

L'appropriatezza terapeutica degli IFN β nei diversi *setting* di pazienti con sclerosi multipla

Prof. Francesco Patti

Dipartimento GF Ingrassia, UOS Sclerosi Multipla AOU Policlinico G Rodolico-San Marco, Università di Catania

Dr. Ruggero Patti

Farmacista libero professionista, volontario in ricerca

La sclerosi multipla (SM) è una malattia demielinizzante infiammatoria e neurodegenerativa, cronica e ad elevata complessità del sistema nervoso centrale, con prevalenza globale stimata per il 2020 di > 2,8 milioni di casi.¹

I sintomi della SM di solito compaiono negli adulti tra i 20 e i 50 anni di età e comprendono affaticamento, disabilità visiva, debolezza motoria, atassia, mobilità ridotta, tremore, alterazioni della sensibilità, dolore, compromissione della funzione genitourinaria, depressione e deterioramento cognitivo.² Questi sintomi hanno un impatto negativo sulla qualità della vita dei pazienti (QoL) interferendo con il mondo lavorativo, relazioni interpersonali, la sfera intima, le attività ricreative e altre attività quotidiane.^{3,4}

Per la maggior parte dei pazienti con SM prevale il decorso recidivante remittente⁵, caratterizzato da una fase iniziale di episodi neurologici (recidive) seguiti da remissione. A questa fase che caratterizza l'esordio e in genere i primi 20 anni di malattia segue una seconda fase consistente nel progressivo accumulo di disabilità neurologica.^{6,7}

L'eziopatogenesi della SM

I meccanismi patologici alla base della progressione della SM sono multifattoriali e non completamente noti.⁸⁻¹²

Diversi fattori etiologici, ambientali e genetici sono alla base della malattia; non è chiaro se gli stessi fattori associati ad

altri quali ad esempio età, modalità di presentazione della malattia, numero di recidive, carico lesionale alla RM cerebrale e spinale possono convergere nel predire i pazienti che andranno in progressione. Ventinove anni fa, l'IFN sottocute (SC) β -1b è stato autorizzato dalla FDA come primo trattamento prescrivibile per pazienti affetti da SM recidivante remittente. Per il suo meccanismo d'azione si rimanda alla **Figura 1**.

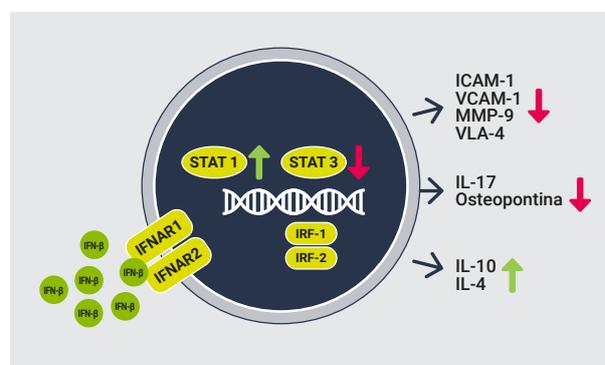


Figura 1. Meccanismo d'azione dell'IFN- β nella SM.

L'interferone beta (IFN- β) si lega al recettore dell'interferone α/β presente sulla superficie cellulare dei linfociti CD4⁺, esercitando un'attività antiinfiammatoria. IFN- β impedisce la migrazione cellulare a livello della barriera ematocefalica attraverso l'inibizione di MMP-9, riducendo il rapporto MMP-9/TIMP1 e l'espressione delle proteine VCAM e ICAM-1. IFN- β regola la produzione di citochine pro-infiammatorie IL-17 e delle osteopontine attraverso l'attivazione del complesso STAT-1 e l'inibizione di STAT-3, nonché riducendo la secrezione di IL-17 delle cellule T mediante la via di segnale IFNAR delle cellule dendritiche e mieloidi. Dall'altra parte, IFN- β favorisce la produzione di citochine antiinfiammatorie Th2 come IL-10 e IL-4. Ulteriori studi, in vitro e su modelli animali, hanno suggerito che IFN- β favorisce la riparazione del CNS e il recupero dal danno neuronale attraverso l'attivazione di NGF negli astrociti. IFN- β presenta un ruolo attivo nella regolazione dell'attività autoimmune attraverso l'incremento delle cellule NK CD56 che producono citochine antiinfiammatorie come IL-10 e interagendo con le cellule T autoimmuni a livello dei tessuti linfoidi secondari e nel sistema nervoso centrale.

