



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI ANTICORPI
MONOCLONALI ANTI-CD20 DOPO TERAPIA CON
MODULATORI DEI RECETTORI S1P IN PAZIENTI CON
SMRR. ESPERIENZA DEL CENTRO SCLEROSI
MULTIPLA DI ANCONA.**

**EFFICACY AND SAFETY OF ANTI-CD20
MONOCLONAL ANTIBODIES AFTER S1P RECEPTOR
MODULATOR THERAPY IN PATIENTS WITH RRMS.
EXPERIENCE OF THE MULTIPLE SCLEROSIS CENTER
OF ANCONA.**

Relatore: Chiar.mo
Prof. Marco Bartolini

Tesi di Laurea di:
Marta Rondoni

Correlatrice: Chiar.ma
Dott.ssa Raffaella Cerqua

Anno Accademico 2025/2026

Sommario

1. Sclerosi multipla.....	3
1.1 Epidemiologia.....	3
1.2 Eziologia.....	5
1.3 Immunopatogenesi.....	6
1.4 Fisiopatologia	8
1.5 Fenotipi clinici.....	11
1.6 Manifestazione clinica	14
1.7 Valutazione quantitativa della disabilità: la scala EDSS	15
1.8 Diagnosi.....	17
1.9 Terapia	21
1.8.1 Terapia della fase acuta.....	21
1.8.2 Terapie modificanti la malattia (DMT).....	21
1.8.3 Gestione della sintomatologia cronica	24
2. Modulatore dei recettori della sfingosina 1-fosfato	25
2.1 Fingolimod.....	29
3. Anticorpi monoclonali anti-CD20.....	33
3.1 Ocrelizumab.....	36
3.2 Ofatumumab	39
4. Obiettivo dello studio	46
5. Materiali e metodi.....	47
5.1 Disegno dello studio	47
5.2 Criteri di eleggibilità.....	47
5.3 Outcome clinici, neuroradiologici e di sicurezza	48
5.4 Analisi statistica	49
6. Risultati.....	50
6.1 Analisi descrittiva della popolazione di studio	50
6.2 Valutazione dell'efficacia dello switch terapeutico	52
6.3 Analisi comparativa: Ocrelizumab versus Ofatumumab.....	54
7. Discussione.....	56
8. Limiti dello studio	58

9. Conclusione	60
10. Bibliografia e sitografia	61

1. Sclerosi multipla

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia cronica su base autoimmune che colpisce il Sistema Nervoso Centrale scatenando un processo di neuroinfiammazione, con conseguente demielinizzazione e danno assonale [1].

1.1 Epidemiologia

Rappresenta la principale causa di disabilità neurologica non traumatica nei giovani adulti. La sua distribuzione non è uniforme a livello globale, presentando variazioni significative in base alla latitudine, all'etnia e ai fattori ambientali. A livello mondiale, si stima che circa 2,9 milioni di persone convivano con tale patologia. I dati più recenti indicano una tendenza in costante crescita: ogni 5 minuti viene formulata una nuova diagnosi nel mondo [2]. Sebbene storicamente sia stata osservata una maggiore prevalenza nelle regioni più lontane dall'equatore (il cosiddetto "gradiente latitudinale"), studi recenti evidenziano come tale divario si stia attenuando, probabilmente per via della globalizzazione dei fattori di rischio ambientali e di un miglioramento delle capacità diagnostiche in aree precedentemente sottostimate [3][4].

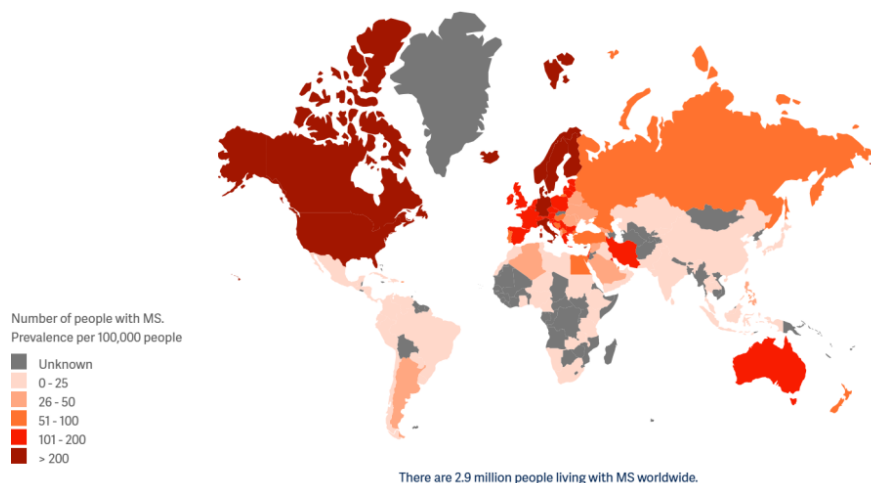


Figura 1. Mappatura globale della SM [2].

L'Italia è classificata come un'area ad alto rischio: secondo i dati del Barometro AISM 2025, nel territorio nazionale si contano circa 144.000 persone affette dalla patologia,

con un'incidenza di circa 3.600 nuovi casi ogni anno ed una prevalenza di circa 233 casi per 100.000 abitanti. Un dato di particolare rilievo epidemiologico è rappresentato dalla Sardegna, che registra tassi di prevalenza tra i più alti al mondo (stima di circa 430 casi per 100.000 abitanti), suggerendo una complessa interazione tra predisposizione genetica isolata e fattori ambientali specifici [5].

REGIONE	Popolazione residente al 1° gennaio 2025 (fonte ISTAT)*	Prevalenza della SM (numero totale di casi) stimata al 1 gennaio 2025	Incidenza della SM (numero nuovi casi) stimata nel 2025
Piemonte	4.255.279	10.140	260
Valle D'Aosta	122.714	290	10
Liguria	1.509.908	3.600	90
Lombardia	10.035.481	23.560	610
Trentino	1.086.095	2.530	70
Veneto	4.851.851	11.450	290
Friuli	1.194.095	2.820	70
Emilia Romagna	4.465.678	10.430	270
Marche	1.481.252	3.550	90
Toscana	3.660.834	8.700	220
Umbria	851.954	2.060	50
Lazio	5.710.272	13.660	340
Campania	5.575.025	13.420	330
Abruzzo	1.268.430	3.030	80
Molise	287.966	700	20
Puglia	3.874.166	9.330	230
Basilicata	529.897	1.310	30
Calabria	1.832.147	4.460	110
Sicilia	4.779.371	11.550	290
Sardegna	1.561.339	7.160	190
Totale	58.934.177	143.750	3.650

Figura 2. Indicatori epidemiologici della SM nella popolazione italiana nel 2025 [5].

La patologia esordisce prevalentemente tra i 20 e i 40 anni con un picco di incidenza tra i 30 e i 34 anni; tuttavia, nuove diagnosi possono verificarsi in un arco temporale molto esteso, che spazia dai 10 fino ai 60 anni. La distribuzione della patologia segue un modello di crescita costante tra i 10 e i 34 anni, per poi decrescere gradualmente e stabilizzarsi dopo i 60 anni. Questo andamento risulta sovrapponibile in entrambi i sessi, confermando una dinamica di insorgenza simile per uomini e donne nonostante la differente suscettibilità epidemiologica [1]. Esiste infatti una marcata sproporzione di genere: il rapporto donna-uomo è attualmente di circa 3:1. Tale divergenza è aumentata

negli ultimi decenni, portando la ricerca ad indagare il ruolo degli ormoni sessuali e dei cambiamenti negli stili di vita femminili come potenziali cofattori [5][6].

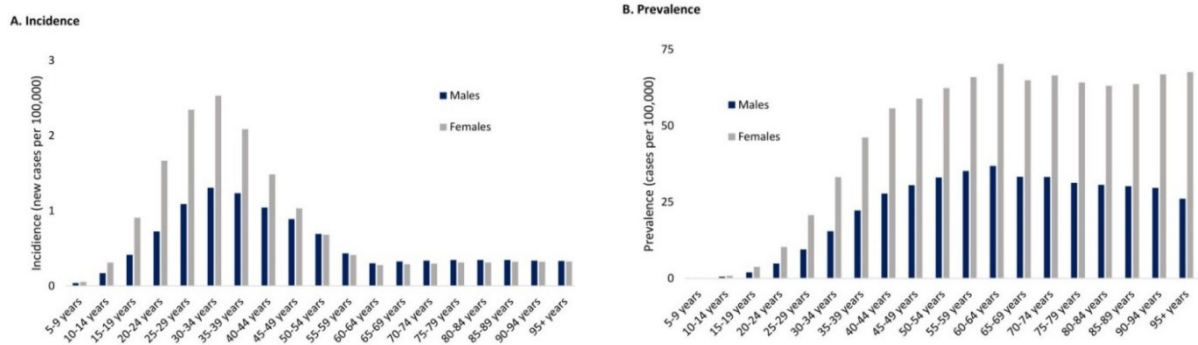


Figura 3. Distribuzione dell'incidenza e della prevalenza di SM in base alle fasce d'età e al sesso [1].

1.2 Eziologia

Nonostante l'eziologia di questa patologia sia ancora da chiarire, la sua patogenesi è indubbiamente multifattoriale e coinvolge complesse interazioni tra predisposizione genetica e influenze ambientali.

La sua base genetica è di tipo poligenico e non mendeliano. Sebbene il locus HLA-DRB1*1501 rimanga il principale determinante di rischio, studi di associazione a livello genomico (GWAS) hanno identificato oltre 233 varianti genetiche (loci non-HLA) associate alla suscettibilità, la maggior parte delle quali coinvolte nella regolazione del sistema immunitario adattativo (cellule T e B).

L'esposizione ambientale favorisce invece la manifestazione del fenotipo clinico in individui predisposti. Tra i fattori determinanti spiccano:

- Infezioni virali: il virus di Epstein-Barr (EBV) è oggi considerato un trigger rilevante, agendo potenzialmente attraverso meccanismi di mimetismo molecolare e attivazione di cellule B autoreattive.
- Ipoitaminosi D: la carenza di vitamina D, spesso correlata al gradiente latitudinale e alla ridotta esposizione ai raggi UV, compromette la modulazione immunitaria e la permeabilità della barriera emato-encefalica (BEE).

- Stile di vita: il fumo di tabacco e l'obesità infantile non solo aumentano il rischio di esordio, ma promuovono uno stato pro-infiammatorio cronico che accelera la neurodegenerazione.
- Asse intestino-cervello: alterazioni del microbiota intestinale caratterizzate da una riduzione di batteri produttori di acidi grassi a catena corta contribuiscono alla disregolazione della tolleranza immunitaria, influenzando la gravità della malattia [7].

1.3 Immunopatogenesi

Il modello patogenetico, supportato dalle evidenze fornite dal modello sperimentale dell'encefalomielite autoimmune (EAE), identifica nei linfociti T CD4+ autoreattivi i principali driver dell'esordio della malattia [7].

Nonostante sia accertato che l'attivazione di tali linfociti preceda l'ingresso nel Sistema Nervoso Centrale (SNC), la localizzazione esatta e i trigger di tale processo sono oggetto di due principali teorie interpretative:

- Ipotesi "*Outside-In*" (dall'esterno verso l'interno): secondo questo modello, la sensibilizzazione linfocitaria avviene in tessuti periferici esposti all'ambiente (pelle, polmoni, intestino). Fattori di rischio come il fumo, l'inquinamento atmosferico o la disbiosi del microbiota intestinale creano un microambiente pro-infiammatorio che favorisce il mimetismo molecolare. In questo scenario, i linfociti attivati contro antigeni esterni riconoscono per errore proteine strutturali del SNC, scatenando una reazione crociata autoimmune.
- Ipotesi "*Inside-Out*" (dall'interno verso l'esterno): questa teoria suggerisce come l'evento primario avvenga nel SNC, scatenato da stress cellulare o infezioni virali citopatiche. Gli autoantigeni cerebrali verrebbero successivamente esportati tramite il drenaggio linfatico verso i linfonodi cervicali, dove ha luogo la presentazione antigenica e la conseguente attivazione dei linfociti autoreattivi. Una volta sensibilizzati, questi cloni migrano nel compartimento sistemico per poi rientrare nel SNC, alimentando una risposta autoimmune cronica [8] [9].

Sebbene il paradigma classico si focalizzasse sulle cellule Th1 produttrici di IFN- γ , la ricerca recente ha evidenziato il ruolo critico dei linfociti Th17. Questi ultimi, stimolati dall'interleuchina-23 (IL-23), presentano un modello di secrezione proinfiammatoria diverso da quello delle cellule Th1, caratterizzato dalla produzione di IL-17A, IL-17F, fattore stimolante le colonie di granulociti-macrofagi (GM-CSF), IL-6, IL-21, IL-22, TNF- γ e granzima B. Inoltre, è stato dimostrato come l'IL-17 non solo faciliti la rottura della BEE, ma promuova direttamente il danno demielinizzante.

Parallelamente al ruolo dei linfociti T, la funzione delle cellule B si è rivelata essenziale e non limitata alla sola produzione di anticorpi (evidenziati clinicamente dalle bande oligoclonali nel liquor). Le cellule B agiscono infatti come potenti cellule presentanti l'antigene (APC) e formano strutture linfoidi terziarie nelle meningi, sostenendo l'infiammazione cronica locale. L'efficacia clinica delle terapie di deplezione anti-CD20 conferma che le cellule B inducono l'attivazione dei linfociti pro-infiammatori e la secrezione di citochine citotossiche.

Un elemento distintivo delle fasi progressive della malattia è il contributo delle cellule mieloidi, in particolare della microglia. Sebbene inizialmente coinvolta nella fagocitosi dei detriti mielinici, l'attivazione microgliale cronica induce stress ossidativo, rilascio di specie reattive dell'ossigeno e neurotossicità da glutammato. Tale ambiente neuroinfiammatorio perpetua il danno assonale e ostacola i processi di rimielinizzazione, rappresentando il principale driver della disabilità a lungo termine.

Infine, la patogenesi è alimentata da un fallimento dei meccanismi di tolleranza periferica. Nei pazienti affetti, i linfociti T regolatori mostrano una compromissione della funzione soppressiva, associata a una resistenza intrinseca dei linfociti effettori. Questo squilibrio tra risposte infiammatorie e meccanismi regolatori, spesso mediato da alterazioni nella via di segnalazione STAT3, impedisce la risoluzione naturale dell'infiammazione, portando al danno neurologico cronico caratteristico della patologia [7].

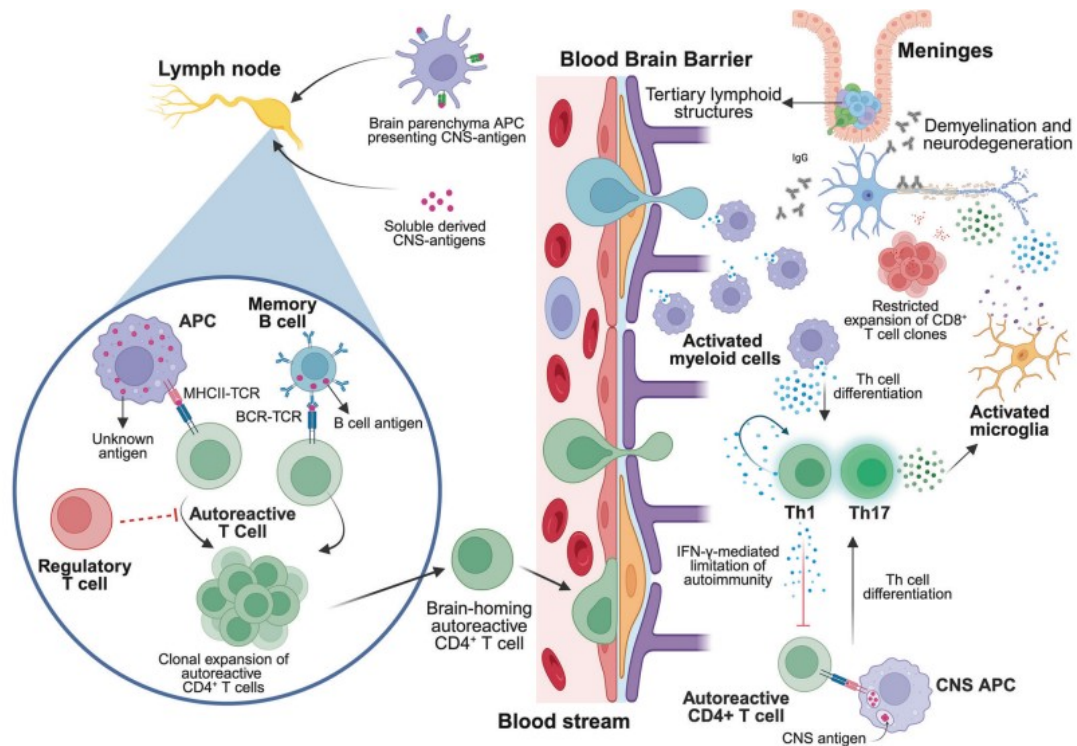


Figura 4. I linfociti T CD4+ autoreattivi vengono attivati da antigeni derivati dal SNC o per mimetismo molecolare con peptidi microbici, il tutto in un contesto di disregolazione della tolleranza. Una volta varcata la BEE, queste cellule con tropismo cerebrale vengono riattivate dalle APC locali, differenziandosi in linfociti Th1 e Th17. All'interno del SNC, la cascata infiammatoria è sostenuta dalle cellule mieloidi (le più abbondanti nelle lesioni) e dai linfociti T CD8+ a espansione clonale. Parallelamente, nelle meningi la formazione di strutture linfoidi terziarie promuove l'interazione tra cellule T e B, determinando una secrezione cronica di anticorpi. L'esito di questo processo immunitario è la demielinizzazione e il danno neuronale irreversibile [7].

1.4 Fisiopatologia

Le lesioni della sostanza bianca rappresentano il substrato patologico della malattia. Esse sono istologicamente definite da un infiltrato di cellule infiammatorie, demielinizzazione focale e una preservazione assonale variabile. Dal punto di vista clinico-radiologico, la fase acuta di queste lesioni è associata alla comparsa di sintomi neurologici e all'ipersegnale nelle sequenze RM FLAIR, con un potenziamento del mezzo di contrasto (gadolinio) che documenta l'alterazione della BEE.

La formazione di una lesione attiva segue un processo stereotipato che inizia con l'aumento della permeabilità della BEE. Questo permette il reclutamento di linfociti T e B, plasmociti e macrofagi in sede perivascolare. L'insulto infiammatorio colpisce

selettivamente gli oligodendrociti, portando alla degradazione della guaina mielinica. Sebbene gli assoni siano inizialmente risparmiati, possono verificarsi fenomeni di transezione assonale acuta. Da un punto di vista istologico, si osserva la perdita di marcatori specifici della mielina (MBP, MOG) e la presenza di macrofagi carichi di detriti mielinici fagocitati. La periferia della lesione (periplacca) mostra un'attivazione microgliale significativa, spesso caratterizzata da accumulo di ferro. Un'osservazione fondamentale degli studi anatomopatologici è l'eterogeneità della composizione dell'infiltrato infiammatorio nelle lesioni acute. Questa variabilità ha permesso di definire quattro sottotipi distinti:

- I tipi I e II sono da lesioni centrate su una venula, con un denso infiltrato infiammatorio e, nel caso del tipo II, depositi di anticorpi e di complemento.
- Il tipo III, non centrato su una venula, presenta un danno oligodendrocitario primitivo e distale su fondo infiammatorio.
- Il tipo IV, molto raro, si distingue per una degenerazione isolata degli oligodendrociti.

