIMS Online Library. 2017; 200339; P684.
- Real-life impact of early interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. M. Trojano, F. Pellegrini, D. Paolicelli, A. Fuiani et al. *AnnNeurol.* 2009 Oct;66(4):513-20.