

I farmaci che modificano il decorso della Sclerosi Multipla



I.R.C.C.S. Ospedale
San Raffaele
Gruppo San Donato

Qual è il trattamento per la sclerosi multipla?

L'attuale strategia per la gestione della Sclerosi Multipla (SM) è caratterizzata da un **trattamento multidisciplinare ed integrato**, che si basa sulla terapia delle ricadute, per la gestione della fase acuta della malattia, sull'utilizzo di farmaci modificanti il decorso della malattia (DMTs), utili per prevenire la comparsa di attività clinica e neuroradiologica di malattia, e sull'implementazione di riabilitazione, terapie sintomatiche, supporto psicologico e cambiamenti dello stile di vita.

Cosa sono i farmaci modificanti il decorso della malattia (DMTs)?

I DMTs sono farmaci che agiscono tenendo sotto controllo il **sistema immunitario**, mediante meccanismi di immunosoppressione o di immunomodulazione, e sono quindi in grado di ridurre la frequenza delle ricadute e la formazione di nuove lesioni alla risonanza magnetica (RM), con un variabile impatto sulla progressione della malattia.

Quali sono i farmaci modificanti il decorso della malattia (DMTs)?

Il primo farmaco DMT a essere approvato è stato l'**interferone beta 1-b**, sviluppato nel 1993.

Prima di allora, il trattamento della SM si basava sull'utilizzo di farmaci immunosoppressori non specifici, quali azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexate, immunoglobuline e corticosteroidi. I corticosteroidi sono ancora utilizzati in acuto per il trattamento delle recidive, mentre gli altri farmaci sono utilizzati sempre più raramente grazie all'avvento dei DMTs, che similmente ai farmaci immunosoppressori sono in grado di ridurre la neuroinfiammazione mediante meccanismi di azione specifici e peculiari. Per la loro prevalente attività antinfiammatoria vi sono numerosi DMTs approvati per le forme recidivanti remittenti di SM (SMRR).

Per le forme secondariamente progressive con attività di malattia è stato approvato **Siponimod**, mentre per le forme primariamente progressive con attività di malattia è stato approvato **Ocrelizumab**. Con attività di malattia si intende la presenza di ricadute cliniche valutate almeno annualmente oppure attività alla RM, definita come la presenza di lesioni captanti mezzo di contrasto e/o la comparsa di nuove lesioni e/o l'incremento dimensionale di lesioni già presenti.

La terapia con DMTs dovrebbe essere iniziata quanto prima possibile dopo la diagnosi, per prevenire lo sviluppo di eventuale ulteriore attività di malattia e l'accumulo di disturbi clinici irreversibili nel tempo.

La disponibilità di numerosi farmaci con vari profili di sicurezza ed efficacia consente la scelta del farmaco DMT più appropriato per ciascun paziente in relazione a fenotipo di malattia, decorso, risposta e tollerabilità, nonché considerando anche fattori personali di preferenza ed abitudini di vita del singolo paziente.

Interferone (IFN)

L'esatto meccanismo di azione degli IFN-beta nella SM è ancora sconosciuto, si sa tuttavia che possiedono un effetto immunomodulatorio che agisce a più livelli.



Vi sono diverse formulazioni ad oggi approvate, disponibili sia per la somministrazione sottocutanea che per quella intramuscolare: **Betaferon** (iniettato sottocutaneo a giorni alterni), **Avonex** (somministrato intramuscolo una volta a settimana), **Rebif** (sottocutaneo, somministrato tre giorni a settimana, disponibile a dosaggio ridotto per pazienti che non tollerano il dosaggio più elevato), **Plegridy** (che può essere somministrato sottocute o intramuscolo ogni 2 settimane).

Effetti collaterali dell'Interferone

Gli effetti collaterali più comuni sono reazioni legate all'iniezione che nella maggior parte dei casi si limitano a un lieve dolore e rossore locale, molto raramente si può avere formazione di ascessi nel sito di iniezione. Altri effetti avversi possono essere sintomi simil influenzali, che possono essere controllati grazie all'utilizzo di farmaci antipiretici ed antiinfiammatori, riduzione della conta dei globuli bianchi e dei linfociti, incremento degli indici di funzionalità epatica, più raramente disturbi a carico della tiroide e alterazioni del tono dell'umore.