I vari studi hanno dimostrato che l'IFN β -1b può favorevolmente incidere sul decorso della malattia riducendo il numero di recidive, di nuove lesioni T2 e di lesioni captanti gadolinio.¹³ Studi successivi hanno confermato che ogni interferone ha effetti simili a quelli precedentemente osservati negli studi registrativi dell'IFN β -1b, anche se alcuni *head to head* (INCOMIN ed EVIDENCE) hanno dimostrato che l'alta dose dell'IFN β -1b e di altre formulazioni di IFN β -1a può determinare risultati migliori in termini di numero di recidive e parametri di RM di quanto osservato nei pazienti trattati con IFN β -1a per via intramuscolare 1 sola volta a settimana (**Tabella 1**).^{14,15}

Va inoltre segnalato che per oltre 20 anni, in Europa, l'IFN β -1b è stato l'unico farmaco registrato, prescrivibile e rimborsabile per il trattamento della sclerosi multipla in fase secondariamente progressiva (**Tabella 1**).¹⁶

I risultati pubblicati nel 1993 sull'IFN β -1b sono stati realizzati grazie ad un progetto sperimentale imperniato su due studi identici condotti dal 1988 al 1990. Il placebo è stato confrontato con due diverse dosi di IFN β -1b (1,6 MIU e 8,0 MIU), entrambe somministrate per via sottocutanea a giorni alterni. Gli *endpoint* primari di questi studi sono stati rappresentati dalle differenze nei tassi di esacerbazioni e dalla percentuale di pazienti che rimangono liberi da ricadute. Come sopra

riportato, lo studio ha mostrato risultati dose-dipendente con significativa riduzione del tasso annuale di esacerbazione nei pazienti trattati con alte dosi di IFN β -1b rispetto al placebo. Inoltre, nello stesso gruppo è stata riscontrata una maggiore percentuale di pazienti liberi da ricadute (36 vs 18, rispettivamente). Il secondo studio, invece, ha esplorato principalmente gli effetti dell'IFN β -1b sulla RM, con risultati favorevoli nel gruppo trattato con IFN β -1 b in termini di carico lesionale già al primo anno. Gli eventi avversi sono stati sempre ben gestiti: dalla sindrome influenzale, all'aumento delle transaminasi e al distiroidismo. Più rare altre manifestazioni di natura trombogena.

L'IFN β -1b è stato testato anche nella forma secondariamente progressiva. La progressione della disabilità, misurata da un aumento di 1.0 punto all'EDSS sostenuto per almeno 3 mesi è stata individuata quale *endpoint* primario. Lo studio ha rilevato una differenza statisticamente significativa, a favore del gruppo trattato con IFN β -1b, con ritardo di progressione di 9-12 mesi e una riduzione del 30% del tasso annuale di recidiva. Nello stesso studio è stata osservata nel gruppo di pazienti trattati con IFN β -1b una riduzione del 32,1% della percentuale di pazienti che ha dovuto fare ricorso alla carrozzina. Tra gli eventi avversi, va segnalato il rischio di incremento della spasticità (**Tabella 1**).¹⁶

Tabella 1. Principali studi randomizzati di efficacia dell'IFN β -1b

| Studio | Pazienti | Anno | Outcome clinici | Comparatore |
|---|---|------|--|-----------------|
| IFN β -1b study group ¹³ | SM RR | 1993 | Riduzione di recidive, delle lesioni captanti gadolinio e del carico lesionale | Placebo |
| INCOMIN ¹⁴ | SM RR | 2006 | Recidive, carico lesionale, lesioni captanti | IFN β -1a |
| European Study Group on IFN β -1b ¹⁶ | SM SP | 1998 | Ritardo di progressione, riduzione di recidive | Placebo |
| BENEFIT ²⁷ | Sindrome Clinicamente Isolata di malattia demielinizzante | 2009 | Ritardo nella conversione a sclerosi multipla definita | Placebo |

SM: Sclerosi Multipla; RR: Recidivante Remittente; SP: Secondariamente Progressiva

IFN β e qualità della vita

Gli esiti riferiti dai pazienti (*Patient Reported Outcomes*, PROs) sono diventati sempre più importanti nella ricerca e nella pratica clinica per la comprensione degli effetti della SM sulla quotidianità dei pazienti.