Le cosiddette "placche ombra" rappresentano aree di avvenuta rimielinizzazione. Istologicamente, la mielina neoformata appare più sottile e con internodi più brevi rispetto a quella originale, conferendo alla lesione un aspetto più chiaro alle colorazioni specifiche. Sebbene la rimielinizzazione sia un processo spontaneo, nell'uomo risulta spesso incompleta ed è influenzata negativamente dall'avanzamento dell'età del paziente.

Infine, quando i meccanismi di riparazione falliscono, si instaurano lesioni croniche, caratterizzate da una densa cicatrice gliale astrocitaria. Nello specifico, queste si dividono in lesioni croniche inattive e lesioni croniche attive (SEL - *Slowly Expanding Lesions*). Le lesioni croniche inattive costituiscono aree demielinizzate ipocellulari, prive di infiltrato infiammatorio attivo. Le lesioni croniche attive rappresentano il fulcro dell'infiammazione compartimentalizzata o "*smoldering disease*", che conduce a una progressiva degenerazione neuroassonale. Queste placche presentano un centro inattivo circondato da un anello di microglia attivata, responsabile della progressione di disabilità. La loro presenza è oggi considerata un marker altamente specifico e

prognostico, tanto da essere stata integrata nelle recenti revisioni dei criteri diagnostici. Un altro aspetto cruciale della neuropatologia di questa malattia è il coinvolgimento della sostanza bianca che, ai comuni esami neuroradiologici, appare integra (*Normal Appearing White Matter* - NAWM), ma la cui analisi istologica rivela come il danno neurologico non sia limitato alle placche focali, bensì interessi l'intero parenchima cerebrale. Infatti, è emerso che anche lontano dalle aree di demielinizzazione conclamata, si riscontrano infiltrati perivascolari di cellule mononucleate e un'infiltrazione diffusa di linfociti T. Tale quadro è accompagnato da un aumento della densità e dell'attivazione della microglia, fenomeni che tendono ad accentuarsi progressivamente con l'avanzare della malattia. Studi recenti hanno evidenziato alterazioni epigenetiche a carico degli oligodendrociti nella NAWM. Tali modificazioni portano a una sottoregolazione dei fattori di sopravvivenza cellulare, determinando una maggiore suscettibilità degli oligodendrociti agli insulti demielinizanti e metabolici. Dunque, queste evidenze suggeriscono che la NAWM sia sede di una patologia "sommersa" che contribuisce in modo determinante alla neurodegenerazione globale e all'atrofia cerebrale, indipendentemente dalla formazione di nuove lesioni focali. Da un punto di vista clinico, nessun tipo di lesione è specifico di uno stadio o di una forma della malattia, ma la loro proporzione relativa cambia nel tempo. Nelle fasi iniziali (sindrome clinicamente isolata, fase remittente pura) predominano le lesioni infiammatorie attive, mentre nelle forme progressive o con evoluzione più lunga le lesioni croniche attive sono in numero maggiore. Le alterazioni della sostanza bianca di aspetto normale e l'attivazione microgliale diffusa sono state osservate soprattutto nelle forme progressive. Queste osservazioni suggeriscono che i meccanismi del danno e dell'infiammazione della sostanza bianca si evolvono nel tempo, passando da un quadro infiammatorio dominato dall'immunità adattativa a uno più diffuso, con una maggiore implicazione dell'immunità innata [9].

1.5 Fenotipi clinici

La classificazione dei decorsi clinici della Sclerosi Multipla ha rappresentato per oltre un ventennio il pilastro fondamentale per la gestione terapeutica e la standardizzazione dei protocolli di ricerca. Tuttavia, la categorizzazione originale proposta nel 1996 è stata oggetto di una profonda revisione critica visto l'avanzamento delle tecniche di neuroimaging e la scoperta di nuovi biomarcatori.

Nel 2011, l'International Advisory Committee on Clinical Trials in MS, sostenuto dalla National MS Society (NMSS) e dalla European Committee for Treatment and Research in MS (ECTRIMS), ha istituito il cosiddetto "MS Phenotype Group". Questo gruppo di esperti ha avviato un'estesa analisi della letteratura e dei dati clinici emergenti con l'obiettivo di riesaminare i fenotipi della malattia alla luce delle nuove evidenze scientifiche.

Tale lavoro ha portato nel 2013 alla pubblicazione di una nuova classificazione che ha introdotto i concetti dinamici di "attività" e "progressione", consentendo il passaggio da una serie di categorie statiche a uno strumento di monitoraggio clinico proattivo.

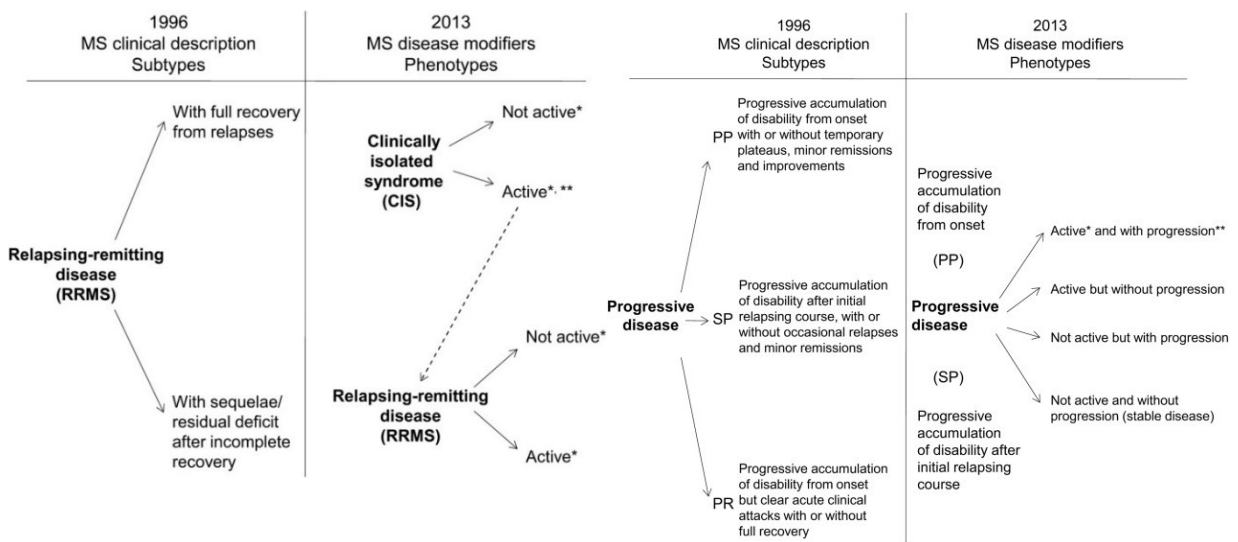


Figura 5. Classificazione dei vari fenotipi della SM: 1996 vs 2013 [10].

La Sindrome Clinicamente Isolata (CIS) è rappresentata dal primo evento neurologico monofasico. Viene definita attiva se la RM basale mostra già lesioni captanti o se si verificano nuovi eventi nel tempo; in caso contrario, è definita non attiva. La CIS è considerata il "precursore" dei fenotipi di SM conclamata.

La Forma Recidivante-Remittente (SMRR) è la forma d'esordio più comune (circa l'80%) ed è caratterizzata da episodi di disfunzione neurologica (ricadute) seguiti da periodi di stabilità (remissioni). Secondo i criteri del 2013, deve essere specificato se è attiva (sono presenti ricadute o nuove lesioni insorte nell'ultimo anno) o non attiva (non vi è evidenza di nuova attività infiammatoria).

La Forma Secondariamente Progressiva (SMSP) rappresenta l'evoluzione della forma RR generalmente dopo circa 10-15 anni dall'esordio, caratterizzata da un peggioramento graduale della disabilità. Lublin introduce quattro sottocategorie per questa fase: attiva e con progressione (ricadute/nuove lesioni con peggioramento della disabilità); attiva ma senza progressione (attività infiammatoria presente, ma disabilità stabile); non attiva ma con progressione (la cosiddetta progressione "silente" o "*smoldering*"); non attiva e senza progressione (fase di stabilità clinica).

La Forma Primariamente Progressiva (SMPP) costituisce circa il 15% dei casi d'esordio ed è caratterizzata da un accumulo di disabilità sin dalla comparsa della sintomatologia. Analogamente alla forma SP, la revisione del 2013 richiede di specificare se il paziente sia attivo (presenza di rare ricadute o lesioni all'imaging) o se sia in progressione. Se un paziente PP non mostra più progressione o attività per un lungo periodo, viene definito in fase stabile.

Tale revisione esclude la Forma Radiologicamente Isolata (RIS), che rimane un'entità pre-clinica. Essa si riferisce ad individui asintomatici con riscontro occasionale di lesioni della sostanza bianca, in assenza di altre spiegazioni patologiche. Dunque, gli esperti decisero di non includerla in quanto la RIS non è considerata una malattia manifesta e molti soggetti potrebbero non sviluppare sintomi clinici nel corso della vita [10].

D'altro canto, recenti lavori e, in particolare le evidenze emerse dallo studio "RISC", hanno dimostrato che una percentuale significativa di questi soggetti presenta un rischio elevato di conversione clinica. Tale consapevolezza ha spinto il comitato internazionale

a proporre l'integrazione della RIS all'interno della revisione dei criteri diagnostici di McDonald (2024). Secondo questo nuovo paradigma, la presenza di lesioni demielinizzanti tipiche, associata a biomarcatori di infiammazione cronica come le bande oligoclonali o le lesioni midollari, permette di formulare una diagnosi già in fase pre-sintomatica. Ciò riflette la necessità di un intervento terapeutico tempestivo, volto a preservare la riserva neurologica prima che il danno diventi clinicamente manifesto [11].

Accanto ai decorsi classici, la letteratura neurologica identifica varianti rare che si distinguono per l'esordio fulminante, la morfologia radiologica peculiare e la gravità della prognosi.

La variante di Marburg (SM Fulminante) rappresenta la forma più acuta e severa di demielinizzazione. Si manifesta con un esordio esplosivo e una progressione verso gravi deficit neurologici in poche settimane. Istologicamente si osserva una distruzione mielinica massiva associata a un'importante perdita assonale precoce, che differenzia questa forma dalla SM classica dove l'assone è inizialmente preservato [12].

La Sclerosi Concentrica di Baló è definita dalla sua caratteristica morfologia neuroradiologica, caratterizzata da lesioni a "bersaglio" o "a buccia di cipolla". Le placche presentano anelli concentrici alternati di sostanza bianca demielinizzata e aree di mielina preservata o parzialmente rimielinizzata. Si ipotizza che questa struttura sia il risultato di un adattamento metabolico cellulare in cui le aree periferiche alla lesione producono proteine protettive (HSP70) per resistere all'insulto infiammatorio [13].

Infine, la Sclerosi Multipla Tumefattiva viene così definita in quanto le lesioni demielinizzanti che la caratterizzano simulano una neoplasia cerebrale, per dimensioni e aspetto. Nella maggior parte dei casi, si tratta di una singola lesione che supera i 2 cm di diametro, che esercita un effetto massa sui ventricoli ed è circondata da edema perifocale [12].

1.6 Manifestazione clinica

La patologia si presenta con una sintomatologia ampia che riflette la natura multifocale delle lesioni del Sistema Nervoso Centrale. La gravità e la diversità dei sintomi sono influenzate dal carico lesionale, dalla localizzazione e dall'estensione del danno tissutale. È interessante notare come i sintomi non sempre corrispondano all'evidenza radiologica di placche attive, per via dell'intervento dei meccanismi di riparazione e della plasticità neurale nei processi di danno e recupero tissutale.

Le tipiche manifestazioni cliniche riscontrate includono:

- Disturbi visivi: perdita della vista (monoculare o emianopsia omonima), diplopia, sintomi correlati alla Neurite Ottica Retrobulbare (NORB) e dolore associato ai movimenti oculari.
- Sintomi vestibolari: vertigini e squilibrio dell'andatura.
- Disfunzione bulbare: si manifesta sotto forma di disartria e disfagia.
- Disturbi motori: ipostenia (emiparesi, monoparesi o paraparesi), tremori, spasticità e fatigue.
- Alterazioni sensoriali: perdita della sensibilità, parestesie, disestesie e una sensazione "a fascia" intorno al torace o all'addome.
- Sintomi genito-urinari e intestinali: variano tra incontinenza, ritenzione, urgenza minzionale, stipsi, diarrea, reflusso e disfunzione erettile.
- Deficit cognitivi: compromissione della memoria, alterazioni delle funzioni esecutive e difficoltà di concentrazione.
- Disturbi psichiatrici: depressione e ansia.
- Alterazioni del tronco encefalico: debolezza dei muscoli facciali e/o riduzione della sensibilità del volto, diplopia, oscillopsia (sensazione di scuotimento del campo visivo).

Le caratteristiche considerate atipiche includono crisi epilettiche, progressione costante dei sintomi sin dall'esordio, deficit che si sviluppano rapidamente nell'arco di pochi minuti, esordio prima dei 10 o dopo i 50 anni, rigidità o distonia sostenuta, deficit corticali (come aprassia, alessia, afasia o neglect) e demenza ad esordio precoce [14].

1.7 Valutazione quantitativa della disabilità: la scala EDSS

La scala EDSS (Expanded Disability Status Scale) rappresenta lo standard di riferimento universale per la quantificazione standardizzata del deficit neurologico ed il monitoraggio nel tempo della progressione della malattia.

Essa si articola su un punteggio numerico che spazia da 0 (esame neurologico completamente normale) a 10 (morte sopraggiunta a causa della SM), procedendo per incrementi di 0,5 punti all'aumentare della gravità del quadro clinico. La determinazione del punteggio finale si basa su un algoritmo che combina la valutazione iniziale di otto sistemi funzionali, esaminati durante una dettagliata visita neurologica:

1. Piramidale (forza motoria).
2. Cerebellare (coordinazione).
3. Tronco encefalico (funzioni craniche, deglutizione, nistagmo).
4. Sensitivo (sensibilità tattile, dolorifica e propriocettiva).
5. Intestinale e vescicale.
6. Visivo (acuità visiva e campo visivo).
7. Cerebrale o mentale (funzioni cognitive e stanchezza).
8. Altro (qualsiasi altro deficit neurologico non classificabile altrove).

All'interno della scala è possibile identificare precisi *cut-off* clinici che riflettono l'impatto della patologia sull'autonomia del paziente. Fino al punteggio di 3.5, la scala

valuta principalmente il grado di compromissione dei singoli sistemi funzionali in un paziente che conserva una piena capacità di deambulazione.

Il raggiungimento del punteggio 4.0 segna una transizione critica: indica che il paziente presenta una disabilità severa ma è ancora in grado di deambulare autonomamente e senza soste per circa 500 metri.

A partire dal punteggio 5.0, la valutazione diventa fortemente dipendente dall'autonomia motoria e dalla distanza di cammino percorribile:

- EDSS 6.0: identifica la necessità di un ausilio unilaterale costante (es. bastone, stampella) per percorrere una distanza di circa 100 metri.
- EDSS 6.5: indica il bisogno di un ausilio bilaterale per coprire una distanza di 20 metri senza fermarsi.
- EDSS 7.0: sancisce l'impossibilità di deambulare anche con ausili, costringendo il paziente all'uso della sedia a rotelle per gli spostamenti.

Nonostante il suo ruolo essenziale, la scala EDSS presenta alcuni limiti metodologici ampiamente discussi. Il principale risiede nella sua natura non lineare e nella marcata unidimensionalità dei punteggi medio-alti, dove la scala si focalizza quasi esclusivamente sulla capacità di deambulazione. Questo sbilanciamento rischia di sottostimare la progressione di altri deficit altrettanto invalidanti, quali il declino cognitivo, la compromissione motoria degli arti superiori e l'affaticamento cronico, richiedendo spesso l'affiancamento di test quantitativi complementari [14] [15].

1.8 Diagnosi

La diagnosi di Sclerosi Multipla ha subito una radicale trasformazione negli ultimi decenni, passando da un approccio prettamente clinico basato sull'osservazione di eventi neurologici separati nel tempo a un modello integrato in grado di sfruttare biomarcatori liquorali e tecniche avanzate di neuroimaging.

Il cardine della diagnosi rimane la dimostrazione della coesistenza di due elementi fondamentali: la Disseminazione Spaziale (DIS), ovvero l'evidenza di lesioni demielinizzanti in aree diverse del SNC, e la Disseminazione Temporale (DIT), cioè la dimostrazione dell'insorgenza di nuove lesioni o attività infiammatoria in momenti temporali distinti.

Secondo la revisione McDonald 2017, la DIS si ottiene con la presenza di almeno una lesione in due o più aree tipiche (periventricolare, corticale/iuxtacorticale, infratentoriale, midollare). La DIT può essere invece stabilita dalla presenza simultanea di lesioni captanti (Gd+) e non captanti il mezzo di contrasto, o dalla comparsa di nuove lesioni in scansioni successive [15].

Alla RM encefalica le placche appaiono iperintense nelle sequenze pesate in T2 e iso-intense o ipointense in T1, motivo per il quale in quest'ultimo caso sono definite "buchi neri". Le lesioni sono tipicamente di forma ovale o "a focolaio" e sono spesso orientate perpendicolarmente alla superficie ependimale, disposizione caratteristica nota come "dita di Dawson". Le lesioni attive mostrano frequentemente un potenziamento dopo somministrazione di gadolinio, che può presentarsi in forma diffusa o "ad anello" (rim enhancement). Nelle fasi avanzate si osserva un assottigliamento del corpo calloso e un'atrofia parenchimale diffusa.

Quanto alle lesioni del midollo spinale, esse presentano tipicamente localizzazione cervicale o toracica, spesso nelle regioni dorso-laterali. All'imaging si osserva rigonfiamento scarso o nullo del midollo e le lesioni appaiono focali, con margini netti e ben delineati nelle sequenze pesate in T2 [14].

Inoltre, una delle modifiche più significative apportate con i criteri del 2017 è stata la reintroduzione delle Bande Oligoclonali (BOC) nel liquido cerebrospinale.

La presenza di BOC permette di soddisfare il criterio della DIT già al momento del primo evento clinico, accelerando drasticamente la diagnosi ufficiale [15].

Nelle recenti linee guida del 2024/2025, è stata validata l'integrazione delle Catene Leggere Kappa libere (kFLC) come biomarcatore alternativo o complementare alle BOC. La determinazione delle kFLC tramite immunonefelometria offre una maggiore rapidità analitica e una sensibilità paragonabile, consolidandosi come strumento essenziale nel sospetto diagnostico precoce.

