

S m ILE

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 3
N. 4 - 2019

4

Razionale della terapia di induzione e della terapia incrementale nei pazienti affetti da sclerosi multipla

Assunta Bianco

102

La catena leggera del neurofilamento come biomarcatore nella sclerosi multipla

Lorenzo Gaetani

109

Le disfunzioni delle basse vie urinarie nella sclerosi multipla

Carmela Leone

112



Intervista a... Dott. Roberto Bergamaschi

Responsabile del Centro SM dell'IRCCS
Fondazione Mondino, Pavia

120

La perfusione cerebrale nella sclerosi multipla

Ilaria Bartolomei

124

Immunosenescenza e sclerosi multipla

Emanuele D'Amico

127

Cladribina: una scommessa contro la sclerosi multipla

Concetta Domenica Gargano

130



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità di vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00).



APP

Personalizzabile in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzabile e multicanale, al fianco del paziente e del Centro SM.

adveva

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Da sempre
ti siamo vicini.
Ora, ancora di più.

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Via Giovanni Antonelli 47 - 00197 Roma

Tel. +39 06 21129605 - P.IVA 14476051009

info@medimay.it - www.medimay.it

Direttore Responsabile

Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale

Pietro IAFFALDANO

Fabio MARCHIORETTO

Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Iscrizione al R.O.C.

N. 30782 8/01/2018

Registrazione Tribunale di Roma

N. 8/2018 25/01/2018

ISSN 2533-2546

Stampa

Industria Grafica Umbra S.r.l.

Via Umbria, 148/7 - 06059 Todi (PG)

Finito di stampare nel mese di ottobre 2019

Gli articoli rispecchiano esclusivamente l'esperienza degli Autori. Tutti i diritti riservati. È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte. La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dall'Autorità competente.

Indice

- Razionale della terapia di induzione e della terapia incrementale nei pazienti affetti da sclerosi multipla
Assunta Bianco 102
- La catena leggera del neurofilamento come biomarcatore nella sclerosi multipla
Lorenzo Gaetani 109
- Le disfunzioni delle basse vie urinarie nella sclerosi multipla
Carmela Leone 112
-  **intervista a...** Dott. Roberto Bergamaschi
Responsabile del Centro SM dell'IRCCS Fondazione Mondino, Pavia 120
- La perfusione cerebrale nella sclerosi multipla
Ilaria Bartolomei 124
- Immunosenescenza e sclerosi multipla
Emanuele D'Amico 127
- Cladribina: una scommessa contro la sclerosi multipla
Concetta Domenica Gargano 130

Razionale della terapia di induzione e della terapia incrementale nei pazienti affetti da sclerosi multipla

Assunta Bianco

Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione

I farmaci impiegati nel trattamento della Sclerosi Multipla (SM) possono essere suddivisi in due categorie: quelli che hanno l'obiettivo di modificare il decorso e l'evoluzione della malattia, i cosiddetti farmaci modificanti il decorso della malattia (DMDs), e quelli finalizzati a ridurre i sintomi, i cosiddetti trattamenti sintomatici, che includono la terapia steroidea ad alte dosi in pazienti con ricaduta di malattia e tutti i farmaci utilizzati per la spasticità, i farmaci anti-fatica e i farmaci per i disturbi urinari e intestinali. Tra i DMDs, ad oggi sono stati approvati almeno 15 farmaci diversi per il trattamento delle forme recidivanti-remittenti, un ampio ventaglio terapeutico che permette di personalizzare la cura in base all'attività di malattia e alle esigenze del singolo paziente.