I PROs includono fra gli altri aspetti lo stato di salute gene-

rale, l'impatto dei sintomi della SM, il funzionamento fisico e mentale e la QoL correlata allo stato di salute (HRQoL). I sintomi neurologici lamentati dai pazienti con SM possono interferire con la vita di tutti i giorni e i diversi farmaci presentano un impatto diverso in questi ambiti specifici che sono indicativi dello stato di malattia del paziente. Certamente gli interferoni e l'IFN β -1b potrebbero esercitare un effetto de-

trimentale sulla qualità della vita per aspetti di scarsa tollerabilità: eritema sul sito di iniezione, dolore, elevata frequenza di somministrazioni, sindrome simil-influenzale, necrosi cutanea e altri. Tuttavia, studi datati e altri studi più recenti dimostrano che gli interferoni non hanno effetto negativo su qualità della vita,¹⁷ considerando gli effetti di questa classe di farmaci sul decorso della malattia. Nel tempo, molti eventi avversi che incidono negativamente su tollerabilità e qualità della vita sono stati migliorati dall'utilizzo di specifici *devices* di autoiniezione che hanno ridotto il *burden* per il paziente e una migliore accettazione della terapia.^{18,19}

IFN β e depressione

L'uso terapeutico degli IFN è stato associato ad un aumento del rischio di sentimenti soggettivi di malattia, tra cui affaticamento e depressione.²⁰

Effetti collaterali neuropsichiatrici, tra cui depressione e idee di suicidio, sono stati identificati per la prima volta in pazienti trattati con IFN α per infezione da epatite virale.

L'ampio uso di interferoni e più segnatamente di IFN β -1b non supporta l'associazione tra terapia con IFN β e la depressione. Una revisione sistematica di 10 studi ha rilevato la mancanza di un'associazione tra depressione e terapia con IFN β . Tre studi su 10, invece, hanno mostrato che i pazienti con pregressa diagnosi di depressione potrebbero sviluppare un episodio depressivo maggiore durante i primi 6 mesi di trattamento.²¹

Il ruolo di IFN β nel panorama terapeutico della SM - *Escalation* versus terapia ad alta efficacia

Le terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs), variano in termini di efficacia, profilo di sicurezza, modalità e facilità di somministrazione.²² Il beneficio del trattamento precoce nella SM evidenzia l'importanza della scelta della terapia sin dalle prime fasi della malattia.²³

Sono molti i fattori che incidono sulla scelta del trattamento; tra questi trovano un ruolo non trascurabile, oltre agli aspetti più precipuamente riconducibili allo stato e al decorso della malattia, età, sesso, potenziale fertile, condizioni di comorbidità precedenti l'uso di DMTs, tollerabilità e costi. L'approccio terapeutico più comunemente considerato è quello di utilizzare una prima linea di terapia modificante il decorso, cui si attribuiscono caratteristiche di maggiore sicurezza e profilo di moderata efficacia (ri-

spetto alle DMT ad alta efficacia), seguito da un periodo di monitoraggio della evoluzione clinica e di *escalation* verso un trattamento più efficace, se e quando l'attività della malattia lo richiede.²⁴

Tuttavia, rovesciando l'ipotetica piramide temporale, la I linea seguita da II linea, con un approccio che vede sin dall'inizio la II linea, ovvero trattando precocemente il paziente con terapie ad alta efficacia, si potrebbe prevenire l'accumulo di danni irreversibili del sistema nervoso centrale, persino nel lungo termine.²⁵ Va sottolineato, però, che le terapie ad alta efficacia possono essere associate a maggiore rischio di eventi avversi.²⁵ Pertanto, la decisione se iniziare il trattamento con farmaci ad alta efficacia o passare alla seconda linea in seguito deve essere opportunamente ed accuratamente valutata in termini di rapporto rischio/beneficio.