La revisione dei criteri presentata nel 2024 ha introdotto cambiamenti notevoli; in particolare, il nervo ottico (documentato tramite RM, Potenziali Evocati Visivi o OCT) è stato ufficialmente incluso tra le aree valide per soddisfare la DIS. Inoltre, come discusso precedentemente, la Sindrome Radiologicamente Isolata (RIS) viene ora integrata nel percorso diagnostico; dunque, la presenza di lesioni tipiche associate a BOC positive permette di formulare una diagnosi anche in assenza di sintomi clinici manifesti. Quanto al rischio di diagnosi errate, i nuovi criteri enfatizzano l'uso del "Segno della Vena Centrale" (*Central Vein Sign - CVS*) e delle "Lesioni dell'Anello Paramagnetico" (*Paramagnetic Rim Lesions - PRL*) per ridurlo significativamente. Nello specifico, questi segni radiologici permettono di distinguere con elevata precisione le placche di SM da lesioni di origine vascolare o da altre patologie infiammatorie come il Disturbo dello Spettro della Neuromielite Ottica (NMOSD) o la Malattia associata agli anticorpi anti-MOG (MOGAD).

L'attuale percorso diagnostico è dunque volto ad una ricerca attiva di evidenze biologiche e radiologiche di infiammazione cronica. L'integrazione del nervo ottico e dei nuovi biomarcatori riflette la comprensione della SM come una malattia globale e precoce, dove la rapidità della diagnosi è uno dei fattori prognostici più rilevanti per il successo terapeutico a lungo termine [16].

Tests	Percentage of Patients with Abnormal Test Results
Brain MRI	70% - 95%
Somatosensory evoked potentials	50%
Visual evoked responses	50% - 90%
Brainstem auditory evoked responses	20% - 55%
Cerebrospinal fluid IgG index	75%
Cerebrospinal fluid oligoclonal banding	85% - 95%

Figura 6. Test diagnostici e % di pazienti con risultati alterati [14].

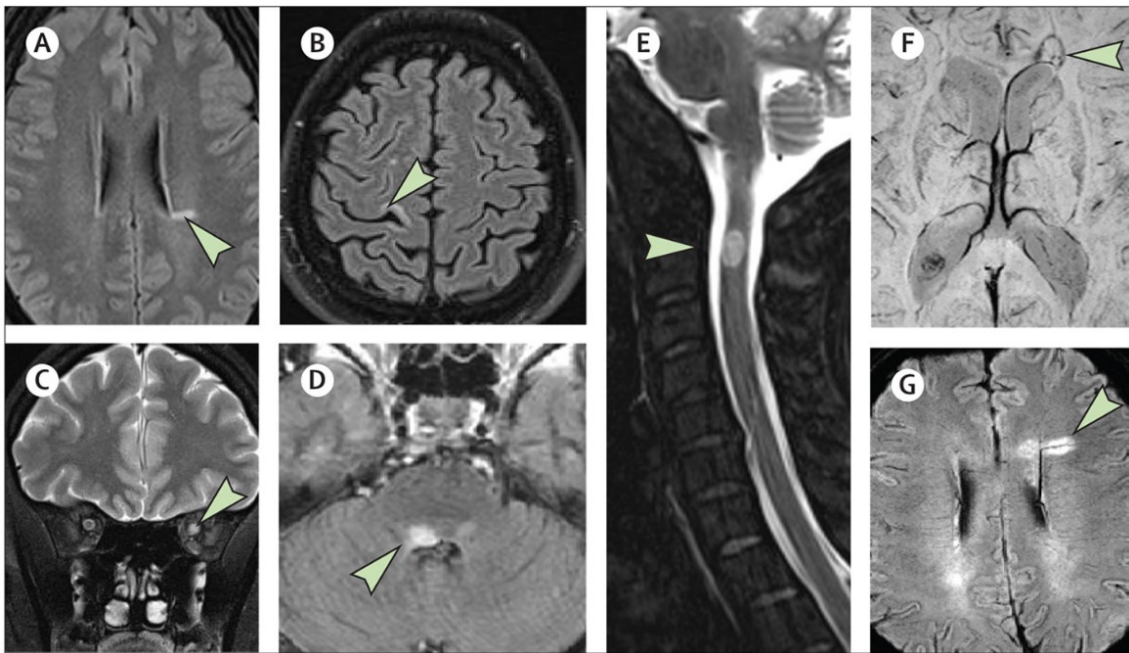


Figura 7. Localizzazioni anatomiche caratteristiche delle lesioni della SM identificate nelle immagini pesate in T2, tra cui (A) periventricolare, (B) corticale o iuxtacorticale, (C) del nervo ottico, (D) infratentoriale e (E) del midollo spinale (frece). Sono inoltre illustrate (F) la lesione dell'anello paramagnetico e (G) il segno della vena centrale (frece) [16].

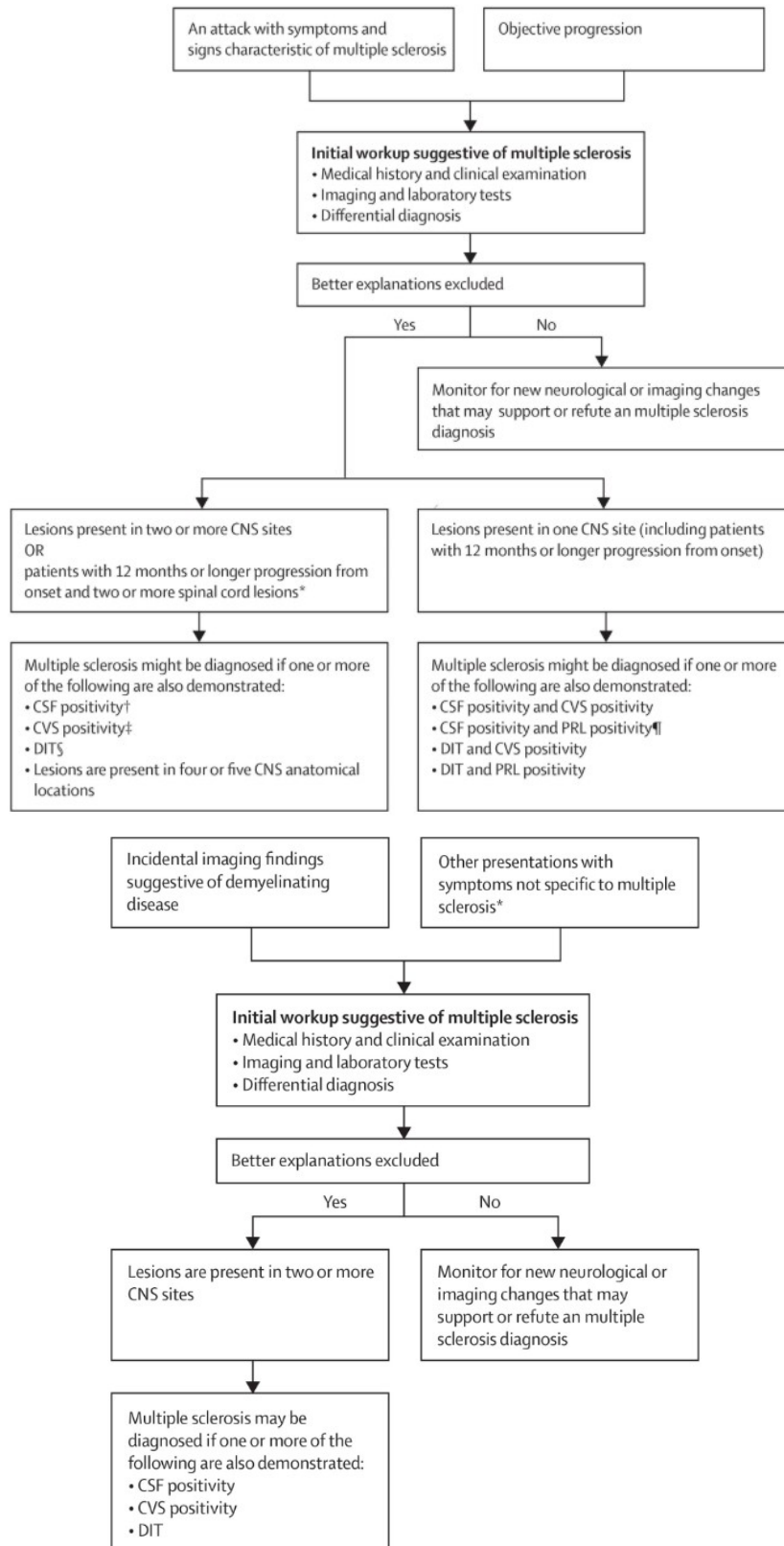


Figura 8. Sopra è illustrato l’algoritmo diagnostico per le presentazioni recidivanti e progressive; sotto è presente quello per la sindrome radiologicamente isolata e altre presentazioni non specifiche [16].

1.9 Terapia

L'approccio terapeutico ha subito una rivoluzione negli ultimi trent'anni, passando dall'uso di immunosoppressori aspecifici a terapie mirate che agiscono sui meccanismi fisiopatologici della malattia. Ad oggi, il trattamento si articola in tre direzioni: gestione della fase acuta, terapie modificanti la malattia (DMT) e gestione della sintomatologia cronica.

1.8.1 Terapia della fase acuta

Il suo obiettivo è quello di accelerare il recupero clinico, sebbene esso non influenzi la disabilità a lungo termine o la frequenza delle ricadute future.

Il protocollo standard prevede Metilprednisolone (500–1000 mg/die) per 3-5 giorni, per via endovenosa o orale (entrambe ugualmente efficaci). La plasmaferesi è invece riservata a ricadute gravi refrattarie agli steroidi, una condizione più frequente nella NMOSD o nella MOGAD.

1.8.2 Terapie modificanti la malattia (DMT)

Esse mirano a ridurre il tasso di ricadute e l'accumulo di disabilità.

Possono essere classificate come segue in base alla via di somministrazione e al profilo di efficacia/sicurezza:

- Terapie Iniettabili (efficacia moderata, alta sicurezza).

Rappresentano i farmaci storici per il trattamento della SM.

Tra questi si annoverano l'Interferone beta (1a e 1b), che agisce tramite immunomodulazione (*down-regulation* di molecole MHC, citochine anti-infiammatorie), e il Glatiramer acetato, polipeptide sintetico che mima la proteina basica della mielina (MBP), spostando la risposta immunitaria verso un profilo anti-infiammatorio. Essi hanno come principali effetti collaterali reazioni nel sito di iniezione e sintomi simil-influenzali.

- Terapie orali

Il Teriflunomide inibisce la sintesi delle pirimidine, riducendo la proliferazione di linfociti T e B. Tuttavia, è noto per il rischio di epatotossicità e teratogenicità.

I Fumarati (Dimetilfumarato e Dirossimelfumarato) attivano la via Nrf2 con effetti antiossidanti e immunomodulatori. Richiedono monitoraggio dei linfociti per il rischio, seppur raro, di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML).

Essenziali risultano anche i modulatori del recettore S1P (Fingolimod, Siponimod, Ozanimod, Ponesimod) che sequestrano i linfociti nei linfonodi, impedendone l'infiltrazione nel SNC. In particolare, Siponimod è la prima terapia approvata per la SM Secondariamente Progressiva (SMSP) attiva.

La Cladribina è invece un analogo delle purine che determina una deplezione selettiva di linfociti con cicli brevi di trattamento.

- Terapie endovenose (alta efficacia)

Queste comprendono prevalentemente anticorpi monoclonali, tra cui Natalizumab che blocca l'integrina $\alpha 4$, impedendo ai linfociti di attraversare la BEE. Risulta altamente efficace, ma richiede il monitoraggio del virus JC per il rischio di PML.

Di particolare rilievo sono anche le terapie anti-CD20 (Ocrelizumab, Ofatumumab, Ublituximab) che provocano la deplezione dei linfociti B. Nello specifico, Ocrelizumab è l'unico approvato per la forma Primariamente Progressiva (SMPP).

In forme altamente attive è impiegato Alemtuzumab, un anticorpo anti-CD52 molto potente. Tuttavia, esso comporta il rischio di sviluppare patologie autoimmuni secondarie come tiroiditi e nefropatie.

Invece, un agente citotossico ad oggi limitato dal rischio di cardiotoxicità e leucemia è il Mitoxantrone [7].

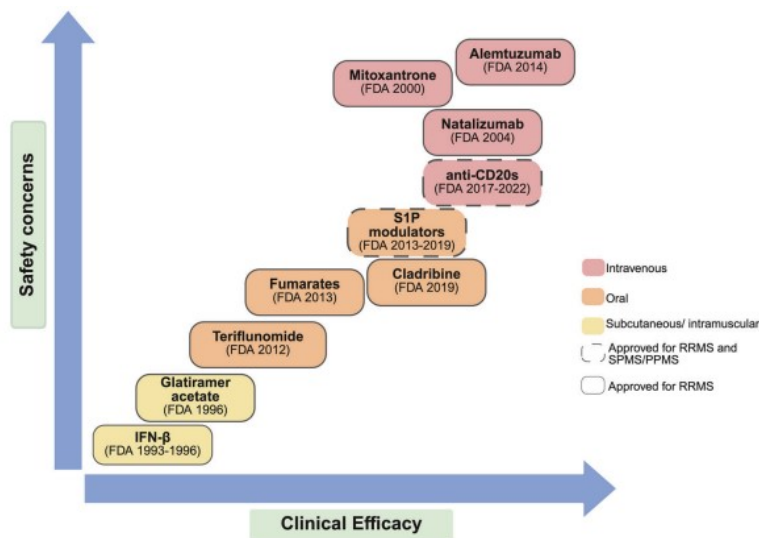


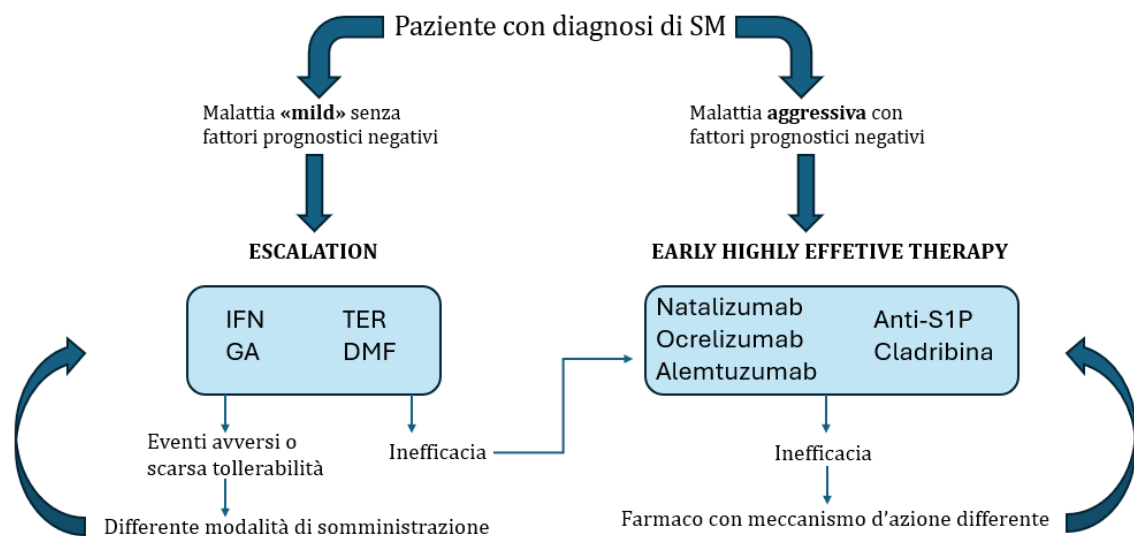
Figura 9. DMT approvate per il trattamento della SM [7].

Per quanto riguarda la scelta della strategia terapeutica, essa deve essere rigorosamente personalizzata sulla base del profilo clinico e prognostico del paziente al momento d'esordio. Tradizionalmente, per i quadri clinici definiti "mild" o non aggressivi, specialmente in assenza di fattori prognostici negativi, la letteratura scientifica predilige il cosiddetto approccio ad "Escalation". Tale strategia prevede l'impiego iniziale di farmaci dal profilo di efficacia moderato ma con un elevato margine di sicurezza, quali Interferoni, Glatiramer acetato, Teriflunomide o Dimetilfumarato. Qualora si riscontrassero elementi di attività di malattia nonostante il trattamento, è opportuno procedere a una revisione terapeutica verso molecole a maggiore efficacia.

Tuttavia, la presenza di indici prognostici sfavorevoli e di una malattia più aggressiva sin dalle fasi iniziali impone un approccio differente definito "Early Highly Effective Treatment". Questa strategia mira a contenere il danno neurologico intervenendo immediatamente con farmaci ad alta efficacia, declinandosi in due principali modelli di intervento: l'induzione e l'immunomodulazione cronica. I protocolli di induzione, attuabili con farmaci quali Alemtuzumab o Cladribina, prevedono somministrazioni cicliche per brevi periodi; l'obiettivo è indurre una rapida immunoablazione seguita da una successiva ricostituzione immunologica, determinando così un cambiamento radicale e persistente dell'assetto immunitario del paziente.

Parallelamente, la strategia di immunomodulazione o immunodepressione cronica si avvale di farmaci ad elevata efficacia somministrati in modo continuativo, come il Natalizumab, gli agonisti del recettore della sfingosina-1-fosfato (S1P) o l'Ocrelizumab.

Tali molecole garantiscono una risposta terapeutica rapida e un mantenimento della stabilità clinica nel lungo termine. Sebbene sia raro osservare una risposta inadeguata con queste terapie, la revisione del trattamento è spesso dettata dalla comparsa di eventi avversi o rischi specifici, come la positivizzazione del virus JC nel caso del Natalizumab o una linfopenia marcata per il Fingolimod. In ogni caso, qualora si verificasse ciò, le linee guida internazionali suggeriscono il passaggio ad un'altra terapia ad alta efficacia caratterizzata però da un differente meccanismo d'azione [17].



Adattato da: [18].

1.8.3 Gestione della sintomatologia cronica

Relativamente alla gestione multidisciplinare dei sintomi, essa è cruciale per una buona qualità della vita del paziente.

Una delle principali criticità del soggetto affetto da SM è la spasticità, gestita con baclofene, tizanidina o tossina botulinica. Il dolore neuropatico è trattato con gabapentinoidi o Duloxetina, mentre per disfunzioni vescicali si impiega anticolinergici o autocateterismo. Quanto ai disturbi del cammino, la Fampridina può migliorare la velocità della deambulazione in pazienti selezionati. Invece, riguardo ai farmaci usati per trattare la fatigue (Amantadina, Modafinil), essi hanno purtroppo mostrato efficacia limitata nei trial recenti [7].