Nel trattamento della SM vengono utilizzate due differenti strategie terapeutiche con diversi DMDs in base all'aggressività e all'attivi-

tà di malattia del singolo paziente: la terapia di induzione e la terapia incrementale. La terapia incrementale, *escalation therapy*, è l'approccio più tradizionale e più conservativo nella gestione della malattia, con rischi minori legati agli effetti collaterali dei farmaci. Si inizia di solito con i farmaci definiti di prima linea (interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, dimetilfumarato e in alcuni casi anche con fingolimod) e si verifica periodicamente l'attività di malattia con controlli clinici e radiologici per determinare la non-risposta o la risposta parziale alla terapia al fine di valutare tempestivamente un cambio terapeutico verso terapie più efficaci (natalizumab, ocrelizumab); queste terapie, però, necessitano di una somministrazione continua per poter mantenere gli effetti terapeutici desiderati.

La terapia di induzione, *induction therapy*, si propone di iniziare con il farmaco più efficace, anche se comporta maggiori rischi in termini di

effetti collaterali, con l'obiettivo di ridurre o annullare l'attività di malattia. A una fase di terapia di induzione può seguire una fase di mantenimento dell'effetto terapeutico, ottenuto con terapie meno potenti. Alcune di queste nuove terapie sono state denominate terapie da immuno-ricostituzione per il loro effetto di ricostituzione sul sistema immunitario. Alemtuzumab e il trapianto autologo di cellule staminali sono considerate terapie da immuno-ricostituzione non specifiche perché agiscono sia sull'immunità adattativa che, in misura minore, sull'immunità innata, mentre cladribina viene definita terapia da immuno-ricostituzione selettiva, perché agisce sull'immunità adattativa. Queste terapie si caratterizzano per brevi periodi di trattamento attivo, mantenendo però un'efficacia a lungo termine proprio perché l'immuno-ricostituzione "resetta" le popolazioni cellulari con un *trend* verso le cellule regolatorie e un *milieu* meno infiammatorio.

Terapie di induzione

Il concetto di terapia di induzione con un farmaco potente seguita da una terapia di mantenimento per ottenere una remissione di malattia a lungo termine è un approccio terapeutico derivato dalle terapie oncologiche. Per esempio in alcuni settori dell'onco-ematologia come nella leucemia linfoblastica acuta, l'utilizzo di regimi terapeutici di induzione associati a combinazione di trapianto di midollo osseo e farmaci citotossici ha aumentato la sopravvivenza dell'80% a 5 anni per una malattia che fino a qualche decennio fa era rapidamente fatale.

Analogamente, nella SM la terapia di induzione significa semplicemente iniziare il trattamento più potente sul sistema immunitario per garantire il più precocemente possibile una remissione di malattia o meglio la *No Evidence of Disease Activity* (NEDA) e quindi diminuire la disabilità a lungo termine, prima di utilizzare altre terapie immunosoppressive o immunomodulanti che potrebbero lasciare un'impronta irreversibile sul sistema immunitario. Queste terapie, per il profilo di rischio di effetti collaterali, vengono ad essere utilizzate in pazienti con esordio altamente aggressivo per cercare di prevenire, il prima possibile, danni strutturali precoci correlati all'infiammazione che portano inevitabilmente a demielinizzazione e, in ultimo, a perdita assonale.

Trattamento precoce

Nelle ultime due decadi, grazie alla combinazione di studi epidemiologici, radiologici e interventistici con il farmaco, si è definito il concetto della terapia precoce (*early treatment*) per prevenire l'accumulo di disabilità e il rischio di transizione a

forme secondariamente progressive. A oggi, infatti, i fattori prognostici associati con un alto rischio di disabilità a lungo termine sono ben caratterizzati: il numero di ricadute cliniche e il numero di nuove lesioni alla RMN, soprattutto al midollo spinale, nei primi due anni di malattia correlano con una disabilità maggiore raggiunta in tempi più brevi.

I pazienti candidati alla strategia di induzione, alla luce del profilo di rischio e della maneggevolezza dei farmaci induttori, dovrebbero essere quelli con fattori prognostici negativi: pazienti giovani, con malattia altamente attiva definita come 2 o più ricadute nell'ultimo anno, pazienti con ricaduta severa che porta a una disabilità con un punteggio >4 all'EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) o pazienti che presentano un peggioramento alla scala EDSS di più di due punti dopo la ricaduta e contemporaneamente la presenza di lesioni captanti gadolinio alla RMN.

