

H.-P. Hartung

Lo studio BENEFIT: il Betaferon nella sclerosi multipla precoce

Riassunto I farmaci immunomodulatori si sono dimostrati in grado di modificare il decorso della sclerosi multipla (SM). Tuttavia ancora oggi si discute quando sia più opportuno iniziare tale trattamento. Quattro sono i punti che suggeriscono che il ritardo nell'inizio del trattamento con IFN-beta possa essere deleterio per il paziente SM: (1) il danno assonale secondario all'infiammazione inizia molto precocemente nel corso della SM; (2) gli eventi patologici che si verificano precocemente nella SM sono predittivi del futuro decorso della malattia; (3) l'attività infiammatoria nella SM recidivante non è confinata agli episodi clinici, ma spesso inizia prima di tale episodio e generalmente continua anche durante la remissione; (4) l'attività immuno-mediata che è alla base della SM può divenire difficilmente controllabile nelle fasi avanzate di malattia. Questi dati indicano che il trattamento con IFN-beta dovrebbe essere iniziato al più presto possibile scegliendo la dose migliore di IFN-beta.

Parole chiave Sclerosi multipla • Trattamento precoce • Interferone beta-1b • Studio BENEFIT

H.-P. Hartung (✉)

Department of Neurology, Heinrich-Heine-University
Moorenstr. 5, D-40225 Duesseldorf, Germania
e-mail: hans-peter.hartung@uni-duesseldorf.de

La presenza di farmaci in grado di modificare il decorso della sclerosi multipla (SM) ha sollevato nuove domande su quale sia il trattamento più efficace o quando sia più opportuno iniziare tali terapie.

Se per quanto riguarda il primo punto sembra ormai assodato che esista una relazione dose-efficacia nel trattamento della sclerosi multipla con interferone beta, come dimostrato da studi come EVIDENCE [1] ed INCOMIN [2], il secondo punto rimane ancora aperto.

Recentemente alcuni studi hanno evidenziato come l'inizio della sclerosi multipla nella vita di un paziente non coincida con l'esordio clinico della malattia. Anche grazie all'utilizzo di nuove tecniche RMN, è stato messo in evidenza come già al momento della prima manifestazione clinica di SM, siano presenti numerose lesioni demielinizzanti o siano presenti chiari segni di perdita assonale. Ulteriori dati indicano che la percentuale di perdita assonale nella fase iniziale della malattia è molto più elevata rispetto alla fase più avanzata [3], e che il grado di atrofia cerebrale è correlato al numero di lesioni infiammatorie osservate alla RMN [4].

Anche l'attività infiammatoria compare precocemente nei pazienti affetti da SM, anche anni prima dell'esordio clinico della malattia e può persistere anche durante i periodi di remissione di malattia.

Non risulta ancora chiara la relazione esistente tra l'infiammazione e la perdita assonale; sembra comunque plausibile che il danno assonale possa svilupparsi indipendentemente dalla lesione demielinizzante. D'altro canto un processo infiammatorio che agisca per un lungo periodo di tempo, pur non portando a morte l'assone, potrebbe causare neurodegenerazione e quindi deficit neurologico irreversibile e disabilita permanente [5].

Queste osservazioni hanno permesso di sviluppare il concetto della "soglia clinica", in base all'accumulo di

lesioni demielinizzanti, il danno assonale e l'atrofia corticale si svilupperebbero molti anni prima dell'esordio clinico della malattia. Se è vero dunque che la prima manifestazione clinica costituisce solo la "punta di un iceberg" e che la malattia è progredita per anni, quindi un possibile trattamento precoce appare utile.

Da qui nasce l'ipotesi che un intervento precoce mediante farmaci immunomodulatori possa da un lato rallentare l'accumulo di lesioni demielinizzanti e dall'altro ritardare l'esordio clinico della SM. Lo studio BENEFIT (*BEtaferon in Newly Emerging MS For Initial Treatment*) infatti prende in considerazione l'efficacia e la tollerabilità di 250 µg (8MUI) di interferone beta-1b somministrato a giorni alterni a pazienti con un primo evento demielinizzante indicativo di SM. Questo studio fornirà così informazioni legate agli effetti a lungo termine del trattamento precoce sul decorso della malattia.

Bibliografia

1. Panitch H, Goodin DS, Francis G et al (2002) Randomized, comparative study of interferon beta-1a treatment regimens in MS: The EVIDENCE Trial. *Neurology* 59:1496–1506
2. Durelli L, Verdun E, Barbero P et al (2002) Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-1a for multiple sclerosis: results of a 2-year prospective randomised multicentre study (INCOMIN). *Lancet* 359:1453–1460
3. Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A et al (2002) Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decrease over time. *Brain* 125:2202–2212
4. Coyle PK, Hartung HP (2002) Use of interferon beta in multiple sclerosis: rationale for early treatment and evidence for dose and frequency-dependent effects on clinical response. *Mult Scler* 8:2–9
5. Montalban X (2004) The pros and cons of early treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *J Neurol* 251[Suppl 4]:IV30-IV34