Nel corso degli ultimi 2 anni si è assistito alla pandemia SARS-CoV-2; è noto che l'interferone possiede attività antivirali (come precedentemente riportato) e che non altera affatto la risposta anticorpale ai comuni vaccini, inclusa la risposta anticorpale ai vaccini adottati per contrastare il Covid-19. Di contro, gli anti-CD20, il fingolimod e altri farmaci immunosoppressivi (ozanimod, ponesimod, alemtuzumab) alterano la risposta anticorpale sierologica, non facendola montare quasi del tutto e inducono i clinici a ritardare la somministrazione di DMTs. Anche in quest'ottica l'IFN β -1b potrebbe essere una valida alternativa ponte.²⁶

Setting di pazienti che potrebbero trarre maggiore beneficio dal trattamento con IFN β

Sindrome Clinicamente Isolata di malattia demielinizzante

Si è accennato prima all'impiego precoce dei farmaci modificanti il decorso della malattia, in quei pazienti che non soddisfano ancora i criteri della diagnosi di SM e che sono classificati come affetti da Sindrome Clinicamente Isolata di malattia demielinizzante. Tutti gli studi di settore, incluso il BENEFIT che ha studiato questo effetto in pazienti esposti a placebo o IFN β -1b, hanno dimostrato un netto ritardo nella conversione a sclerosi multipla definita in quei pazienti che erano stati randomizzati sin dall'inizio a trattamento con IFN β -1b (**Tabella 1**).^{27,28}

Gravidanza

Gli IFN (interferoni) sono ben tollerati in gravidanza e in donne che allattano. Altri DMTs, invece, sono controindicati

prima/durante la gravidanza (fingolimod o teriflunomide). Pazienti trattati con questi farmaci, potrebbero fruire di un periodo "ponte" che sfrutti l'utilizzo di IFN β e la sospensione dei farmaci controindicati nel periodo periconcezionale e di gestazione.^{29,30}

L'AIFA ha già revocato da un anno la controindicazione di non uso in gravidanza nel Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto degli IFN β .

Pazienti ad alto rischio infettivo e popolazione anziana

I pazienti ad alto rischio di infezioni gravi, come i pazienti più anziani e pazienti con comorbidità nei quali potrebbero aumentare i rischi associati ai farmaci ad alta efficacia, possono beneficiare del profilo di sicurezza dell'IFN β .

Dato il ruolo degli IFN nelle risposte immunitarie native a infezioni virali, non sorprende che le proprietà antivirali di IFN β siano state così ampiamente studiate nella SM.³¹

In risposta al nuovo coronavirus (Covid-19), è stato ipotizzato che gli IFN possono, in combinazione con altri agenti antivirali, risultare efficaci per il trattamento di infezione da coronavirus, anche nelle sue forme più gravi.³²

Recentemente è stato osservato che il trattamento combinato con lopinavir, ritonavir, ribavirina e IFN β -1b è risultato più efficace del semplice trattamento con antivirali, senza IFN β -1b.³³ In un altro studio osservazionale, l'interferone è risultato il DMT associato a minore frequenza e minore gravità di infezione da SARS-CoV-2.³⁴

L'età della popolazione di pazienti affetti da SM è in aumento a causa del maggiore uso di terapie efficaci per la SM e migliori interventi per le comorbidità associate alla SM.³⁵⁻³⁷

I pazienti anziani affetti da SM hanno spesso età e comorbidità che possono renderne più complessa la gestione.^{38,39}

Tanto accade, perché l'invecchiamento è spesso accompagnato da immunosenescenza, ovvero una riduzione della funzione dell'immunità innata e adattativa⁴⁰ che colpisce tanto le cellule B⁴¹ quanto le cellule T CD4+ e CD8+.^{41,42}

Il consolidato profilo di sicurezza dell'IFN β suggerisce la sua potenziale utilità nei pazienti più anziani, in particolare quelli con comorbidità, i cui rischi potrebbero essere aumentati da alcune terapie per la SM.