Un algoritmo semplice proposto dal gruppo MAGNIMS si potrebbe utilizzare nella *routine* clinica per definire e caratterizzare i pazienti con peggioramento della disabilità in base all'attività clinica e radiologica di malattia durante il primo anno di terapia con un DMD di prima linea. Il seguente algoritmo è stato proposto sulla base di uno studio che ha coinvolto 1.280 pazienti *naïve* trattati almeno per un anno con un interferone e con *follow-up* di almeno 24 mesi. Da questa popolazione sono emerse tre categorie di pazienti sulla base alla risposta terapeutica:

- **Pazienti con score 0:** definiti come pazienti con 0 ricadute e 0-2 nuove lesioni in T2 alla RMN che si caratterizzano per una bassissima probabilità di aumento della disabilità

nei due anni successivi, pur mantenendo la stessa terapia.

- **Pazienti con score 1:** definiti come pazienti con 0 ricadute e almeno 3 nuove lesioni in T2 o 1 ricaduta clinica e 0-2 nuove lesioni in T2 alla RMN; il 22% di questi pazienti aumentano la disabilità alla scala EDSS nei due anni successivi.
- **Pazienti con score 2:** definiti come pazienti con almeno 2 ricadute o pazienti con una ricaduta e più di 3 nuove lesioni in T2 alla RMN; il 29% di questi pazienti aumenta la disabilità alla scala EDSS durante il primo anno di terapia con DMD. Proprio per questo gruppo di pazienti potrebbe essere vantaggioso lo *shift* precoce a terapie di seconda linea oppure verso una terapia induttiva.

Ad oggi i trattamenti utilizzati nella SM con effetto induttivo sono mitoxantrone, alemtuzumab, cladribina e il trapianto autologo di cellule staminali.

Mitoxantrone

È stato il primo farmaco utilizzato come terapia induttiva nella SM; è un antracenedione scoperto nel 1978 e utilizzato in ambito oncologico nel cancro al seno avanzato, nel linfoma non Hodgkin, nella leucemia linfoblastica acuta, nella leucemia mieloide cronica e nel carcinoma ovarico. Il farmaco agisce come un immunosoppressore non selettivo interferendo sullo sviluppo delle cellule B e T proliferanti e non sulle cellule progenitrici con un effetto di lunga durata indipendente dall'ultima dose somministrata. Dall'ottobre del 2000 è stato approvato dalla FDA per le forme remittenti-ricidivanti in peggioramento e per le forme progressive con ricadute con una schedula di somministrazione di 12 mg/m² ogni

tre mesi per una dose cumulativa massima di 140 mg/m²; purtroppo il profilo di rischio importante (leucemia acuta, cardiotoxicità e amenorrea) ne ha limitato il suo utilizzo e oggi, nonostante l'ottimo profilo di efficacia, non è raccomandato nella pratica clinica

Trapianto autologo di cellule staminali (HSCT)

È la più aggressiva terapia di induzione utilizzata per la SM. Prevede un regime di condizionamento con terapie immunosoppressive molto potenti seguito dal trapianto di cellule staminali autologhe. Tra i regimi di condizionamento possono essere utilizzati il BEAM (carmustina, etoposide, citarabina e melphalan) oppure, con maggior frequenza negli ultimi anni, viene utilizzato un regime meno intenso con ciclofosfamide e immunoglobuline policlonali anti-timociti.