2. Modulatore dei recettori della sfingosina 1-fosfato

I modulatori del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1P) rappresentano una classe di terapie orali modificanti la malattia (DMT) che ha rivoluzionato il trattamento della SM. Questi farmaci agiscono su recettori accoppiati alla proteina G, espressi in cinque sottotipi (S1P1–5) e distribuiti in vari sistemi: immunitario, nervoso centrale, cardiovascolare e polmonare.

Il meccanismo d'azione principale risiede nel legame con il recettore S1P1 espresso sulla superficie dei linfociti. Tale legame induce l'internalizzazione e la degradazione del recettore, impedendo ai linfociti di rispondere al gradiente di S1P necessario per l'uscita dai linfonodi verso la circolazione ematica. Il risultato è un sequestro selettivo di sottopopolazioni linfocitarie (principalmente cellule T e B *naïve* e linfociti T della memoria) nei tessuti linfoidi, riducendo l'infiltrazione di cellule autoreattive nel SNC.

A differenza di altri farmaci, i modulatori S1P presentano una lipofilia tale da permettere il superamento della BEE. Poiché essi sono espressi anche da neuroni, astrociti, microglia e oligodendrociti, si ipotizza che questi farmaci possano esercitare effetti neuroprotettivi e pro-rimielinizzanti diretti, sebbene tali evidenze siano ancora oggetto di studi clinici approfonditi.

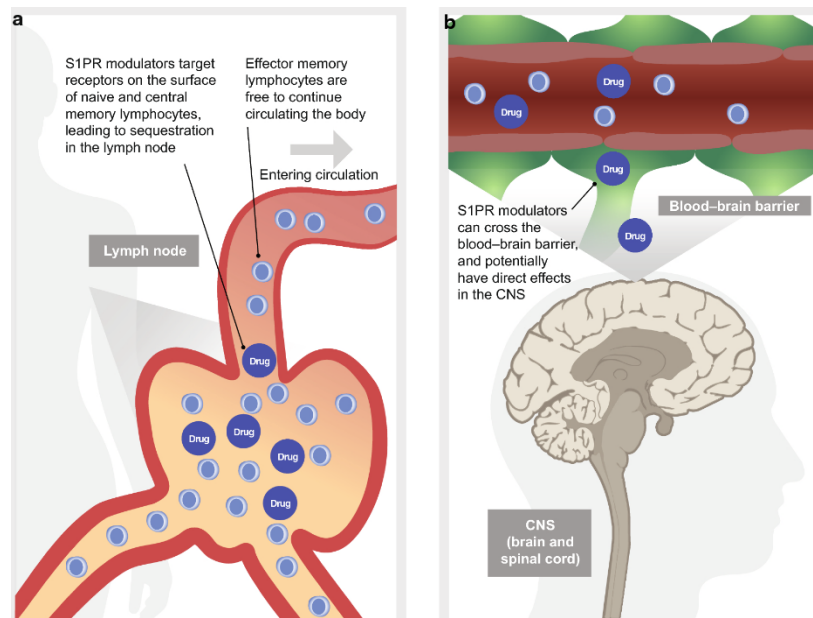


Figura 10. Meccanismi d'azione periferici (a) e del SNC (b) dei modulatori dei recettori S1P [20].

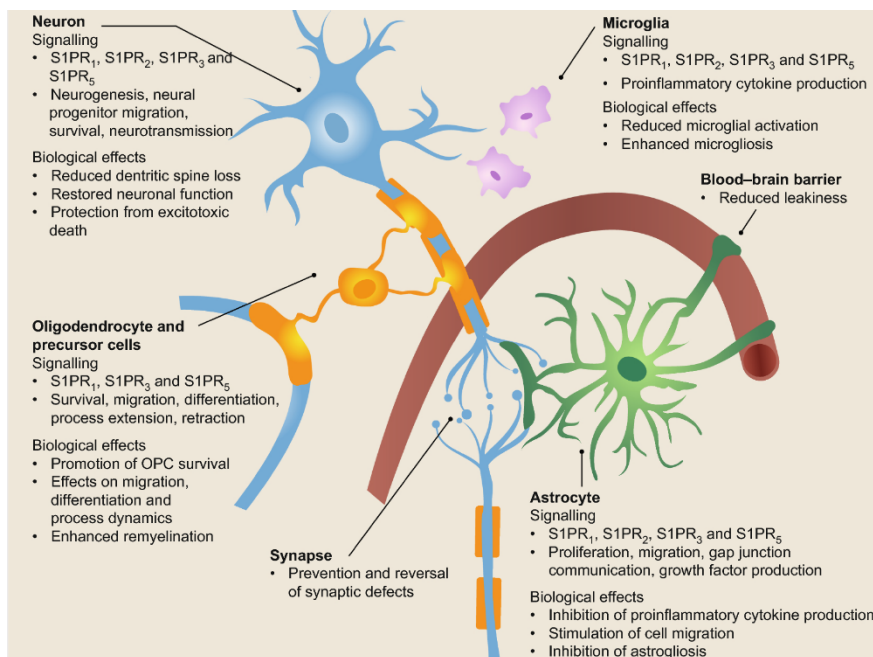


Figura 11. Distribuzione, segnalazione ed effetti biologici a valle del targeting dei sottotipi dei recettori S1P nelle cellule del SNC [20].

Ad oggi, la Food and Drug Administration (FDA) e l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) hanno approvato quattro molecole appartenenti a questa classe:

- Fingolimod: capostipite della classe e primo farmaco orale approvato per la SM recidivante. È un modulatore non selettivo (agisce su S1P1, 3, 4, 5) e richiede una fosforilazione in vivo per attivarsi. Ha una lunga emivita e la sua natura non selettiva è correlata a una maggiore incidenza di effetti collaterali cardiaci.
- Siponimod: modulatore di seconda generazione, selettivo per S1P1 e S1P5. È stato il primo farmaco della classe a dimostrare efficacia nel ritardare la progressione della disabilità nella SM Secondariamente Progressiva (SPMS) attiva.
- Ozanimod: selettivo per S1P1 e S1P5, si distingue per un profilo di tollerabilità favorevole e per la presenza di metaboliti attivi che ne prolungano l'emivita. Ha ricevuto indicazione anche per la colite ulcerosa.

- Ponesimod: modulatore altamente selettivo per S1P₁, caratterizzato da un'emivita molto breve consente un rapido ripristino dei conteggi linfocitari (1-2 settimane) in caso di sospensione del trattamento.

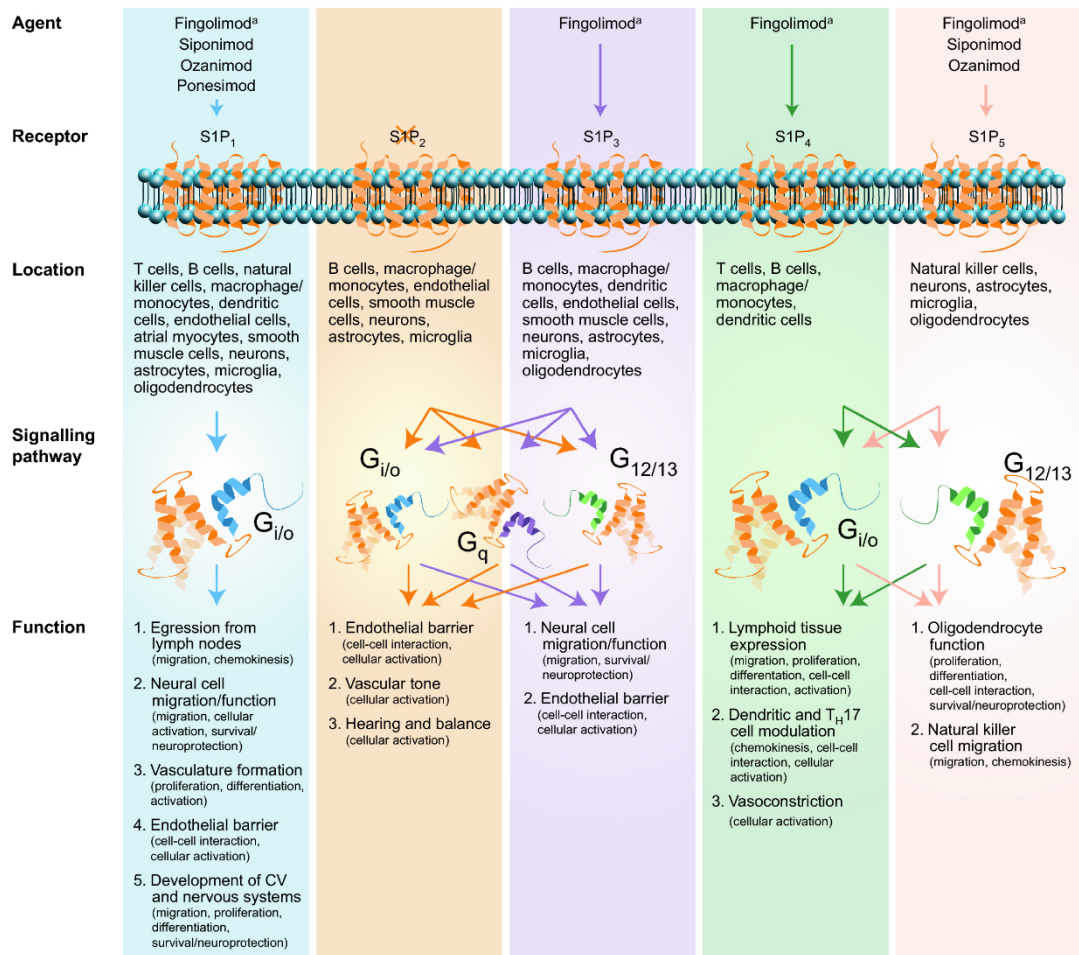


Figura 12. Interazione dei modulatori dei recettori S1P con i sottotipi dei recettori S1P, i bersagli a valle della subunità $G\alpha$ e le loro conseguenze fisiologiche [20].

L'ampia distribuzione dei recettori S1P impone un rigoroso monitoraggio allo scopo di far fronte ai rischi associati al trattamento.

In particolare, l'inizio della terapia è associato ad una bradicardia transitoria e a possibili ritardi nella conduzione atrio-ventricolare dovuti all'attivazione iniziale dei recettori S1P₁ sui miociti. Sebbene le molecole di seconda generazione prevedano una

titolazione della dose per minimizzare tali effetti, il monitoraggio della prima dose rimane indicato per pazienti con specifiche comorbidità cardiache.

Inoltre, l'attivazione dei recettori S1P nell'endotelio retinico può aumentare la permeabilità vascolare portando a edema maculare, specie in pazienti con storia di diabete o uveite. È pertanto raccomandata una valutazione oftalmologica basale e periodica.

La linfopenia indotta (con riduzioni variabili tra il 57% e il 70% dei livelli basali) aumenta la suscettibilità a infezioni opportunistiche, inclusa la Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML), sebbene con un'incidenza inferiore rispetto ad altri farmaci come il Natalizumab.

È inoltre necessario uno screening dermatologico annuale per il rischio di carcinomi basocellulari e altre neoplasie cutanee.

È stata documentata, specialmente per il Fingolimod, la possibilità di una grave riattivazione della malattia (effetto rebound) entro 12-24 settimane dalla sospensione. Tale fenomeno richiede una pianificazione attenta in caso di switch terapeutico o gravidanza.

Quanto alla scelta tra i diversi modulatori S1P, essa deve essere guidata dal fenotipo della malattia, dalla storia clinica e dal profilo farmacocinetico del paziente. Fattori come il genotipo CYP2C9 (necessario per il Siponimod) o la necessità di un rapido lavaggio del farmaco (nel caso di Ponesimod) sono determinanti per la personalizzazione della terapia [19] [20].

2.1 Fingolimod

Come accennato precedentemente, Fingolimod (Gilenya®) è stata la prima terapia orale approvata (FDA, 2010; EMA, 2011) per il trattamento delle forme recidivanti di Sclerosi Multipla.

Dal punto di vista farmacocinetico, è caratterizzato da un'elevata biodisponibilità orale (93%), non alterata dall'assunzione alimentare.

Presenta un legame proteico esteso (99,7%), non influenzato da disfunzioni renali o epatiche, e un'emivita di circa 6/9 giorni, raggiungendo lo stato stazionario plasmatico dopo circa 1/2 mesi di somministrazione quotidiana.

Circa l'86% del farmaco è distribuito tramite globuli rossi, con un volume di distribuzione di circa 1200 ± 260 L.

Il suo metabolismo avviene attraverso tre vie differenti. La prima prevede la fosforilazione reversibile, catalizzata da fosfoidrolasi del fosfato lipidico e fosfatasi specifica di sfingosina 1-fosfato. La seconda include l'idrossilazione e l'ossidazione da parte di enzimi come il CYP4F2 e altri enzimi CYP4F volti a neutralizzare i metaboliti dell'acido carbossilico escreti dai reni. La terza via metabolica porta alla formazione di ceramidi non polari tramite la diidroceramide sintetasi, contribuendo ad una concentrazione più bassa nel sangue.

Quanto alla sua eliminazione, esso viene primariamente escreto tramite l'urina (81%), prevalentemente come metaboliti dell'acido butanoico. Sia Fingolimod che Fingolimod-fosfato, metabolita attivo rappresentante meno del 2,5% della dose, sono rilevabili nel sangue e nelle feci [21].

La sua efficacia è stata validata da tre studi cardine di fase III:

- FREEDOMS e FREEDOMS II: studi controllati verso placebo che hanno dimostrato una riduzione del tasso annualizzato di ricaduta (ARR) superiore al 50%. Significativa è stata anche la riduzione del rischio di progressione della disabilità e l'effetto sulla conservazione del volume cerebrale (riduzione dell'atrofia).

- TRANSFORMS: studio di confronto attivo che ha sancito la superiorità del Fingolimod (0,5 mg) rispetto all'Interferone β -1a intramuscolare nella riduzione dell'ARR (52%).

Nel lungo termine, i dati degli studi di estensione hanno confermato un controllo persistente della malattia oltre i 10 anni, evidenziando benefici maggiori in caso di inizio precoce della terapia. Tuttavia, nelle forme primariamente progressive, lo studio INFORMS non ha mostrato benefici statisticamente significativi rispetto al placebo, suggerendo che l'efficacia del farmaco sia prevalentemente legata alla componente infiammatoria della malattia.

Inoltre, questo farmaco riveste un ruolo di primaria importanza in ambito pediatrico (pazienti dai 10 ai 18 anni). Lo studio PARADIGMS ha infatti dimostrato una riduzione dell'ARR dell'81,9% rispetto all'Interferone β -1a, portando all'approvazione del farmaco come prima terapia specifica per questa fascia d'età [22].

Il Fingolimod è disponibile in formulazioni orali da 0,25 mg e 0,5 mg. La posologia standard per l'adulto è di 0,5 mg una volta al giorno, indipendentemente dall'assunzione di cibo. In ambito pediatrico (pazienti di età ≥ 10 anni), il dosaggio viene modulato in base al peso corporeo: 0,25 mg/die per soggetti con peso ≤ 40 kg e 0,5 mg/die per pesi superiori.

Il suo impiego può seguire diversi approcci clinici:

- Risulta indicato come terapia di prima linea in pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS) o RRMS ad alto carico lesionale (lesioni T1 captanti gadolinio, frequenti ricadute annuali o recupero incompleto dagli attacchi). Viene considerato anche in casi di malattia lieve refrattaria ad altre DMT, previo consenso informato sui rischi.
- Può essere una terapia di escalation per pazienti con attività di malattia persistente (clinica o radiologica) nonostante il trattamento con farmaci immunomodulatori di base.
- Rappresenta una valida opzione dopo la sospensione di altre terapie. In particolare, l'inizio del trattamento 8-12 settimane dopo l'interruzione di

Natalizumab ha dimostrato una superiore efficacia nel ridurre il tasso di ricaduta rispetto all'assenza di trattamento o al Glatiramer acetato.

Come precedentemente affermato, l'interruzione del trattamento richiede cautela: circa il 30% dei pazienti può manifestare una recidiva della malattia entro i primi 6 mesi. In particolare, il rischio di effetto rebound è maggiore nelle donne, nei pazienti più giovani, in chi presenta un elevato livello di disabilità o un'alta frequenza di ricadute nell'anno precedente. Dunque, per minimizzare tali rischi è raccomandato l'inizio di una terapia alternativa entro due mesi dalla sospensione.

Per quanto riguarda invece pazienti affetti da insufficienza renale o epatica lieve-moderata, non è raccomandata la sospensione del farmaco. Tuttavia, esso è controindicato nella disfunzione epatica grave (Child-Pugh classe C).

A causa del potenziale teratogeno e del rischio di interferenza con l'angiogenesi embrionale, è obbligatorio l'uso di una doppia contraccezione efficace durante il trattamento e per i 2 mesi successivi alla sospensione. L'allattamento è sconsigliato per la possibile escrezione del farmaco nel latte materno.

Il Fingolimod è precluso a pazienti con eventi cardiovascolari recenti (ultimi 6 mesi), insufficienza cardiaca grave (classe III/IV NYHA), blocchi AV di secondo o terzo grado (senza pacemaker) o intervallo QTc basale ≥ 500 ms.

Gli eventi avversi comuni includono cefalea, rinofaringite, incremento degli enzimi epatici e sintomi gastrointestinali. Di rilievo clinico sono le complicazioni potenzialmente gravi di cui sopra, quali infezioni, edema maculare, carcinomi basocellulari e melanomi.

Data l'azione sui recettori S1P dei nodi seno-atriale e atrio-ventricolare, la prima somministrazione induce un transitorio effetto cronotropo negativo. Dunque, il protocollo di monitoraggio standard prevede:

- Pre-trattamento: ECG, emocromo, test di funzionalità epatica, stato sierologico VZV, valutazione oftalmologica e dermatologica.
- Prima dose: monitoraggio dei segni vitali ed ECG orario per almeno sei ore. In caso di bradicardia sintomatica o prolungamento del QTc, il monitoraggio deve essere esteso fino alla risoluzione.

- Follow-up: rivalutazione periodica dei linfociti (sospendere se < 200 cellule/ μ L) e degli enzimi epatici (sospendere se > 5 volte il limite superiore) [21].

Tabella 1. Scheda riassuntiva clinico-farmacologica di Fingolimod (Gilenya®).

Classe e Meccanismo	Modulatore S1P di I generazione (non selettivo: S1P1, 3, 4, 5). Agonista funzionale con conseguente sequestro linfocitario linfonodale.
Indicazioni	SMRR (adulti e pediatrici \geq 10 anni).
Farmacocinetica	Profarmaco (richiede fosforilazione). Emivita: 6-9 giorni. Biodisponibilità: 93%. Stato stazionario: 1-2 mesi.
Somministrazione	Orale.
Posologia	Adulto: 0,5 mg/die. Bambino: 0,25 mg/die se peso \leq 40 kg e 0,5 mg/die per pesi superiori.
Monitoraggio Iniziale	First Dose Observation: ECG basale e monitoraggio continuo/orario per sei ore (rischio bradicardia e blocchi AV).
Controindicazioni	Eventi CV recenti (< 6 mesi), insufficienza cardiaca III/IV, blocco AV II/III grado (senza PM), QTc \geq 500 ms, gravidanza.
Esami di Follow-up	Emocromo (conta linfocitaria), test di funzionalità epatica, OCT oculare (edema maculare), screening dermatologico.