La prescrivibilità e rimborsabilità di IFN β -1b nelle forme secondariamente progressive ne rende più facile l'uso in quei pazienti che sono in una fase di transizione da SM recidivante-remittente alla forma secondariamente progressiva, intervenendo tempestivamente e precocemente con una terapia efficace prima che il passaggio alla forma secondariamente progressiva sia definitivo. Diversi studi hanno affrontato il ruolo dei farmaci modificanti il decorso della malattia sui disturbi cognitivi; tutti questi studi, inclusi quelli che hanno

riguardato l'IFN β -1b hanno dimostrato un impatto favorevole reale, significativo e clinicamente rilevante. In pazienti con Sindrome Clinicamente Isolata di malattia demielinizzante, questo effetto è stato rilevato sin dalle prime battute e si è mantenuto per tutto il tempo di esposizione al trattamento.

Conclusioni

Dalla scoperta del ruolo antivirale degli IFN nel 1957, la ricerca ha dimostrato che l'IFN β è un immunomodulatore⁴³ che promuove la produzione di citochine antinfiammatorie^{44,45}, ed è implicato in diversi processi della complessa risposta immunitaria.⁴⁶

Summary

- **IFN β è una citochina naturale presente in molte specie animali, uomo compreso**

- **IFN β presenta un'attività antinfiammatoria sul sistema immunitario disregolato di pazienti con sclerosi multipla**

- **IFN β -1b è il primo farmaco ad essere stato autorizzato per la cura della sclerosi multipla recidivante remittente**

- **IFN β -1b è il primo farmaco ad essere stato autorizzato per la cura della sclerosi multipla secondariamente progressiva**

- **IFN β -1b è risultato efficace nelle forme lievi e moderate di malattia**

- **Nel ricco armamentario terapeutico di DMTs, l'IFN β -1b gioca il suo ruolo:**

- Anche all'**esordio della malattia, nelle forme clinicamente isolate**

- In giovani **donne in età fertile e con desiderio di gravidanza** (farmaco somministrabile anche in corso di gestazione e allattamento)

- In soggetti in **età più avanzata e con alta probabilità di immunosenescenza e con comorbidità**

- Nel momento si decida di adottare una **strategia ponte di de-escalation** in specifici periodi della vita di pazienti che avevano avuto necessità di ricorrere a trattamenti ad elevata efficacia terapeutica