Dimetilfumarato (DMF), (nome commerciale di Tecfidera)

DMF è un farmaco orale approvato per la SM-RR il cui meccanismo d'azione si basa su una immunomodulazione dei linfociti autoreattivi che attaccano il sistema nervoso centrale (SNC) e su uno shift della risposta immune da un fenotipo pro-infiammatorio ad uno antinfiammatorio. Inoltre, DMF potrebbe avere anche un effetto di riduzione dell'attivazione delle cellule dell'immunità innata e di differenziazione di alcune cellule di supporto nel SNC verso un fenotipo antinfiammatorio.

Quali sono i principali effetti collaterali?

Gli effetti collaterali più frequentemente associati a DMF sono costituiti da riduzione della conta dei globuli bianchi e linfociti, lieve incremento della probabilità di contrarre infezioni, alterazione degli indici di funzionalità epatica, flushing cutaneo (arrossamento e sensazione di calore) e disturbi gastrointestinali, per cui si consiglia di assumere il farmaco sempre a stomaco pieno.

Teriflunomide (nome commerciale di Aubagio)

Teriflunomide è un farmaco orale immunosoppressore che riduce la proliferazione di linfociti B e T attivati senza causarne la morte.

Quali sono i principali effetti collaterali?

Tra gli effetti collaterali vi possono essere sintomi simil influenzali, lieve aumento di frequenza delle infezioni delle vie respiratorie superiori e delle vie urinarie, diarrea, nausea, assottigliamento dei capelli e delle unghie, incremento dei valori di pressione arteriosa.

Glatiramer acetato (nome commerciale di Copaxone)

Si tratta di un mix di piccole proteine che presentano attività immunomodulatoria. Tale attività si ritiene sia dovuta ad una inibizione dell'attivazione di linfociti T contro antigeni della mielina. È stato approvato per la RRMS nel 1996 e per la sindrome clinicamente isolata (CIS) nel 2009. Recentemente è stato approvato lo schema terapeutico che prevede l'iniezione del farmaco sottocute tre volte a settimana.

Quali sono i principali effetti collaterali?

Tra gli effetti avversi, può dare delle lievi reazioni nel sito di iniezione, più raramente cefalea e sensazione di peso retrosternale a seguito della somministrazione. Anche in questo caso, è importante controllare periodicamente la conta di globuli bianchi e linfociti e gli indici di funzionalità epatica.

Fingolimod, Ozanimod, Ponesimod e Siponimod

Fingolimod (nome commerciale: Gilenya) è stato il primo farmaco orale approvato per la SM e fa parte della classe farmacologica dei modulatori per il recettore della sfingosina 1 fosfato (S1PR), meccanismo d'azione condiviso dai più recentemente introdotti **siponimod, ozanimod e ponesimod**.

Quali sono i principali effetti collaterali?

L'inibizione di tale recettore causa un sequestro dei linfociti autoreattivi all'interno dei linfonodi, riducendone la circolazione e conseguentemente l'ingresso nel SNC. Tale recettore è presente anche nelle cellule cardiache, per cui cross reazioni con tali recettori cardiaci possono causare, alla prima somministrazione di farmaco, un rallentamento della frequenza cardiaca ed una transitoria riduzione della velocità di conduzione degli impulsi elettrici nel cuore. Altri eventi avversi sono rappresentati dall'aumento di suscettibilità ad infezioni, soprattutto virali ed in particolare riattivazioni erpetiche, riduzione della conta dei globuli bianchi e dei linfociti, incremento degli indici di funzionalità epatica, edema della macula, che è la porzione della retina deputata alla visione dettagliata.

Ozanimod (nome commerciale: Zeposia) condivide con fingolimod il meccanismo di azione, ma avendo un legame più specifico per i recettori presenti nel SNC presenta **effetti avversi** cardiovascolari con una frequenza molto minore rispetto a fingolimod, pur presentando una simile efficacia. Altri effetti avversi possibili sono un maggior rischio di infezione delle vie urinarie e delle vie respiratorie, alterazioni degli enzimi epatici, aumento della pressione sanguigna ed ipotensione ortostatica.