3. Anticorpi monoclonali anti-CD20

Storicamente, la SM è stata considerata una patologia autoimmune mediata prevalentemente dai linfociti T, ritenuti i principali responsabili della demielinizzazione perivascolare e del danno neuro-assonale. Tuttavia, il successo clinico delle terapie di deplezione cellulare selettiva ha evidenziato il ruolo centrale dei linfociti B nella patogenesi della malattia.

L'evidenza del coinvolgimento delle cellule B non si limita alla produzione di autoanticorpi, ma si estende a funzioni indipendenti dagli anticorpi.

Infatti, essi agiscono anche come cellule presentanti l'antigene (APC) per i linfociti T, secernono citochine pro-infiammatorie e formano aggregati linfoidi meningei che alimentano la neurodegenerazione compartmentalizzata.

Il CD20 è una fosfoproteina non glicosilata di 33–37 kDa, costituita da quattro eliche transmembrana con due anelli extracellulari. Essa è espressa dai linfociti B a partire dallo stadio di cellula pre-B fino alle cellule B della memoria, ma è assente sulle cellule staminali pro-B e sulle plasmacellule mature. Questo differenziamento permette una deplezione selettiva che risparmia la capacità di produrre anticorpi a lungo termine e non compromette la rigenerazione del compartimento B dal midollo osseo.

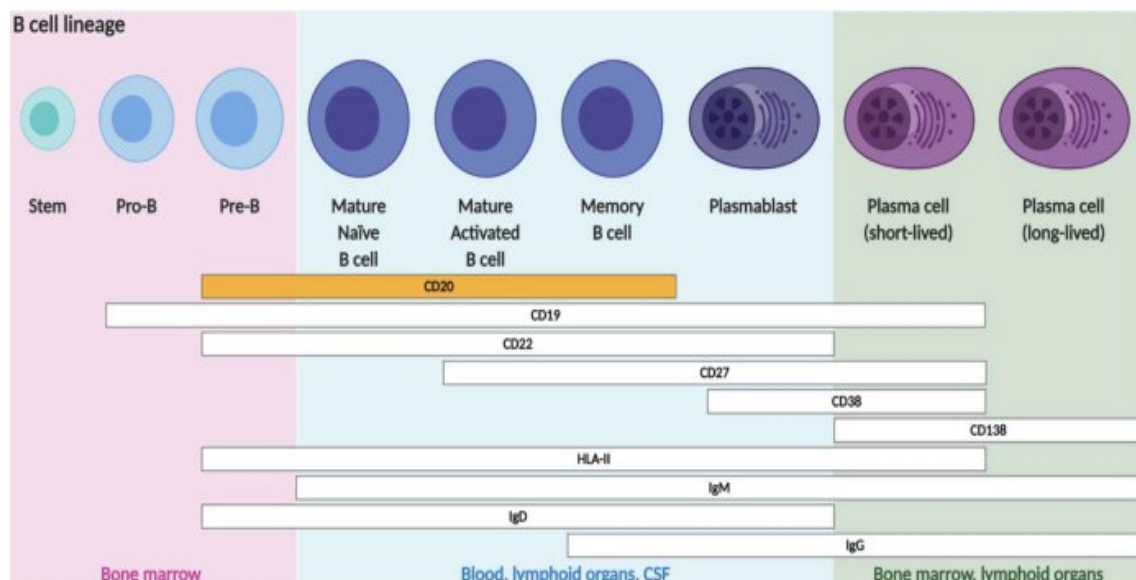


Figura 13. Riepilogo delle fasi di maturazione delle cellule B, definite in base all'espressione di specifici antigeni di superficie cellulare [23].

Gli anticorpi monoclonali anti-CD20 inducono la citolisi attraverso tre meccanismi principali:

1. ADCC (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*): citotossicità mediata da cellule NK.
2. CDC (*Complement-Dependent Cytotoxicity*): attivazione della cascata del complemento.
3. ADCP (*Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis*): fagocitosi mediata dai macrofagi.

In questa classe di farmaci troviamo Rituximab, un anticorpo chimerico IgG1 tra topo e uomo, somministrato per via endovenosa ed ampiamente utilizzato, sebbene non ancora approvato ufficialmente (uso off-label).

Gli studi HERMES (SMRR) e OLYMPUS (SMPP) hanno dimostrato una netta riduzione dell'attività infiammatoria all'imaging. Nell'analisi dei pazienti con forma Primariamente Progressiva, il beneficio è risultato più marcato nei soggetti giovani (< 51 anni) con evidenza di lesioni captanti gadolinio al basale.

Ocrelizumab è invece il primo anticorpo umanizzato approvato sia per la SMRR che per la SMPP.

Quanto alla forma di SMRR, gli studi di fase III OPERA I e OPERA II hanno mostrato una superiorità clinica rispetto all'Interferone β -1a, con una riduzione del tasso annualizzato di ricaduta (ARR) del 46-47% e una soppressione quasi totale delle lesioni captanti gadolinio.

Mentre nella SMPP, lo studio ORATORIO ha indicato una significativa riduzione del rischio di progressione della disabilità a 12 e 24 settimane, agendo anche sull'atrofia cerebrale e sulla perdita di volume talamico.

Ofatumumab si distingue per essere un anticorpo interamente umano a somministrazione sottocutanea mensile.

Gli studi ASCLEPIOS I e II hanno dimostrato la sua superiorità rispetto alla Teriflunomide (immunomodulante orale) nel ridurre l'ARR (oltre il 50%) e il rischio di progressione della disabilità, offrendo un'opzione terapeutica gestibile autonomamente dal paziente.

Ublituximab è un farmaco di terza generazione, glicoingegnerizzato per massimizzare la sua efficacia. Negli studi clinici ULTIMATE I e II su pazienti con SMRR, ha dimostrato una netta superiorità rispetto alla Teriflunomide nel ridurre l'ARR ed il carico lesionale alla risonanza magnetica, pur senza mostrare differenze significative sulla progressione della disabilità a breve termine e sull'atrofia cerebrale.

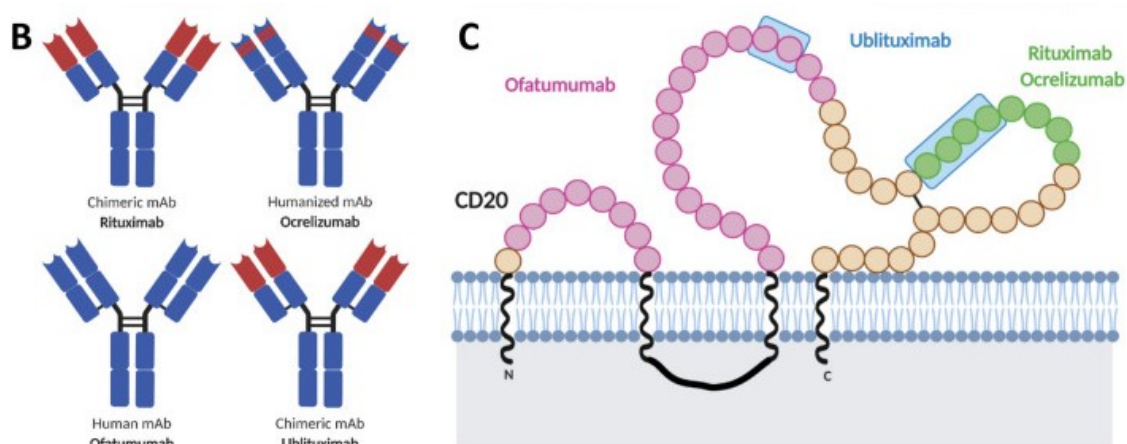


Figura 14. Struttura dei diversi anticorpi monoclonali anti-CD20 utilizzati nella SM (B). Panoramica schematica dei diversi epitopi CD20 riconosciuti da ciascun anticorpo monoclonale anti-CD20 specifico (C) [23].

Le terapie anti-CD20 presentano un profilo di sicurezza favorevole, ma richiedono monitoraggio specifico per:

- Reazioni correlate all'infusione (IRR): molto comuni alla prima somministrazione, generalmente di grado lieve o moderato.
- Ipogammaglobulinemia: il trattamento a lungo termine può ridurre i livelli di IgM e IgG, aumentando potenzialmente il rischio di infezioni.
- Rischio infettivo: necessario screening basale per epatite B (HBV), tubercolosi e HIV. Sebbene raro, è stato segnalato il rischio di Leucoencefalopatia Multifocale Progressiva (PML), prevalentemente in pazienti provenienti da precedenti terapie.
- Neoplasie: i dati a lungo termine suggeriscono cautela nel monitoraggio dei tumori solidi (es. cancro al seno), sebbene le incidenze riportate siano sovrapponibili a quelle della popolazione generale [23].

3.1 Ocrelizumab

Ocrelizumab (Ocrevus®) rappresenta il primo anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG1 specificamente progettato per colpire in modo selettivo i linfociti B che esprimono l'antigene di superficie CD20. A differenza del Rituximab (chimerico), la natura umanizzata dell'Ocrelizumab riduce l'immunogenicità potenziale, migliorando la tollerabilità a lungo termine.

La deplezione selettiva delle cellule B CD20+ avviene tramite citotossicità cellulare dipendente da anticorpi, citotossicità dipendente dal complemento, fagocitosi cellulare dipendente da anticorpi e apoptosi, risparmiando la capacità di ricostituzione dei linfociti B, l'immunità umorale preesistente e l'immunità innata.

Ocrelizumab segue una farmacocinetica tipica delle immunoglobuline IgG1, con un'emivita di eliminazione terminale di circa 26 giorni. Dunque, anche dopo singola infusione, esso resta nell'organismo per diversi mesi.

Un aspetto distintivo di questo farmaco è la sua somministrazione semestrale. La dose raccomandata è di 600 mg ogni 6 mesi, somministrata per via endovenosa come due infusioni da 300 mg a 2 settimane di distanza per la prima dose e singole infusioni da 600 mg successivamente. Le prime due infusioni dovrebbero essere somministrate ciascuna in circa 2,5 ore, mentre quelle seguenti possono essere somministrate in circa 3,5 ore oppure, se non si è verificata una grave IRR precedentemente, in circa 2 ore.

La possibilità di effettuare infusioni rapide (2 ore versus 3,5 ore) senza compromettere la sicurezza ha migliorato notevolmente la qualità di vita del paziente e l'efficienza dei centri infusionali. I dati di *real-world* indicano che questo regime favorisce tassi di aderenza superiori rispetto alle terapie orali o iniettabili quotidiane [24].

Un contributo decisivo alla comprensione del suo ruolo nelle fasi precoci di SMRR deriva dallo studio di fase IIIb ENSEMBLE. Questo trial clinico, di natura multicentrica e open-label, è stato specificamente disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco in una coorte di pazienti definibile come "*early-stage*", ovvero soggetti con diagnosi recente (entro un massimo di tre anni dall'esordio) e *naïve* a qualsiasi DMT.

L'importanza dello studio ENSEMBLE risiede nel dimostrare che l'intervento precoce con un'alta efficacia non è solo una scelta terapeutica, ma una necessità clinica per

alterare la storia naturale della patologia. I dati a 1 e 2 anni hanno rivelato risultati eccezionali in termini di controllo della malattia. In particolare, oltre l'85% dei pazienti ha raggiunto lo stato di NEDA (nessuna evidenza di attività di malattia) alla settimana 48, un valore che si è mantenuto estremamente elevato (circa il 77%) anche alla settimana 96. Questo indica che, se somministrato tempestivamente, Ocrelizumab è in grado di arrestare la progressione di malattia sia da un punto di vista clinico che radiologico. Inoltre, lo studio ha evidenziato una riduzione del 99% delle lesioni captanti gadolinio rispetto al basale, confermando la rapidità d'azione nel ripristinare l'integrità della BEE.

Dunque, lo studio dimostra che l'uso di Ocrelizumab come prima linea in pazienti con SMRR attiva permette di minimizzare l'accumulo di disabilità precoce, ridurre il carico lesionale e garantire un profilo di sicurezza favorevole [25].

Inoltre, studi sui biomarcatori (es. studio OBOE, studio ENSEMBLE) hanno confermato l'efficacia del farmaco non solo nel sangue periferico, ma anche nel liquido cerebrospinale. È stata infatti documentata una riduzione significativa dei livelli liquorali e sierici di neurofilamenti a catena leggera (NfL), indicatore biochimico di una netta riduzione del danno assonale e della gliosi attiva [24] [25].

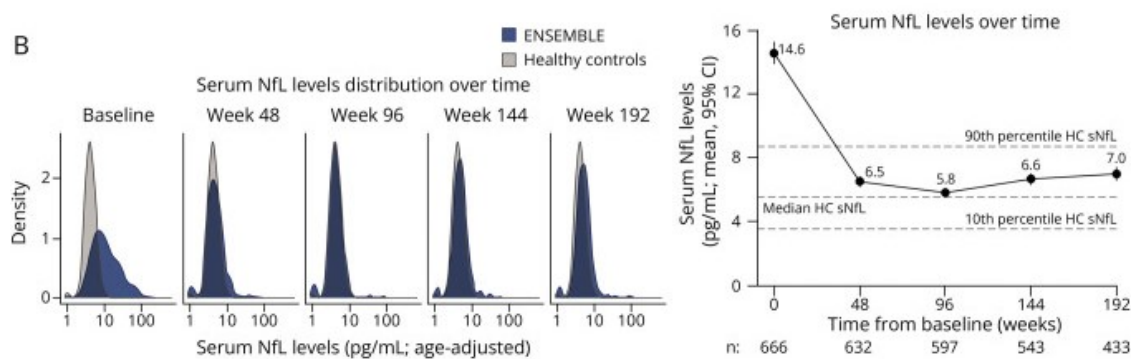


Figura 15. Distribuzione nel tempo dei livelli sierici di NfL aggiustati per età nella popolazione ENSEMBLE e confronto con donatori sani. Lo studio ha evidenziato una forte e significativa riduzione rispetto al punto basale alla settimana 48 e successive. I valori dei pazienti in trattamento con Ocrelizumab di questa coorte di SM sono comparabili a quelli di una coorte di donatori sani con demografia simile [25].

Il farmaco è generalmente ben tollerato, con un profilo di sicurezza stabile nel lungo termine.

Le IRR rappresentano l'evento avverso più frequente (34-40%), avvengono solitamente con la prima infusione e diminuiscono di frequenza successivamente. Tra le più comuni figurano prurito, eruzione cutanea, arrossamento e irritazione della gola. La premedicazione con metilprednisolone e antistaminici è lo standard terapeutico.

Quanto alle infezioni, le più frequenti interessano le alte vie respiratorie e il tratto urinario. Sebbene la deplezione B sia profonda, il tasso di infezioni gravi è coerente con i dati epidemiologici della popolazione affetta da SM.

In casi estremamente rari, per lo più associati a pazienti provenienti da precedenti DMT (es. Natalizumab), si osserva la PML [24].

In generale, la maggior parte degli eventi avversi associati all'Ocrelizumab è stata osservata durante il periodo iniziale di 30 giorni post-somministrazione (15,0% dei casi), con un progressivo calo successivo della frequenza.

Va però sottolineato come la frequenza degli eventi avversi abbia mostrato un secondo picco oltre il primo anno di terapia (20%) [26].

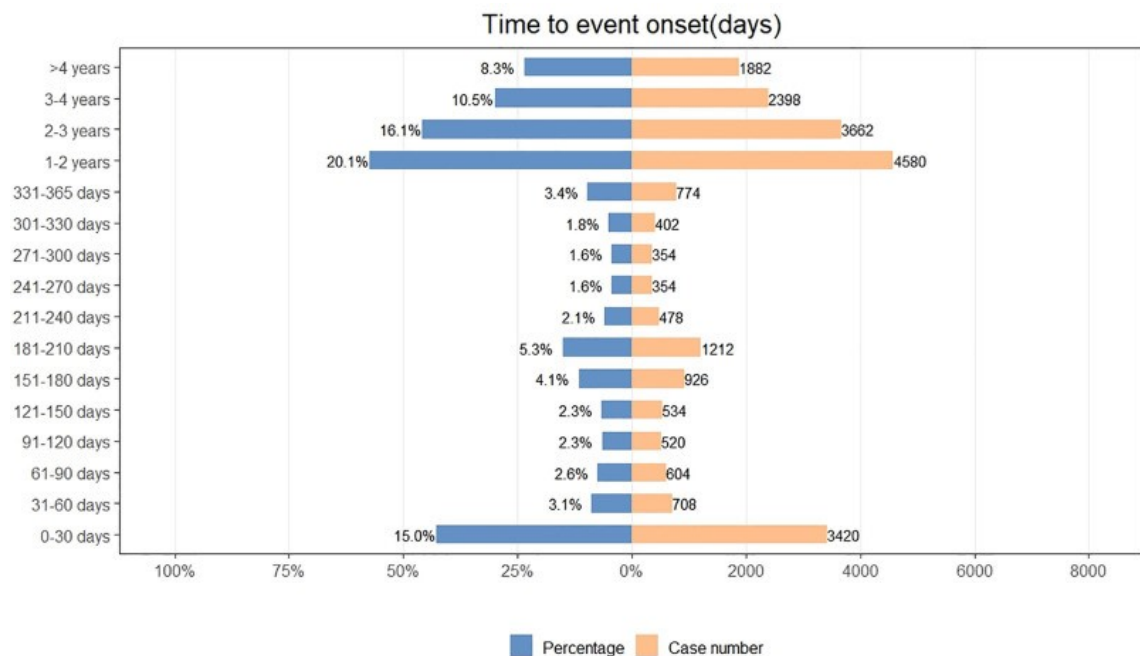


Figura 16. Tempo all'inizio degli eventi avversi indotti dall'Ocrelizumab [26].

3.2 Ofatumumab

Ofatumumab (Kesimpta®) rappresenta il primo anticorpo monoclonale completamente umano di classe IgG1 approvato per il trattamento delle forme recidivanti di SM.

A differenza dei precedenti anticorpi chimerici (Rituximab) o umanizzati (Ocrelizumab), esso si lega ad un epitopo distintivo che comprende sia il loop extracellulare maggiore che quello minore del recettore CD20.

Grazie alla sua struttura interamente umana, il farmaco presenta un profilo di immunogenicità eccezionalmente basso: i dati degli studi clinici evidenziano che solo lo 0,2% dei pazienti sviluppa anticorpi anti-farmaco (ADA).

L'emivita allo stato stazionario è di circa 16 giorni, con un volume di distribuzione di 5,42 L.

La sua principale innovazione risiede nella modalità di somministrazione. Infatti, il farmaco viene autosomministrato per via sottocutanea al dosaggio di 20 mg (con dosi di carico alle settimane 0, 1, 2 e mantenimento mensile a partire dalla quarta settimana).