- **In pazienti ad alto rischio di infezioni**

Bibliografia

1. Atlas of MS (3rd edition). The Multiple Sclerosis International Federation; 2020.
2. Williams AE, Vietri JT, Isherwood G, Flor A. Symptoms and association with health outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a US patient survey. *Mult Scler Int*. 2014;2014:203183.
3. Zwibel HL, Smrtka J. Improving quality of life in multiple sclerosis: an unmet need. *Am J Manag Care*. 2011;17:S139–45.
4. Benito-Leon J, Manuel Morales J, Rivera-Navarro J, Mitchell AJ. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil Rehabil*. 2003;25(23):1291–303.
5. Iwanowski P, Losy J. Immunological differences between classical phenotypes of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2015;349(1):10–4.
6. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83(3):278–86.
7. Confavreux C, Vukusic S. The clinical course of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:343–69.
8. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple sclerosis: mechanisms and immunotherapy. *Neuron*. 2018;97(4):742–68.
9. Lassmann H. Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8:a028936.
10. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:545–58.
11. Grigoriadis N, van Pesch V, ParadigMS Group. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *Eur J Neurol*. 2015;22(Suppl 2):3–13.
12. Kunkl M, Frasca S, Amormino C, Volpe E, Tuosto L. T helper cells: the modulators of inflammation in multiple sclerosis. *Cells*. 2020;9(2):482.
13. IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB multiple sclerosis study group. *Neurology*. 1993;43(4):655–661. doi:10.1212/WNL.43.4.655
14. Durelli L, Barbero P, Clerico M; INCOMIN Trial Study Group. *Neurology*. 2006 Dec 26;67(12):2264; author reply 2264-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000252724.67789.1e.
15. Betaseron [prescribing information]. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2020.
16. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998;352(9139):1491–1497. doi:10.1016/S0140-6736(98):10039-9
17. Patti F, Pappalardo A, Montanari E, Pesci I, Barletta V, Pozzilli C. Interferon-beta-1a treatment has a positive effect on quality of life of relapsing-remitting multiple sclerosis: results from a longitudinal study. *J Neurol Sci*. 2014 Feb 15;337(1-2):180-5. doi: 10.1016/j.jns.2013.12.006. Epub 2013 Dec 26.
18. Francesco Patti, María Luisa Martínez Ginés, Christiane Norenberg, Fernando Duarte Caron. BetaEval Global: Prospective, Multinational, Observational Cohort Study of Patients Using BETACONNECT Patient Prefer Adherence 2020 Apr 28;14:771-779. doi: 10.2147/PPA.S245955
19. Butler O, Heeg S, Holl K, Frenz AK, Wicklein EM, Rametta M, Yeo S. Real-World Assessment of Interferon- β -1b and Interferon- β -1a Adherence Before and After the Introduction of the BETACONNECT Autoinjector: A Retrospective Cohort Study. *Drugs Real World Outcomes*. 2021 Sep;8(3):359-367. doi: 10.1007/s40801-021-00248-5
20. Dantzer R. Cytokine, sickness behavior, and depression. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(2):247–64.
21. Alba Pale L, Leon Caballero J, Samsó Buxareu B, Salgado Serrano P, Perez SV. Systematic review of depression in patients with multiple sclerosis and its relationship to interferon β treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;17:138–43.
22. Vidal-Jordana A. New advances in disease-modifying therapies for relapsing and progressive forms of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2018;36(1):173–83.
23. Noyes K, Weinstock-Guttman B. Impact of diagnosis and early treatment on the course of multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013;19(17 Suppl):s321–31.
24. Ontaneda D, Tallantyre E, Kalincik T, Planchon SM, Evangelou N. Early highly effective versus escalation treatment approaches in relapsing multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2019;18:973–80.
25. Merkel B, Butzkueven H, Traboulsee AL, Havrdova E, Kalincik T. Timing of high-efficacy therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(6):658–65.