Ponesimod (nome commerciale: Ponvory) presenta una specificità di azione ancora maggiore rispetto agli altri farmaci della classe dei modulatori per il recettore S1PR. Tra gli effetti collaterali più frequentemente riportati vi sono nasofaringite, incremento dei livelli degli enzimi epatici ed infezione delle vie respiratorie superiori.

Siponimod (nome commerciale: Mayzent) è stato approvato a Gennaio 2020 per le forme secondariamente progressive di SM con attività di malattia, rappresentata sia da ricadute cliniche che da nuove lesioni o lesioni captanti il mezzo di contrasto alla RM. Si è ipotizzato che la sua efficacia nelle forme progressive di malattia sia dovuta alla capacità di penetrare nel SNC, dove modulerebbe l'azione di alcune cellule di supporto (oligodendrociti ed astrociti), contribuendo a ridurre i meccanismi di progressione di malattia. Prima di iniziare il trattamento con questo farmaco è necessario effettuare un test genetico per la genotipizzazione di CYP2C9, un enzima del fegato responsabile della metabolizzazione di questo farmaco, per capire se il paziente può assumere il farmaco in sicurezza.

Quali sono i principali effetti collaterali?

Effetti collaterali correlati alla terapia con siponimod sono cefalea, vertigini, abbassamento della frequenza cardiaca, maggior rischio di infezioni delle vie aeree superiori.

Ocrelizumab, ofatumumab e rituximab

Sono anticorpi monoclonali anti-CD20. Il CD20 è una proteina espressa sulla membrana delle cellule B, che sono i precursori delle cellule che danno luogo alla produzione di anticorpi. Questi farmaci sono degli **immunosoppressori selettivi**, che agiscono distruggendo in maniera selettiva esclusivamente i linfociti B, che esprimono il CD20 sulla loro membrana cellulare.

Questi tre farmaci sono in grado di ridurre il **numero dei linfociti B maturi**, che rivestono un ruolo importante nell'alimentare l'infiammazione tipica dei pazienti con SM.

Ocrelizumab (nome commerciale: Ocrevus) è l'unico farmaco approvato per la SM primariamente progressiva (PP) con attività di malattia, ma è anche utilizzato per la SM recidivante. Viene somministrato per via endovenosa ogni sei mesi.

Alla stessa classe farmacologica appartengono anche **rituximab** (nome commerciale: Mabthera, non approvato dalle autorità regolatorie italiane ed europee per la SM, ma utilizzato off label) ed **ofatumumab** (nome commerciale: Kesimpta), recentemente approvato in Italia per le forme di SM recidivanti ad elevata attività di malattia.

Ofatumumab viene somministrato per via sottocutanea con una dose di carico iniziale e successivamente con somministrazioni mensili, che possono essere effettuate al domicilio.

Quali sono i principali effetti collaterali?

I farmaci anti CD-20 sono generalmente ben tollerati, con effetti avversi più frequenti rappresentati da reazioni infusionali o nel sito di inoculo (rossore, prurito), incremento del rischio di infezioni, riduzione della conta di globuli bianchi, linfociti e neutrofili, incremento degli indici di funzionalità epatica, riduzione della risposta alle vaccinazioni.

Natalizumab (nome commerciale: Tysabri)

Natalizumab è un anticorpo monoclonale che si lega all'integrina $\alpha 4$, proteina importante per la migrazione dei linfociti dal torrente ematico al SNC, bloccando così i linfociti all'interno del sangue e limitandone l'ingresso all'interno del SNC.

Questo farmaco viene somministrato per via endovenosa ogni 4-6 settimane. Recentemente, è stata approvata anche la formulazione per somministrazione sottocutanea del farmaco, in paziente in terapia da almeno 12 mesi con natalizumab endovenoso. Trial clinici randomizzati nonché studi di real-life hanno dimostrato come natalizumab sia estremamente efficace nel controllare l'attività infiammatoria associata alla SM.