Dopo l'iniezione sottocutanea, la molecola viene assorbita prevalentemente per via linfatica consentendo un targeting linfonodale nettamente superiore rispetto alla via endovenosa, dove il farmaco entra direttamente nella circolazione sistemica.

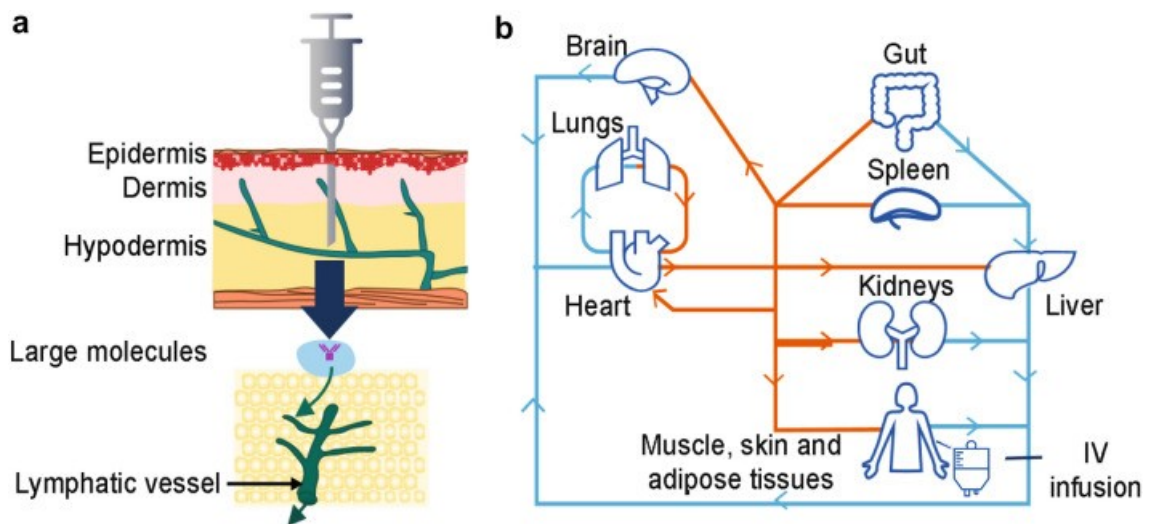


Figura 17. Riepilogo dell'accesso degli anticorpi monoclonali anti-CD20 agli organi linfatici tramite via sottocutanea (a) ed endovenosa (b) [28].

In modelli murini transgenici umanizzati per il recettore CD20, l'inoculazione sottocutanea di Ofatumumab ha mostrato un accesso significativamente più diretto e rapido ai linfonodi rispetto alla somministrazione endovenosa dello stesso principio attivo e dell'Ocrelizumab. La dimostrazione visiva di tale tropismo linfatico è stata ottenuta mediante tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli (SPECT), la quale ha rilevato un marcato accumulo di Ofatumumab nei linfonodi ascellari e inguinali, distretti chiave in cui risiedono i cloni linfocitari B patogenetici nei topi sottoposti a regime s.c. rispetto a quello e.v. Inoltre, il trattamento ha dimostrato una spiccata attività antinfiammatoria, riducendo la quota di cellule B e T infiltranti.

Un ulteriore elemento di rilievo scientifico riguarda il risparmio selettivo delle cellule progenitrici della zona marginale, strutture biologiche cruciali per la risposta immunitaria rapida contro i patogeni ematici e per la secrezione di anticorpi naturali. Studi condotti con anticorpi anti-CD20 murini a basso dosaggio s.c. (20 mg) hanno evidenziato come tale popolazione venga preservata, fenomeno che sul piano clinico si riflette nel mantenimento stabile dei livelli sierici di IgG e IgM al di sopra del limite inferiore di normalità (rispettivamente pari a 5,7 g/L e 0,4 g/L).

Inoltre, l'Ofatumumab mostra una potenza di deplezione 20 volte superiore sulle cellule B circolanti rispetto all'Ocrelizumab, permettendo di ottenere la clearance delle cellule CD20+ con dosaggi significativamente più bassi. Vi è infatti una correlazione tra concentrazione del farmaco e deplezione cellulare. Il dosaggio da 20 mg s.c. induce un rapido declino delle cellule B periferiche, che scendono al di sotto del limite di rilevabilità (10 cellule/ μ L) entro il quattordicesimo giorno nel 95% dei pazienti (studio di fase II APLIOS).

In caso di sospensione del trattamento, il tempo medio di replezione cellulare (pari a 40 cellule/ μ L) si attesta tra le 23 e le 25 settimane. Studi dimostrano che l'efficacia della deplezione e la cinetica di ripopolamento linfocitario rimangono costanti indipendentemente dall'età, dal carico basale di cellule B e dal peso corporeo del paziente [27] [28].

Il profilo di sicurezza ed efficacia di Ofatumumab nelle fasi precoci è stato studiato analizzando i dati complessivi dei trial clinici ASCLEPIOS I e II. Nello specifico, l'analisi ha isolato la sottopopolazione caratterizzata da una diagnosi di SMRR formulata nei 36 mesi precedenti lo screening e *naïve* a qualsiasi precedente trattamento con DMT (RDTN - *Recently Diagnosed Treatment-Naïve*).

La coorte ha incluso 615 partecipanti (pari al 32,7% della popolazione totale dei trial), di cui 314 randomizzati ad Ofatumumab (20 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane, previo regime di carico nei giorni 1, 7 e 14) e 301 a Teriflunomide (14 mg per via orale una volta al giorno), seguiti per un periodo massimo di 30 mesi.

I risultati ottenuti nella sottopopolazione RDTN documentano una superiorità netta e statisticamente significativa di Ofatumumab rispetto alla Teriflunomide su tutti i principali endpoint clinici:

- Tasso annualizzato di ricaduta (ARR): Ofatumumab ha indotto una riduzione del 50% dell'ARR rispetto al farmaco orale. Clinicamente, tale dato si traduce in una proiezione di una sola ricaduta ogni 11 anni per i pazienti in trattamento con l'anti-CD20, a fronte di una ricaduta ogni 5,5 anni nel braccio Teriflunomide.
- Peggioramento confermato della disabilità (CDW): il rischio di progressione della disabilità confermata a 6 mesi è stato ridotto del 46% nel braccio trattato con Ofatumumab.

L'efficacia clinica trova una precisa corrispondenza biologica nei riscontri di risonanza magnetica e nel monitoraggio dei biomarcatori di danno d'organo:

- Attività lesionale alla RM: Ofatumumab ha mostrato una quasi completa eliminazione dell'attività infiammatoria focale acuta, determinando una riduzione del 95% nel numero medio di lesioni T1 captanti gadolinio (Gd+) e una riduzione dell'82% nel tasso annualizzato di nuove o allargate lesioni in T2. In questa specifica finestra temporale, non sono state invece rilevate differenze significative nella variazione percentuale del volume cerebrale totale tra i due bracci.

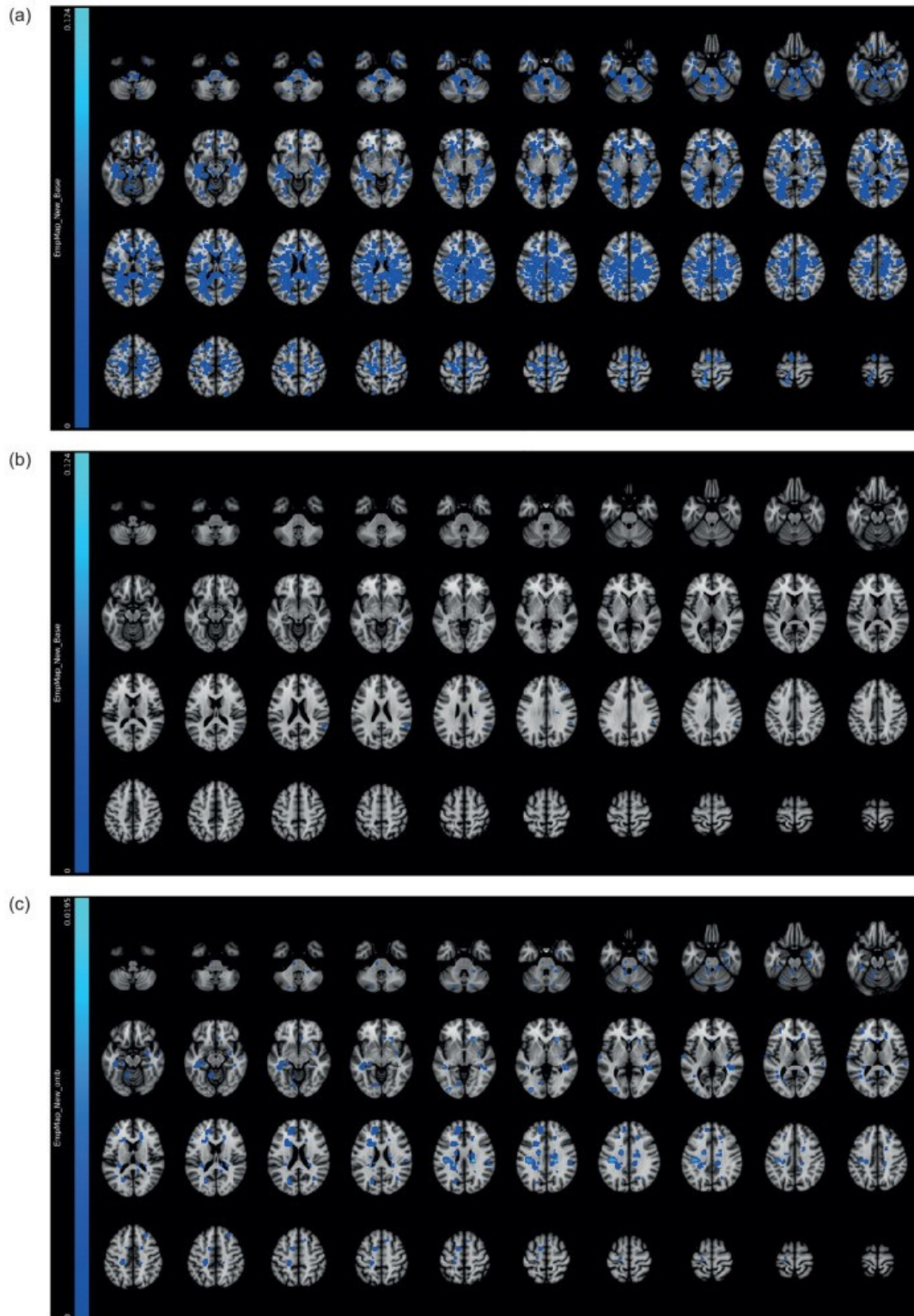


Figura 18. Mappe empiriche di incidenza delle lesioni T1 Gd+ in tutte le RDTN partecipanti: (a) alla linea di base (N = 615); (b) 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con Ofatumumab (N = 314); (c) 12 mesi dopo l'inizio del trattamento con Teriflunomide (N = 301) [29].

- Mantenimento del NEDA-3: la probabilità di raggiungere lo stato di *No Evidence of Disease Activity* a tre parametri (assenza di ricadute, di progressione EDSS e di nuova attività RM) è risultata significativamente superiore per l'anti-CD20. Nel primo anno, il NEDA-3 è stato ottenuto dal 47,0% dei pazienti nel braccio Ofatumumab contro il 24,7% nel braccio Teriflunomide. Al secondo anno, la quota di pazienti in Ofatumumab che ha mantenuto il NEDA-3 è salita al 92,1% (rispetto al 46,8% del comparatore), riflettendo il consolidamento dell'effetto terapeutico a lungo termine.
- Neurofilamenti sierici (sNfL): al terzo mese non si registravano variazioni significative tra i due bracci, riflettendo il tempo biologico necessario all'eliminazione delle catene leggere dei neurofilamenti già presenti in circolo a causa del danno assonale progressivo. Tuttavia, la concentrazione media di sNfL è risultata significativamente inferiore nel gruppo Ofatumumab sia al mese 12 (6,60 vs 8,61 pg/mL) sia al mese 24 (6,47 vs 8,10 pg/mL). Questa riduzione quantitativa certifica l'efficacia del farmaco nel bloccare la neurodegenerazione attiva.

Peraltro, la superiorità sul piano dell'efficacia non ha comportato un incremento dei rischi legati alla sicurezza, mostrando un profilo sovrapponibile a quello descritto nella popolazione generale degli studi ASCLEPIOS.

L'incidenza complessiva di eventi avversi (AE) è risultata sovrapponibile tra i due gruppi (84,7% con Ofatumumab vs 86,0% con Teriflunomide). Le reazioni sistemiche correlate all'iniezione (IRR) hanno interessato il 20,1% dei pazienti nel braccio attivo rispetto al 15,0% del braccio *double-dummy* (iniezioni di placebo). Febbre, cefalea e brividi sono state le manifestazioni più frequenti. Le IRR si sono concentrate quasi esclusivamente alla prima somministrazione, mostrando una severità lieve-moderata nel 99,4% dei casi e riducendosi drasticamente nelle dosi successive. Inoltre, il tasso globale di complicanze infettive è stato analogo (56,1% vs 56,5%), con nasofaringite e infezioni delle vie respiratorie superiori come manifestazioni principali. Le infezioni gravi sono state limitate (1,9% con Ofatumumab vs 0,7% con Teriflunomide), in assenza di infezioni opportunistiche o PML. Sebbene sia stata documentata una

riduzione progressiva dei livelli sierici di IgM, i valori medi si mantengono al di sopra del limite inferiore di normalità (LLN). Le IgG scendono sotto il LLN solo nell'1,6% dei casi e l'ipogammaglobulinemia non ha mostrato correlazioni con un aumento delle infezioni gravi. Le neoplasie (carcinomi basocellulari) hanno mostrato un'incidenza minima e bilanciata (0,6% vs 0,3%). I fenomeni di neutropenia sono risultati più frequenti nel braccio Teriflunomide.

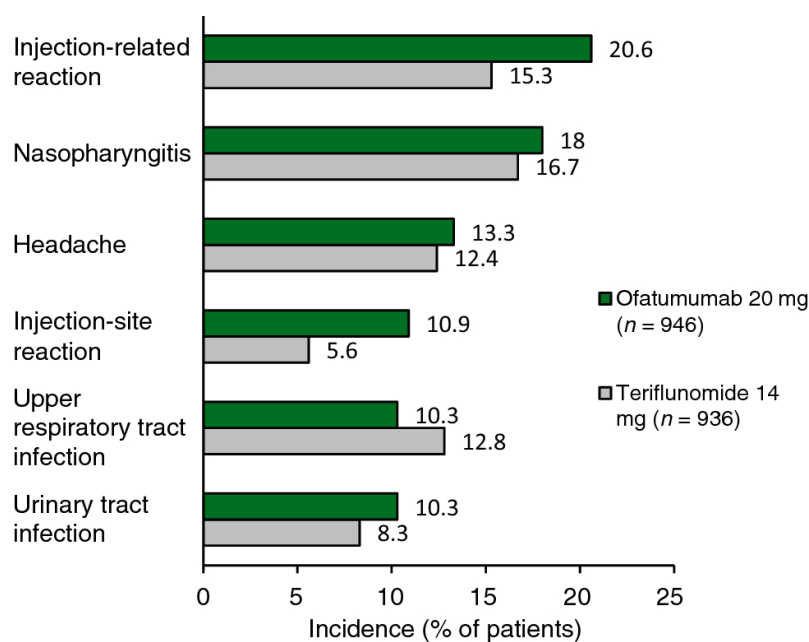


Figura 19. Eventi avversi più comuni ($\geq 10\%$ dei destinatari di Ofatumumab) emersi negli studi di fase III (ASCLEPIOS I e II) in pazienti con SMRR [30].

Dunque, i dati derivanti dall'analisi della sottopopolazione RDTN confermano che nelle fasi precoci di malattia l'Ofatumumab esprime un profilo beneficio-rischio nettamente favorevole.

Dimostrando una marcata superiorità rispetto a uno standard terapeutico consolidato come la Teriflunomide nel ridurre drasticamente l'ARR, nel silenziare l'attività neuroradiologica focale e nel rallentare l'accumulo di disabilità, l'Ofatumumab si qualifica come opzione di prima linea per il trattamento della SMRR.

La modalità di somministrazione sottocutanea mensile, validata dall'elevata aderenza domiciliare registrata nel trial, concilia la massima potenza biologica della deplezione anti-CD20 con una gestione semplificata, ottimizzando l'esperienza terapeutica del paziente sin dalle prime fasi della malattia [29].

I trial di Fase III ASCLEPIOS I e II hanno sancito la superiorità di Ofatumumab rispetto a Teriflunomide nel breve-medio termine (fino a 2,5 anni). Tuttavia, la gestione clinica della SMRR richiede la validazione di profili di efficacia e sicurezza nel lungo periodo. A questo scopo è stato disegnato lo studio ALITHIOS, un protocollo di estensione volto a caratterizzare gli outcome clinici e neuroradiologici di Ofatumumab fino a 4 anni.

Nei pazienti trattati continuativamente fin dall'inizio, l'ARR ha subito un'ulteriore flessione del 49,4%, raggiungendo valori clinicamente equivalenti ad una sola ricaduta ogni 20 anni. I dati di maggiore rilevanza scientifico-clinica emersi dallo studio riguardano la progressione indipendente dall'attività di ricaduta (PIRA) ed il peggioramento confermato della disabilità (CDW). Infatti, i pazienti che hanno iniziato precocemente l'Ofatumumab hanno mostrato tassi di PIRA e CDW significativamente inferiori rispetto al gruppo di switch (costituito da coloro che sono passati da Teriflunomide a Ofatumumab). Questo fenomeno dimostra come l'accumulo di disabilità avvenuto nei primi anni non sia più recuperabile, validando la superiorità della strategia terapeutica intensiva precoce rispetto all'*escalation* tradizionale.

Il silenzio neuroradiologico focale è stato mantenuto nel 99% della coorte ad alta efficacia continua. Il numero medio di lesioni T1 captanti gadolinio (Gd+) si è stabilizzato a 0,01 lesioni/scansione nel periodo di estensione e, parallelamente, il tasso annualizzato di nuove o allargate lesioni in T2 si è ridotto dell'87,9%.

Inoltre, in piena concordanza con il quadro radiologico, i livelli sierici di neurofilamenti a catena leggera (sNfL) si sono mantenuti stabilmente bassi nel braccio continuo. Nel gruppo di switch, pur registrando un decremento significativo, i livelli di sNfL sono rimasti significativamente più elevati per i primi 6 mesi post-transizione, convergendo verso la *baseline* biologica a 24 mesi.

Infine, l'esposizione prolungata al farmaco non ha evidenziato segnali di tossicità inattesi o cumulativi, confermando l'ottima tollerabilità della molecola.

Dunque, l'estensione a 4 anni dello studio ALITHIOS dimostra che l'avvio precoce del trattamento con Ofatumumab garantisce una riduzione delle ricadute, la quasi completa abolizione dell'attività focale RM, il contenimento del danno assonale (sNfL) e un rallentamento della disabilità non replicabile mediante switch tardivo. Per tale ragione, la molecola si consolida come terapia di prima linea per il trattamento della SMRR [31].