26. Sormani MP, Schiavetti I, Landi D, Carmisciano L, De Rossi N, Cordioli C, Moiola L, Radaelli M, Immovilli P, Capobianco M, Brescia Morra V, Trojano M, Tedeschi G, Comi G, Battaglia MA, Patti F, Fragoso YD, Sen S, Siva A, Furlan R, Salvetti M and the Musc 19 Study Group SARS-CoV-2 serology after COVID-19 in multiple sclerosis: An international cohort study *Multiple Sclerosis Journal* 2022, vol 28 (7) 1034-1040; doi: 10.1177/13524585211035318)
27. Kappos L, Freedman MS, Polman CH, Edan G, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Barkhof F, Radü EW, Metzigg C, Bauer L, Lanius V, Sandbrink R, Pohl C; BENEFIT Study Group Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol.* 2009 Nov;8(11):987-97. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70237-6.
28. Kappos L, Edan G, Freedman MS, Montalbán X, Hartung HP, Hemmer B, Fox EJ, Barkhof F, Schippling S, Schulze A, Pleimes D, Pohl C, Sandbrink R, Suarez G, Wicklein EM; BENEFIT Study Group. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology.* 2016 Sep 6;87(10):978-87. doi: 10.1212/WNL.0000000000003078
29. Dobson R, Hellwig K. Use of disease-modifying drugs during pregnancy and breastfeeding. *Curr Opin Neurol.* 2021 Jun 1;34(3):303-311. doi: 10.1097/WCO.0000000000000922.
30. Thiel S, Ciplea AI, Gold R, Hellwig K. The German Multiple Sclerosis and Pregnancy Registry: rationale, objective, design, and first results. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Nov 22;14:17562864211054956. doi: 10.1177/17562864211054956.
31. Hong J, Tejada-Simon MV, Rivera VM, Zang YC, Zhang JZ. Anti-viral properties of interferon beta treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2002;8(3):237–42.
32. Sallard E, Lescure F-X, Yazdanpanah Y, Mentre F, Peiffer Smadja N. Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19. *Antiviral Res.* 2020;178:104791.
33. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;395(10238):1695–704.
34. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al. Disease modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol.*2021;89(4):780–9.
35. Magyari M, Sorensen PS. The changing course of multiple sclerosis: rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(3):320–6.
36. Marrie RA, Yu N, Blanchard J, Leung S, Elliott L. The rising prevalence and changing age distribution of multiple sclerosis in Manitoba. *Neurology.* 2010;74(6):465.
37. Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, et al. Epidemiology and treatment of multiple sclerosis in elderly populations. *Nat Rev Neurol.*2019;15(6):329–42.
38. Ostolaza Ibanez A, Corroza Lavineta J, Ayuso Blanco T. Multiple sclerosis and aging: comorbidity and treatment challenges. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;50:102815
39. Hua LH, Hersh CM, Tian F, Mowry EM, Fitzgerald KC. Clinical characteristics of a large multi-center cohort of people with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;47:102637.
40. Grebenciucova E, Berger JR. Immunosenescence: the role of aging in the predisposition to neuro-infectious complications arising from the treatment of multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(8):61.
41. Costantini E, D'Angelo C, Reale M. The role of immunosenescence in neurodegenerative diseases. *Mediators Inflamm.* 2018:6039171.
42. Rodriguez IJ, Lalinde Ruiz N, Llano Leon M, Martinez Enriquez L, Montilla Velasquez MDP, Ortiz Aguirre JP, et al. Immunosenescence study of T cells: a systematic review. *Front Immunol.* 2021;11:604591.
43. Vandembark AA, Huan J, Agotsch M, La Tocha D, Goelz S, Offner H, et al. Interferon-beta-1a treatment increases CD56bright natural killer cells and CD4+CD25+ Foxp3 expression in subjects with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2009;215(1–2):125–8.
44. Rudick RA, Ransohoff RM, Pepler R, Medendorp SV, Lehmann P, Alam J. Interferon beta induces interleukin-10 expression: relevance to multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1996;40(4):618–27.
45. Feng X, Yau D, Holbrook C, Reder AT. Type I interferons inhibit interleukin-10 production in activated human monocytes and stimulate IL-10 in T cells: implications for Th1-mediated diseases. *J Interferon Cytokine Res.* 2002;22(3):311–9.
46. Feng X, Bao R, Li L, Deisenhammer F, Arnason BGW, Reder AT. Interferon-beta corrects massive gene dysregulation in multiple sclerosis: short-term and long-term effects on immune regulation and neuroprotection. *EBioMedicine.* 2019;49:269–83.

© 2023 Clinical Practice
Registrazione del Tribunale di Milano n. 60 del 17.02.2019
BIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO MEDICO Anno V | n. 01 | 2023

Editore

Clinical Network Srl
Via Gallarate, 106
20151 Milano
Tel. +39 02 3669 2890
redazione@clinicalnetwork.it

Direttore Scientifico

Augusto Martellini

Segreteria di redazione

Marta Agostani

Responsabile di redazione

Mauro Pignataro

Redazione

Gioia Lenzi

Sono riservati all'Editore tutti i diritti di divulgazione, traduzione e riproduzione con ogni procedimento (Art. 13 L.d.A.). Copie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo del periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dall'Editore. Tutte le figure e le tabelle sono tratte integralmente dalle fonti bibliografiche citate in didascalia e sono state modificate graficamente, a eccezione di quelle elaborate da dati tratti dalla fonte bibliografica citata. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. L'Editore e il suo organico hanno posto la massima cura nella compilazione del contenuto di questa pubblicazione; tuttavia, declinano la responsabilità per ogni eventuale utilizzo della pubblicazione stessa e per eventuali errori, omissioni o inesattezze e per le conseguenze che da ciò possono derivare. Ogni prodotto menzionato deve essere utilizzato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

ISSN 2785-0897 (Online)
ISSN 2785-3047 (Printed)