Quali sono i principali effetti collaterali?

L'effetto avverso più severo di natalizumab è la **leucoencefalopatia multifocale progressiva** (PML), che è una grave infezione opportunistica del cervello causata dal virus di John Cunningham (JCV), che può svilupparsi nei pazienti con SM che si presentano positivi per gli anticorpi anti JCV.

Per ridurre al minimo tale eventualità, esiste un sistema di stratificazione del rischio che consiste nel periodico controllo del titolo degli anticorpi anti JCV, nel monitoraggio neuroradiologico frequente mediante l'esecuzione di RM encefalo seriate ogni 3-4 mesi dopo i primi due anni di trattamento nelle persone con positività degli anticorpi anti JCV, e nella dilatazione dei tempi tra un'infusione e la successiva di natalizumab. Il farmaco è generalmente ben tollerato, si possono verificare delle reazioni al momento dell'infusione o vi possono essere alcune lievi alterazioni di alcuni parametri ematochimici, come incremento del valore dei globuli bianchi e dei linfociti ed aumento degli indici di funzionalità epatica, o cefalea durante o subito dopo l'infusione.

Alemtuzumab (nome commerciale: Lemtrada)

Alemtuzumab è un anticorpo monoclonale anti-CD52 indicato per il trattamento della SMRR con elevata attività di malattia. È generalmente somministrato per via endovenosa in due cicli, il primo, della durata di cinque giorni, il secondo della durata di tre giorni, a distanza di 12 mesi l'uno dall'altro. Agisce legando CD-52, che è espresso sui linfociti T e B, riducendone il numero, senza colpire le cellule dell'immunità innata.

Si ipotizza tuttavia che gli effetti benefici del farmaco non derivino dalla sola riduzione dei linfociti, ma anche dalla successiva ripopolazione con subset linfocitari diversi da quelli presenti prima dell'infusione del farmaco, generalmente con proprietà maggiormente antiinfiammatorie.

Quali sono i principali effetti collaterali?

Gli effetti avversi più comuni sono caratterizzati da reazioni infusionali, aumentata incidenza di infezioni, ed effetti avversi di natura autoimmune, più frequentemente disordini tiroidei e più raramente patologie a livello renale o una riduzione del numero di piastrine. Per tale ragione, i pazienti sottoposti a terapia con alemtuzumab devono svolgere uno stretto monitoraggio degli esami ematochimici fino ai 48 mesi successivi all'ultima infusione.

Cladribina (nome commerciale: Mavenclad)

Cladribina è un profarmaco somministrato per via orale, cioè un farmaco che viene attivato dall'organismo dopo l'assunzione. Si tratta di un farmaco immunosoppressore che causa una riduzione dei linfociti T e B circolanti. Il midollo osseo viene quindi stimolato a produrre nuovi linfociti, che tendono a non essere più autoreattivi. Viene somministrata in quattro cicli della durata di cinque giorni: i primi due a distanza di un mese l'uno dall'altro, e i secondi due, anch'essi a distanza di un mese l'uno dall'altro, ad un anno di distanza.

Quali sono i principali effetti collaterali?

Tra gli eventi avversi più comuni vi è la riduzione della conta linfocitaria, in particolare nelle prime settimane dopo ciascun ciclo di trattamento, l'aumento del rischio di contrarre infezioni, cefalea e rash cutaneo.

Trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (aHSCT)

In casi di malattia con forte attività infiammatoria, resistente a trattamento con DMTs ad alta efficacia, vi è un'ulteriore arma a disposizione del neurologo: il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche (aHSCT) che permette l'ablazione del sistema immunitario seguita dalla sua ricostituzione con un ripristino della tolleranza immunologica. Sviluppato e largamente impiegato per il trattamento di patologie ematologiche maligne è stato, in seguito, impiegato con successo anche per il trattamento di diverse patologie autoimmuni, tra cui la SM rappresenta la principale indicazione in ambito neurologico.