4. Obiettivo dello studio

Nel panorama del trattamento della Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (SMRR), i modulatori del recettore della sfingosina 1-fosfato (S1P), come il Fingolimod, hanno rappresentato per anni una scelta d'elezione per il controllo dell'attività infiammatoria. Tuttavia, la gestione clinica a lungo termine di questi pazienti pone frequenti sfide terapeutiche, legate sia alla comparsa di attività di malattia sia a problematiche di tollerabilità o sicurezza che impongono la sospensione del farmaco.

L'introduzione degli anticorpi monoclonali anti-CD20, nello specifico Ocrelizumab (somministrato per via endovenosa semestrale) ed Ofatumumab (somministrato per via sottocutanea mensile), ha ridefinito gli standard di efficacia. Grazie alla loro capacità di indurre una deplezione selettiva, rapida e profonda del compartimento linfocitario B, queste molecole si configurano come la strategia terapeutica più promettente per garantire un controllo ottimale della patologia. Ad oggi, tuttavia, i dati comparativi *real world* relativi all'efficacia e alla sicurezza di questa specifica transizione terapeutica necessitano di un'ulteriore caratterizzazione.

Sulla base del quadro clinico descritto, il presente studio longitudinale retrospettivo si pone come obiettivo generale quello di valutare l'efficacia clinica, il profilo di risposta neuroradiologica e la sicurezza della transizione terapeutica agli anticorpi monoclonali anti-CD20 (Ocrelizumab ed Ofatumumab) in una coorte di pazienti afferenti presso il Centro Sclerosi Multipla dell'Azienda Ospedaliera-Universitaria delle Marche, affetti da SMRR e provenienti da un trattamento con Fingolimod.

Inoltre, lo studio include l'obiettivo esplorativo di confrontare le due molecole anti-CD20 sopra descritte all'interno della popolazione reclutata. Pur considerando le differenze intrinseche nella via di somministrazione e nella cinetica compartimentale, l'analisi cercherà di evidenziare eventuali differenze nei tassi di persistenza di malattia in terapia sia da un punto di vista clinico che neuroradiologico.

5. Materiali e metodi

5.1 Disegno dello studio

Il presente studio adotta un disegno sperimentale longitudinale e osservazionale di tipo retrospettivo, basato su un modello di confronto intra-paziente, nel quale ciascun soggetto arruolato funge da controllo di se stesso.

Sono stati selezionati in maniera retrospettiva tutti i pazienti affetti da Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente (SMRR) in trattamento con Ocrelizumab (Ocrevus®) o Ofatumumab (Kesimpta®) presso il Centro Sclerosi Multipla dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, i quali soddisfacevano il criterio di precedente esposizione terapeutica ad un modulatore del recettore della S1P (Fingolimod).

L'architettura del protocollo prevede la ripartizione del follow-up di ogni singolo paziente in due finestre temporali consecutive e confrontabili: la fase pre-switch (corrispondente all'ultimo periodo di trattamento con Fingolimod) e la fase post-switch (corrispondente al periodo di trattamento successivo all'introduzione della terapia anti-CD20), per la quale sono stati considerati e analizzati i dati clinici, neuroradiologici e di sicurezza raccolti a un endpoint fisso di 24 mesi dall'inizio della terapia con OCR/OFA.

5.2 Criteri di eleggibilità

I criteri di inclusione sono stati:

- Pazienti adulti (> 18 anni);
- Diagnosi di SMRR secondo la revisione del 2017 dei criteri di McDonald;
- Trattamento con Fingolimod per un periodo ≥ 6 mesi e conseguente switch a Ocrelizumab (OCR) o Ofatumumab (OFA) per attività di malattia persistente;
- EDSS baseline ≥ 1 , dove il punto di partenza è definito come il periodo tra l'interruzione del modulatore del recettore S1P e l'inizio dell'anticorpo monoclonale e la valutazione viene eseguita ≥ 1 mese dopo qualsiasi ricaduta precedente;

- Disponibilità di almeno 2 visite cliniche post-basali, a 12 e a 24 mesi dall'inizio dell'OCR/OFA.
- Disponibilità di una risonanza magnetica cerebrale di follow-up con contrasto di gadolinio eseguita a 12 e a 24 mesi dall'inizio dell'OCR/OFA.

Viceversa, sono stati esclusi:

- Pazienti con forme progressive di SM;
- Pazienti che sono rimaste incinte durante il follow-up;
- Pazienti con schemi di dosaggio irregolari per OCR, definiti come intervalli di infusione superiori a 6 ± 1 mese.

5.3 Outcome clinici, neuroradiologici e di sicurezza

Al fine di valutare l'impatto dello switch terapeutico da Fingolimod ad OCR/OFA, sono stati definiti e quantificati precisi endpoint clinici e neuroradiologici, registrati sistematicamente per ciascun paziente sia durante l'ultimo periodo di esposizione al modulatore del recettore S1P, sia nel corso del follow-up in terapia anti-CD20.

È stato registrato il numero totale di episodi di riattivazione clinica acuta della malattia avvenuti nel corso dei due periodi di trattamento. Le ricadute sono state formalmente definite come il peggioramento di sintomatologia preesistente o la comparsa di nuovi sintomi neurologici che durano ≥ 24 ore, non attribuibili a febbre o malattia intercorrente, e che si verificano ≥ 30 giorni dopo una recidiva precedente.

La risposta biologica strutturale al cambio terapeutico è stata valutata mediante RM del sistema nervoso centrale. Gli esiti della RPERM sono stati analizzati come variabili temporali all'evento, definite dalla prima occorrenza di attività radiologica dopo l'inizio di OCR/OFA. Gli outcome considerati all'imaging comprendono:

- Nuove lesioni in T2: quantificazione numerica delle nuove lesioni iperintense o delle lesioni preesistenti che hanno mostrato un incremento volumetrico nelle sequenze pesate in T2 o FLAIR, analizzate come marker di carico lesionale cronico accumulato nelle due fasi dello studio.
- Aumento dimensionale delle lesioni: parametro volto a identificare i fenomeni di progressione o allargamento morfologico delle placche demielinizzanti già note.

- Lesioni captanti il mezzo di contrasto: conteggio del numero assoluto di lesioni iperintense nelle sequenze T1 dopo somministrazione di mezzo di contrasto a base di gadolinio (Gd+). Questo parametro è stato valutato come indicatore primario di infiammazione acuta attiva e di alterazione della permeabilità della barriera emato-encefalica.

Gli esiti di sicurezza includevano eventi avversi correlati al trattamento (AE). In particolare, è stato registrato il numero complessivo di eventi infettivi manifestatisi nel periodo successivo allo switch terapeutico. Conseguentemente, essi sono stati catalogati in base al distretto interessato e alla severità clinica, valutando l'eventuale associazione tra la terapia anti-CD20 e l'incidenza di complicanze infettive.

5.4 Analisi statistica

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando il software open-source jamovi, interfacciato con l'ambiente di calcolo statistico R [32] [33].

La distribuzione delle variabili e la presenza di eventuali asimmetrie sono state preliminarmente valutate mediante statistica descrittiva. I dati quantitativi sono stati espressi in termini di Media, Mediana, Deviazione Standard (SD) ed Errore Standard (SE), mentre le variabili categoriali sono state espresse come frequenze assolute e percentuali.

Data la natura longitudinale del protocollo e la distribuzione non parametrica dei dati, per il confronto intra-paziente dei parametri clinici e neuroradiologici prima e dopo lo switch terapeutico (fase in corso di trattamento con Fingolimod vs fase in corso di trattamento con terapia anti-CD20) è stato applicato il Test di Wilcoxon per campioni accoppiati.

Per l'analisi comparativa esplorativa inter-paziente, finalizzata a verificare l'esistenza di discrepanze nell'efficacia e nella sicurezza a seconda dell'anticorpo monoclonale anti-CD20 prescritto (OCR/OFA), è stato impiegato il Test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti.

Per tutte le analisi eseguite, la significatività statistica è stata fissata ad un livello di $p < 0,05$.

6. Risultati

6.1 Analisi descrittiva della popolazione di studio

La coorte finale arruolata presso il Centro Sclerosi Multipla dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche comprende un totale di 24 pazienti affetti da Sclerosi Multipla Recidivante-Remittente. Al fine di garantire la massima completezza e omogeneità dei dati, l'analisi degli outcome clinici, neuroradiologici e di sicurezza descritti nei paragrafi successivi è stata standardizzata prendendo in considerazione le rilevazioni effettuate a un endpoint fisso di 24 mesi dall'introduzione della terapia anti-CD20.

Dal punto di vista della ripartizione di genere, lo studio evidenzia una prevalenza del sesso femminile, con 15 pazienti di sesso femminile (63%) e 9 pazienti di sesso maschile (38%).

I dati descrittivi complessivi della popolazione mostrano un'età media al momento dello switch terapeutico di $46,38 \pm 10,32$ anni (mediana: 49,00 anni; range: 27–60 anni). La coorte è caratterizzata da una storia di malattia prolungata, con una media di $17,04 \pm 7,20$ anni dall'esordio dei primi sintomi neurologici (mediana: 14,50 anni; range: 8–30 anni).

Per quanto concerne il profilo clinico della disabilità, esso è stato valutato in modo longitudinale mediante la scala EDSS. Alla diagnosi i pazienti presentavano una disabilità lieve, con un punteggio EDSS medio di $1,56 \pm 0,68$ (mediana: 1,25; range: 1,00–3,00). Mentre all'ultima visita in terapia con Fingolimod (pre-switch) si è registrato un significativo incremento della disabilità accumulata nel tempo, con un valore EDSS medio salito a $2,83 \pm 1,83$ (mediana: 2,00; range: 1,00–6,50). Tale dato evidenzia come una quota di soggetti presentasse quadri di disabilità moderata-severa al momento del cambio di strategia terapeutica.

Al momento della transizione terapeutica verso l'anticorpo monoclonale anti-CD20, 18 pazienti (75%) sono stati indirizzati al trattamento con Ocrelizumab, mentre i restanti 6 pazienti (25%) hanno ricevuto Ofatumumab.

	età	Anni dall'esordio	EDSS alla diagnosi	EDSS ultima visita in TP con Fingolimod
Media	46.38	17.04	1.56	2.83
Mediana	49.00	14.50	1.25	2.00
Deviazione standard	10.32	7.20	0.68	1.83
Minimo	27	8	1.00	1.00
Massimo	60	30	3.00	6.50

Caratteristiche demografiche e cliniche basali della coorte.

Sesso (M=0; F=1)	Frequenze	% del Totale	% Cumulata
0	9	38 %	38 %
1	15	63 %	100 %

Distribuzione di genere all'interno della coorte esaminata.

Farmaco scelto (0= ocrelizumab; 1 = kesimpta)	Frequenze	% del Totale	% Cumulata
0	18	75 %	75 %
1	6	25 %	100 %

Distribuzione del farmaco anti-CD20 scelto per lo switch terapeutico nella coorte.

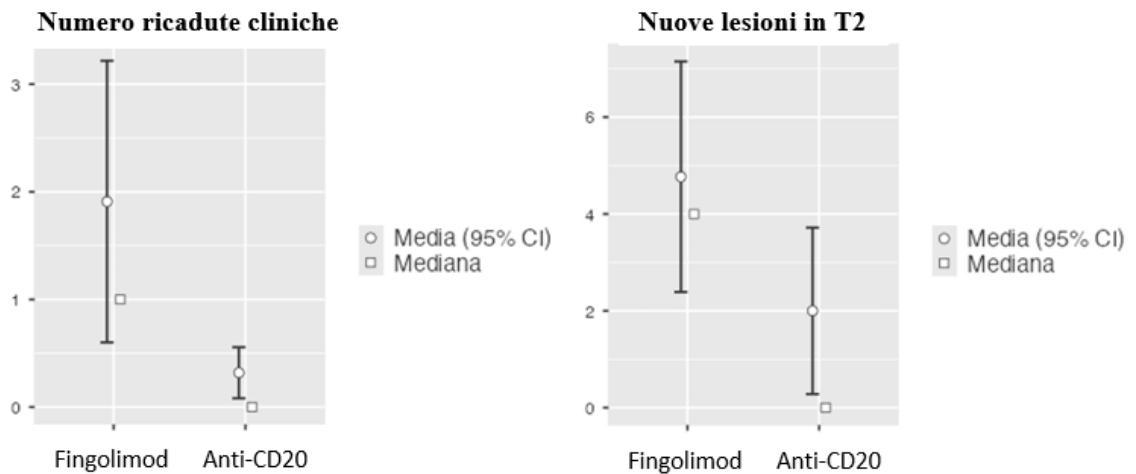
6.2 Valutazione dell'efficacia dello switch terapeutico

Al fine di determinare l'impatto clinico e neuroradiologico della transizione terapeutica, è stato applicato il Test di Wilcoxon per campioni accoppiati, confrontando l'attività di malattia documentata nel periodo di esposizione a Fingolimod con quella registrata in corso di terapia anti-CD20. I risultati dimostrano una riduzione statisticamente significativa di quasi tutti i parametri surrogati di attività di malattia:

1. Tasso di ricadute cliniche: durante il trattamento con Fingolimod, la media delle ricadute era pari a $1,91 \pm 3,13$ per paziente (mediana: 1,00). In seguito al passaggio alla terapia anti-CD20, si è assistito ad una drastica riduzione degli episodi acuti, con una media crollata a $0,32 \pm 0,57$ (mediana: 0,00). La differenza media di 3,00 ricadute evitate è risultata altamente significativa dal punto di vista statistico ($p = 0,004$).
2. Carico lesionale in T2: sotto terapia con Fingolimod, la media di nuove lesioni iperintense in T2 era di $4,77 \pm 4,38$ (mediana: 4). Successivamente allo switch, l'incidenza di nuovi focolai cronici si è più che dimezzata, attestandosi su una media di $2,00 \pm 3,16$ (mediana: 0). Questo decremento neuroradiologico ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,024$).
3. Attività infiammatoria focale (lesioni Gd+): all'ultima valutazione in corso di Fingolimod, la coorte mostrava un'evidente attività infiammatoria focale, con una media di $1,73 \pm 2,53$ lesioni captanti mezzo di contrasto (mediana: 1). A seguito dello switch con anti-CD20, l'attività biologica acuta a livello della barriera emato-encefalica è stata completamente azzerata, registrando una media di $0,00 \pm 0,00$ lesioni attive (mediana: 0,00). Tale azzeramento dell'attività captante è risultato statisticamente cruciale ($p = 0,010$).
4. Aumento dimensionale delle lesioni: si è osservata una lieve riduzione numerica della media, passata da $0,36 \pm 0,67$ sotto Fingolimod a $0,18 \pm 0,60$ in corso di anti-CD20 (mediana: 0 per entrambi i periodi). Tuttavia, questa specifica variazione morfologica non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,173$).

Tabella riassuntiva dei risultati sull'efficacia dello switch terapeutico.

Parametro valutato	Fase Fingolimod (Media \pm DS)	Fase Anti-CD20 (Media \pm DS)	Valore di <i>p</i>	Significatività
Ricadute cliniche (N=22)	1,91 \pm 3,13	0,32 \pm 0,57	0,004	Altamente significativo (<i>p</i> < 0,01)
Nuove lesioni in T2 (N=13)	4,77 \pm 4,38	2,00 \pm 3,16	0,024	Significativo (<i>p</i> < 0,05)
Lesioni Gd+ (N=11)	1,73 \pm 2,53	0,00 \pm 0,00	0,010	Significativo (<i>p</i> < 0,05)
Aumento dimensionale lesioni (N=11)	0,36 \pm 0,67	0,18 \pm 0,60	0,173	Non significativo (<i>p</i> \geq 0,05)

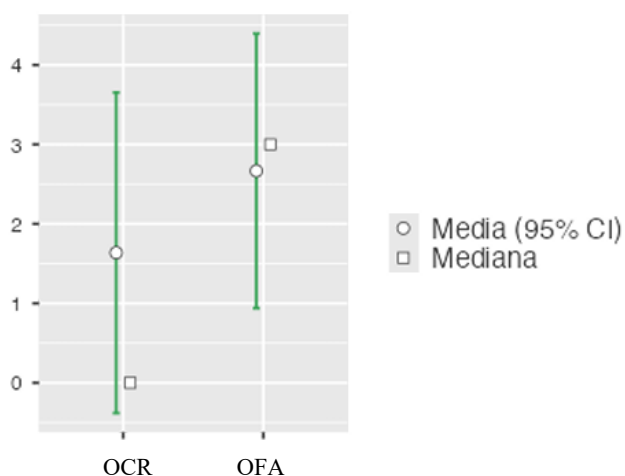


6.3 Analisi comparativa: Ocrelizumab versus Ofatumumab

Infine, è stata condotta un'analisi inter-gruppo mediante il Test U di Mann-Whitney per campioni indipendenti al fine di verificare se la scelta dello specifico anticorpo monoclonale anti-CD20 (Ocrelizumab, n = 18; Ofatumumab, n = 6) avesse influenzato gli outcome clinico-radiologici o la tollerabilità nel post-switch.

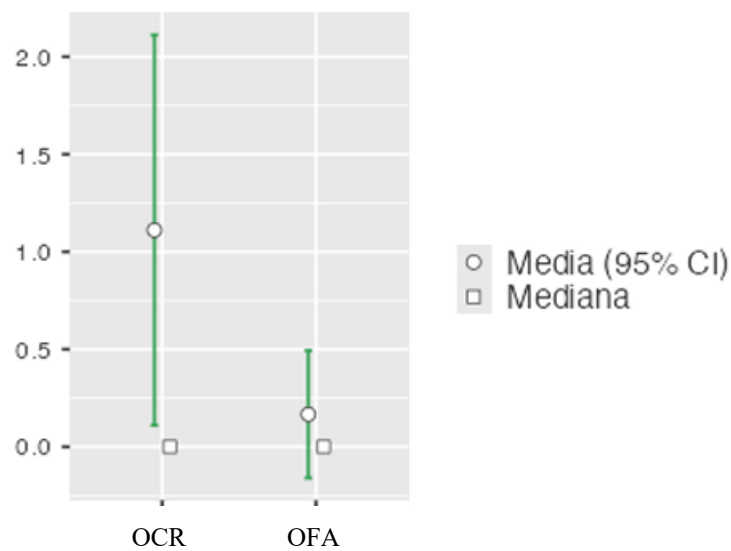
Tuttavia, i test non parametrici eseguiti non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra i due bracci terapeutici in termini di efficacia:

- Frequenza delle ricadute: il tasso di recidive nel post-switch è risultato omogeneo, registrando una media di $0,29 \pm 0,47$ eventi nel gruppo Ocrelizumab e di $0,33 \pm 0,82$ per Ofatumumab. Dal punto di vista statistico, tale minima fluttuazione decimale è priva di consistenza ($p = 0,749$), confermando l'assenza di una superiorità terapeutica di una molecola rispetto all'altra nel prevenire le ricadute cliniche.
- Nuove lesioni in T2: come illustrato nel grafico sottostante, si evidenzia un valore numerico inferiore nel gruppo Ocrelizumab (media: $1,64 \pm 3,41$; mediana: 0,00) rispetto al gruppo Ofatumumab (media: $2,67 \pm 1,53$; mediana: 3,00). Tuttavia, la differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($p = 0,101$).