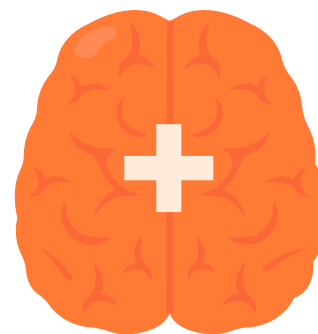
Inizialmente utilizzato con scarso successo per forme progressive di malattia, aHSCT si è mostrato successivamente particolarmente efficace in pazienti giovani con SMRR ad alta attività e con una durata di malattia breve: nell'80% di questi pazienti aHSCT è in grado di sopprimere completamente l'attività di malattia per 4-5 anni.

Quali sono i principali effetti collaterali?

Rimane comunque una procedura non priva di importanti rischi ed effetti collaterali. Tuttavia con il miglioramento dei protocolli, il crescente expertise dei centri trapianto e la miglior selezione dei pazienti, la mortalità legata alla procedura è scesa dal 3.6% riportato in studi precedenti al 2005 allo 0.3% riportato da studi pubblicati nel periodo 2013 - 2018.

Riabilitazione, terapie sintomatiche, supporto psicologico, stile di vita

La SM è una malattia cronica, che si giova non solo di terapia atta a prevenire la comparsa di nuovi sintomi, ma anche di tutta una serie di interventi che possono migliorare la qualità di vita dei pazienti.



Come avviene la riabilitazione?

La riabilitazione fisica e cognitiva in pazienti con SM riveste un ruolo fondamentale nel migliorare la qualità di vita e si basa sullo sfruttare quanto più possibile tutti i meccanismi di compenso e di plasticità neuronale presenti, anche se in quantità minore all'aumentare dell'età, in ognuno di noi. Grazie a una collaborazione tra neurologi, infermieri, fisioterapisti, logopedisti e neuropsicologi, un buon programma di riabilitazione permette la **riduzione della disabilità e migliora l'indipendenza** e in generale il benessere psicofisico dei pazienti con SM.

In alcuni centri, come nel nostro, sono disponibili reparti che offrono periodi di riabilitazione intensiva, ma è anche importante lo svolgimento di riabilitazione ambulatoriale e al domicilio del paziente.

Come funziona la terapia farmacologica sintomatica?

Sono disponibili numerosi farmaci che possono aiutare a combattere alcuni dei più frequenti sintomi associati alla SM. Per sintomi quali spasticità e rigidità è possibile un supporto farmacologico a base di miorilassanti (Diazepam o Baclofene), farmaci appartenenti alla classe degli antiepilettici come Gabapentin e Clonazepam oppure cannabinoidi. In certi casi, in particolare quando la spasticità è localizzata in gruppi muscolari isolati, può essere valutato dal neurologo un intervento con iniezione di tossina botulinica.

Per il dolore cronico, oltre a alcuni farmaci appartenenti alla classe degli antiepilettici, sono utilizzabili Duloxetina o Amilriptilina; per il miglioramento della marcia viene frequentemente utilizzata 4-aminopridina. Per la fatica, infine, sono utilizzati farmaci quali Modafinil, Armodafinil, Amantadina, Fluoxetina. Numerosi altri farmaci sono disponibili per combattere altri sintomi associati alla SM, quali la disfunzione erettile, disturbi urinari, disturbi parossistici (es: nevralgia del trigemino), disturbi gastrointestinali.

In che modo influisce lo stile di vita?

Un corretto stile di vita ha un grande impatto su numerose patologie, tra cui la SM.

La **cessazione dell'abitudine al fumo** è di primaria importanza in pazienti con SM poiché il fumo è stato dimostrato essere in grado di promuovere la progressione della malattia e di favorire meccanismi neurodegenerativi.

L'**esercizio fisico** è di vitale importanza nel ridurre l'**auto-infiammazione**, permette inoltre di mantenere più a lungo una buona autonomia funzionale, ha un ottimo impatto sul tono dell'umore e mantiene attivi i fenomeni di neuroplasticità.

Anche una **dieta sana e bilanciata** è fondamentale per combattere l'autoinfiammazione e l'obesità, che determina un peggioramento della qualità della vita sia da un punto di vista motorio-funzionale, sia aumentando i livelli di infiammazione globale dell'organismo.