Una tendenza descrittiva interessante è emersa dall'analisi del numero di complicanze infettive registrate nel post-switch. Come evidenziato nel grafico che segue, i pazienti trattati con Ocrelizumab hanno mostrato una media di $1,11 \pm 2,17$ eventi infettivi (mediana: 0,00), mentre nel gruppo in terapia con Ofatumumab la media è risultata pari a $0,17 \pm 0,41$ (mediana: 0,00).

Tuttavia, sotto il profilo del rigore statistico, la minore incidenza di infezioni nel braccio Ofatumumab non ha raggiunto la significatività ($p = 0,203$), risentendo fortemente dell'esiguità numerica del campione del secondo gruppo.



7. Discussione

Il presente studio clinico osservazionale si è posto l'obiettivo di valutare l'impatto clinico, neuroradiologico e il profilo di tollerabilità della transizione terapeutica da Fingolimod a terapie con anticorpi monoclonali anti-CD20 (Ocrelizumab o Ofatumumab) in una coorte reale di 24 pazienti affetti da SMRR.

Il dato principale e di maggiore rilevanza emerso dall'analisi longitudinale della coorte risiede nella drastica riduzione di tutti i principali indici di attività di malattia a 24 mesi dal passaggio ad Ocrelizumab/Ofatumumab.

Sotto il profilo clinico, il crollo del numero medio di ricadute (passato da 1,91 sotto Fingolimod a 0,32 nel post-switch, $p = 0,004$) dimostra come la transizione ad un meccanismo d'azione basato sulla deplezione selettiva dei linfociti B CD20+ sia in grado di interrompere la sequenza di riattivazioni cliniche in pazienti che mostravano una parziale risposta o un fallimento terapeutico al precedente modulatore del recettore S1P.

Questo dato trova un riscontro speculare nei parametri neuroradiologici. Infatti, il dimezzamento delle nuove lesioni iperintense in T2 (da una media di 4,77 a 2,00; $p = 0,024$) riflette un marcato rallentamento dell'accumulo del carico lesionale cronico a lungo termine.

Ancor più rilevante è il dato relativo all'azzeramento completo dell'attività infiammatoria focale acuta, documentato dalla riduzione a zero delle lesioni captanti gadolinio (da una media di 1,73 a 0,00; $p = 0,010$). L'interruzione della captazione del mezzo di contrasto attesta il ripristino dell'integrità funzionale della barriera emato-encefalica, confermando l'elevata potenza biologica degli anti-CD20 nel bloccare il traffico linfocitario verso il compartimento cerebrale e midollare.

L'unico parametro neuroradiologico a non aver raggiunto la significatività statistica nel confronto pre e post-switch è l'aumento dimensionale/morfologico delle lesioni preesistenti ($p = 0,173$). Questa discrepanza metodologica è coerente con la fisiopatologia della SM: mentre le nuove lesioni T2 e le lesioni Gd+ rispondono a meccanismi di infiammazione acuta periferica guidata dai linfociti (target d'elezione dei farmaci ad alta efficacia), le modificazioni morfologiche e l'allargamento radiale delle

placche preesistenti riflettono processi di neurodegenerazione cronica compartimentalizzata e attivazione microgliale intrinseca, parzialmente indipendenti dall'infiammazione acuta sistemica e meno responsivi nel breve/medio periodo agli switch terapeutici.

A seguire, il secondo obiettivo dello studio prevedeva un'analisi comparativa esplorativa per verificare l'esistenza di eventuali differenze in termini di efficacia e sicurezza tra i due farmaci anti-CD20 utilizzati nella coorte.

Sotto il profilo dell'efficacia, l'assenza di significatività statistica in tutti i parametri considerati (frequenza delle ricadute: $p = 0,749$; nuove lesioni in T2: $p = 0,101$; aumento dimensionale: $p = 1,000$) suggerisce una sostanziale equivalenza terapeutica tra Ocrelizumab ed Ofatumumab nel contesto del post-switch. La lieve fluttuazione numerica osservata nella media delle nuove lesioni T2 (1,64 per Ocrelizumab vs 2,67 per Ofatumumab) non possiede la consistenza necessaria per essere interpretata come una reale superiorità clinica di una molecola rispetto all'altra. Questo risultato supporta l'ipotesi che il meccanismo biologico condiviso rappresenti il vero driver dell'efficacia terapeutica, indipendentemente dalla struttura anticorpale (umanizzata vs completamente umana) o dalla via e frequenza di somministrazione.

Quanto all'analisi delle complicanze infettive nel post-switch, pur in assenza di significatività statistica ($p = 0,203$), i dati evidenziano un trend clinico di forte interesse: i pazienti in trattamento con Ocrelizumab hanno registrato un tasso medio di eventi infettivi nettamente superiore rispetto al gruppo Ofatumumab ($1,11 \pm 2,17$ versus $0,17 \pm 0,41$). Dal punto di vista clinico, questa divergenza, sebbene condizionata dalla ridotta numerosità campionaria del braccio Ofatumumab ($n=6$), apre importanti spunti di riflessione. La somministrazione endovenosa semestrale di Ocrelizumab determina una deplezione B-cellulare profonda e costante nel tempo; al contrario, Ofatumumab, somministrato mensilmente per via sottocutanea a dosaggi inferiori, simula una cinetica più graduale che potrebbe favorire una parziale e ciclica ricostituzione immunitaria periferica o un minore impatto sui livelli di immunoglobuline sieriche totali, traducendosi in una minore suscettibilità alle infezioni. Tale tendenza suggerisce che, a parità di efficacia clinica, il profilo di sicurezza a lungo termine potrebbe rappresentare un fattore discriminante fondamentale nella scelta personalizzata della molecola.

8. Limiti dello studio

Nell'interpretazione dei risultati ottenuti, è necessario tenere in considerazione diverse limitazioni che richiedono cautela nella generalizzazione delle conclusioni.

Un primo limite è rappresentato dalla ridotta numerosità campionaria e dallo sbilanciamento dei gruppi. La coorte esaminata è composta da 24 pazienti complessivi e, sebbene tale numerosità campionaria sia stata sufficiente a dimostrare l'efficacia globale dello switch terapeutico, l'esiguità numerica del sottogruppo Ofatumumab ($n = 6$) e la conseguente distribuzione sbilanciata rispetto ad Ocrelizumab ($n = 18$) limita fortemente la potenza statistica dell'analisi comparativa inter-gruppo. Ciò aumenta significativamente il rischio di incorrere in un errore di tipo II (falso negativo), riducendo la capacità di identificare come statisticamente significative differenze che potrebbero essere clinicamente rilevanti.

Inoltre, si deve tener conto dell'elevata variabilità e dispersione dei dati. Infatti, l'analisi descrittiva ha evidenziato ampie deviazioni standard in diverse variabili basali, in particolare nel numero di ricadute e nel conteggio delle nuove lesioni in T2 durante il precedente trattamento con Fingolimod. Tale marcata dispersione riflette una forte eterogeneità intrinseca alla popolazione studiata, verosimilmente legata a differenze individuali nella durata di malattia, nel burden infiammatorio e nella suscettibilità biologica ai trattamenti. Questa variabilità riduce la precisione delle stime e può attenuare la significatività statistica.

Anche la disponibilità incompleta di alcune variabili nel registro clinico (in particolare per gli outcome radiologici di follow-up) ha comportato un decremento della numerosità campionaria effettiva nelle singole analisi, con potenziale introduzione di *bias* e riduzione della robustezza dei risultati.

Dal punto di vista del disegno, la natura retrospettiva e osservazionale espone lo studio ai classici *bias* di selezione. In particolare, non è possibile escludere il fenomeno del *confounding by indication* (confondimento per indicazione terapeutica), in quanto la scelta clinica di indirizzare il paziente verso Ocrelizumab o Ofatumumab nel post-switch potrebbe essere stata guidata da caratteristiche cliniche latenti, gravità di malattia o comorbidità non completamente controllate.

Un ulteriore limite è rappresentato dall'assenza di una valutazione sistematica dell'EDSS dopo lo switch terapeutico, che impedisce di trarre conclusioni solide sull'impatto a lungo termine dei farmaci anti-CD20 sulla progressione della disabilità e, di conseguenza, sulla componente neurodegenerativa e cronica della patologia.

Infine, la durata non perfettamente omogenea del tempo di osservazione tra i diversi pazienti potrebbe aver parzialmente influenzato la probabilità di intercettare e registrare gli eventi clinici e radiologici, con specifico riferimento al tasso di ricadute e all'incidenza delle complicanze infettive.

9. Conclusione

Nonostante le limitazioni metodologiche sopra menzionate, i risultati della presente tesi forniscono chiare indicazioni preliminari a supporto della strategia di switch terapeutico verso farmaci anti-CD20 nei pazienti affetti da SMRR con persistenza di attività di malattia in corso di trattamento con Fingolimod.

La drastica riduzione delle ricadute cliniche e il quasi totale azzeramento della componente infiammatoria focale acuta alla risonanza magnetica (lesioni Gd+) confermano l'efficacia biologica della deplezione di linfociti B in questa popolazione di pazienti. L'assenza di superiorità statistica tra Ocrelizumab ed Ofatumumab suggerisce un'equivalenza clinica nel controllo della malattia, spostando il fulcro della scelta terapeutica sulla personalizzazione del trattamento.

In virtù della sua natura, il presente lavoro si configura come uno studio esplorativo e generatore di ipotesi. Saranno necessari futuri studi prospettici, condotti su coorti multicentriche più ampie e standardizzate, per consolidare le evidenze di sicurezza emerse e superare i limiti della variabilità campionaria.

10. Bibliografia e sitografia

- [1] Khan G, Hashim MJ. Epidemiology of Multiple Sclerosis: Global, Regional, National and Sub-National-Level Estimates and Future Projections. *J Epidemiol Glob Health*. 2025 Feb 10;15(1):21. doi: 10.1007/s44197-025-00353-6. PMID: 39928193; PMCID: PMC11811362
- [2] ‘Mapping multiple sclerosis around the world - key epidemiology findings’ Atlas of MS, 3rd Edition – Epidemiology Report 2020. Available on: www.atlasofms.org
- [3] Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816-1821. doi:10.1177/1352458520970841
- [4] Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2021 Nov;17(11):676-688. doi: 10.1038/s41582-021-00556-y. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34584250.
- [5] ‘Barometro della Sclerosi Multipla 2025’. Disponibile su: <https://www.aism.it/barometro>
- [6] Wallin M, Culpepper W, Nichols E et al.: Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 2019; 18, 269-285
- [7] Boutitah-Benyaich, I., Eixarch, H., Villacieros-Álvarez, J. et al. Multiple sclerosis: molecular pathogenesis and therapeutic intervention. *Sig Transduct Target Ther* 10, 324 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02415-4>
- [8] Titus HE, Chen Y, Podojil JR, Robinson AP, Balabanov R, Popko B, Miller SD. Pre-clinical and Clinical Implications of "Inside-Out" vs. "Outside-In" Paradigms in Multiple Sclerosis Etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci*. 2020 Oct 27;14:599717. doi: 10.3389/fncel.2020.599717. PMID: 33192332; PMCID: PMC7654287.
- [9] A.-L. Dubessy, B. Stankoff : Fisiopatologia della Sclerosi Multipla. *EMC - Neurologia* (Volume 26, Issue 1), febbraio 2026. [https://doi.org/10.1016/S1634-7072\(25\)51364-8](https://doi.org/10.1016/S1634-7072(25)51364-8)
- [10] Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, Wolinsky JS, Balcer LJ, Banwell B, Barkhof F, Bebo B Jr, Calabresi PA, Clanet M, Comi G, Fox RJ, Freedman MS, Goodman AD, Inglese M, Kappos L, Kieseier BC, Lincoln JA, Lubetzki C, Miller AE, Montalban X, O'Connor PW, Petkau J, Pozzilli C, Rudick RA, Sormani MP, Stüve O, Waubant E, Polman CH. Defining the clinical

course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278-86. doi: 10.1212/WNL.0000000000000560. Epub 2014 May 28. PMID: 24871874; PMCID: PMC4117366.

[11] Lebrun-Frénay C, Okuda DT, Siva A, Landes-Chateau C, Azevedo CJ, Mondot L, Carra-Dallière C, Zephir H, Louapre C, Durand-Dubief F, Le Page E, Bensa C, Ruet A, Ciron J, Laplaud DA, Casez O, Mathey G, de Seze J, Zeydan B, Makhani N, Tutuncu M, Levraut M, Cohen M, Thouvenot E, Pelletier D, Kantarci OH. The radiologically isolated syndrome: revised diagnostic criteria. *Brain*. 2023 Aug 1;146(8):3431-3443. doi: 10.1093/brain/awad073. PMID: 36864688; PMCID: PMC11004931.

[12] Heba Elmetwally Farahat, et al. 'Multiple Sclerosis Variants Case Series and Literature Review'. Science World Publishing, 2025.

[13] Hardy T, Miller D 'Sclerosi concentrica di Baló'. *Lancet Neurology*, 13, 740-746

[14] Tafti D, Ehsan M, Xixis KL. Multiple Sclerosis. 2024 Mar 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. PMID: 29763024.

[15] Thompson A, Banwell B, Barkhof F et al. 'Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria'. *The Lancet Neurology*, 2017; 17, 162-173.

[16] Montalban X, Lebrun-Frénay C, Oh J et al. 'Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria'. *The Lancet Neurology*, 24, 850-865.

[17] Freedman MS, Selchen D, Prat A, Giacomini PS. Managing Multiple Sclerosis: Treatment Initiation, Modification, and Sequencing. *Can J Neurol Sci*. 2018 Sep;45(5):489-503. doi: 10.1017/cjn.2018.17. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29893652

[18] Maria Chiara Buscarinu, Multiple Sclerosis Update 2022 - Anno 4, Numero 1. Disponibile su: https://multiplesclerosisupdate.it/wp-content/uploads/2022/03/MSUpdate_annoIV_1_2022_pp17-22.pdf

[19] Coyle PK, Freedman MS, Cohen BA, Cree BAC, Markowitz CE. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis treatment: A practical review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Apr;11(4):842-855. doi: 10.1002/acn3.52017. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38366285; PMCID: PMC11021614.

[20] Chun, J., Giovannoni, G. e Hunter, SF Terapia con modulatori del recettore della sfingosina 1-fosfato per la sclerosi multipla: segnalazione differenziale del recettore a valle ed effetti sul profilo clinico. *Drugs* 81 , 207–231 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01431-8>.

- [21] Lobaina M, Shanina E. Fingolimod. 30 maggio 2024. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Gennaio 2026—. PMID: 38861621.
- [22] Roy R, Alotaibi AA, Freedman MS. Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2021 Apr;35(4):385-402. doi: 10.1007/s40263-021-00798-w. Epub 2021 Apr 2. PMID: 33797705.
- [23] Margoni M, Preziosa P, Filippi M, Rocca MA. Anti-CD20 therapies for multiple sclerosis: current status and future perspectives. *J Neurol*. 2022 Mar;269(3):1316-1334. doi: 10.1007/s00415-021-10744-x. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34382120; PMCID: PMC8356891.
- [24] Lamb YN. Ocrelizumab: Una revisione della sclerosi multipla. *Droghe*. febbraio 2022; 82(3):323-334. doi: 10.1007/s40265-022-01672-9. Epub 2022 febbraio. PMID: 35192158; PMCID: PMC8862399.
- [25] Hartung HP, Benedict RHB, Berger T, Bermel RA, Brochet B, Carroll WM, Freedman MS, Holmøy T, Karabudak R, Nos C, Patti F, Perrin Ross A, Vanopdenbosch L, Vollmer T, Wuerfel J, Clinch S, Kadner K, Kuenzel T, Kulyk I, Raposo C, Thanei GA, Killestein J. Ocrelizumab in fase iniziale di sclerosi multipla recidivante-remittente: The Phase IIIb ENSEMBLE 4-Ennale, Prova a braccio singolo, in etichetta aperta. *Neurologia*. 24 dicembre 2024; 103(12): e210049. doi: 10.1212/WNL.0000000000210049. Epub 3 dicembre. PMID: 39626127; PMCID: PMC11752213.
- [26] Ma HY, Ma YB, Ye PJ, Bai R. Uno studio retrospettivo sulla farmacovigilanza dell'ocrelizumab nella sclerosi multipla: analisi del database FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Medicina (Baltimora)*. 3 ottobre 2025; 104(40): e44883. doi: 10.1097/MD.00000000000044883. PMID: 41054069; PMCID: PMC12499679.
- [27] Awada Z, Hameed N, Harel A. Profilo dell'ofatumumab nel trattamento della sclerosi multipla: progettazione, sviluppo e ruolo nella terapia. *Droga Des Devel Ther*. 12 dicembre 2024;18:5985-5996. doi: 10.2147/DDDT.S315174. PMID: 39687682; PMCID: PMC11648548.
- [28] Hauser SL, Kappos L, Bar-Or A, Wiendl H, Paling D, Williams M, Gold R, Chan A, Milo R, Das Gupta A, Karlsson G, Sullivan R, Graham G, Merschhemke M, Häring DA, Vermersch P. Lo sviluppo dell'ofatumumab, un anticorpo monoclonale anti-CD20 completamente umano per uso pratico nel trattamento della sclerosi multipla recidivante. *Neurol Ther*. Ottobre 2023; 12(5):1491-1515. doi: 10.1007/s40120-023-00518-0. Epub 14 luglio 2023. PMID: 37450172; PMCID: PMC10444716.

- [29] Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, Montalban X, Cohen JA, Cross AH, Deiva K, Ganjgahi H, Häring DA, Li B, Pingili R, Ramanathan K, Su W, Willi R, Kieseier B, Kappos L. Efficacia e sicurezza dell'ofatumumab in pazienti recentemente diagnosticati e senza trattamento con sclerosi multipla: Risultati di ASCLEPIOS I e II. *Mult Scler.* settembre 2022; 28(10):1562-1575. doi: 10.1177/13524585221078825. Epub 10 marzo 2022. PMID: 35266417; PMCID: PMC9315184.
- [30] Kang, C., Blair, H.A. Ofatumumab: A Review in Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Drugs* 82, 55–62 (2022). <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01650-7>
- [31] Hauser SL, Zielman R, Das Gupta A, Xi J, Stoneman D, Karlsson G, Robertson D, Cohen JA, Kappos L. Efficacy and safety of four-year ofatumumab treatment in relapsing multiple sclerosis: The ALITHIOS open-label extension. *Mult Scler.* 2023 Oct;29(11-12):1452-1464. doi: 10.1177/13524585231195346. Epub 2023 Sep 11. PMID: 37691530; PMCID: PMC10580679.
- [32] The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
- [33] R Core Team (2021). R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01).