Una metanalisi di circa 15 studi, comprendenti in totale 764 pazienti affetti da SM trattati con trapianto autologo di cellule staminali, ha integrato risultati di efficacia e di tollerabilità con un 23% di pazienti che andavano incontro a progressione di disabilità e il 68% dei pazienti mantenevano il NEDA-3 a 5 anni dalla procedura. In questa metanalisi il tasso di mortalità si assestava al 2,1%, dato quest'ultimo che si sarebbe abbassato negli ultimi anni come confermato da un recente studio randomizzato e controllato che ha comparato un gruppo di pazienti trattati con HSCT rispetto a pazienti trattati con DMDs; quest'ultimo gruppo, molto eterogeneo, comprendeva 9 pazienti trattati con glatiramer acetato, 7 pazienti con IFN β , 1 paziente con teriflunomide, 14 con dimetilfumarato, 21 pazien-

ti con natalizumab e 2 pazienti con rituximab. L'*endpoint* primario dello studio è stato la progressione della disabilità confermata a 6 mesi. Solo 3 pazienti su 52 totali che avevano ricevuto il trapianto hanno mostrato progressione di disabilità vs 34 su 51 dei pazienti trattati con DMDs; inoltre il 90,3% dei pazienti sottoposti a trapianto non presentava evidenza di attività di malattia a 2 anni vs il 25,3% del gruppo trattato con DMDs. Il beneficio si manterrebbe nel lungo termine con il 78,5% di NEDA-3 nel gruppo dei trapianti vs il 3% nel gruppo DMD. In questo *trial*, infine, non ci sono stati decessi nel gruppo dei trapiantati, confermando l'abbassamento del tasso di mortalità ridotto negli ultimi anni a meno dell'1%. Il trapianto dovrebbe essere dunque considerato come scelta terapeutica nei pazienti con elevata attività di malattia.

Alemtuzumab

È un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD52, inizialmente utilizzato nel trattamento della leucemia linfocitica cronica, in Europa è stato approvato per il trattamento delle forme attive di SM, mentre negli USA, la FDA ne ha riservato il suo utilizzo solo nei pazienti con risposta inadeguata a due o più farmaci.

Il CD52 è una molecola di superficie presente su tutti i linfociti ma in minor misura anche sulle cellule dell'immunità innata come monociti, macrofagi, eosinofili, cellule *Natural Killer* e neutrofili. Le cellule staminali ematopoietiche non esprimono il CD52 e garantiscono quindi la ricostituzione immunologica dopo il trattamento. Alemtuzumab porta a una deplezione di lunga durata di tutti linfociti attraverso tre diversi meccanismi di

azione: citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente, citotossicità complemento-dipendente e, in minor misura, tramite apoptosi.

Per la scheda di somministrazione e i benefici di lunga durata viene classificato come terapia da immuno-ricostituzione. Un ciclo completo di alemtuzumab comprende un primo ciclo di terapia il primo anno con 12 mg/die per 5 giorni, seguito da un ciclo di tre giorni il secondo anno.

L'effetto sull'immunità adattativa e sulla ricostituzione è molto diverso tra i vari sottotipi cellulari. Le cellule B della memoria in media ripopolano in 3-6 mesi dopo la terapia e mostrano un incremento del 124-165% rispetto al basale dopo un anno dal trattamento. Le cellule T CD8 ritornano ai valori bassi della norma dopo 9-12 mesi, mentre i linfociti T CD4 si ricostituiscono molto lentamente con una deplezione che può durare per molti anni. Una deplezione di lunga durata si ha anche nei linfociti T pro-infiammatori CD20 positivi, mentre i monociti raggiungono i valori del basale dopo circa 3 mesi. La ripopolazione delle cellule B più veloce rispetto alle cellule T è probabilmente responsabile dell'espansione di cellule B non regolate da cellule T con produzione anticorpale in risposta ad antigeni *self* e quindi all'insorgenza di malattie autoimmuni, anche se non vi è ad oggi una chiara correlazione tra la cinetica di ripopolazione delle cellule B e l'esordio di malattie autoimmuni. La ricostituzione delle cellule T dipende invece dall'espansione di una minoranza di cellule T circolanti che non sono state bersaglio della risposta terapeutica e dalla ripopolazione delle cellule del midollo osseo dalle cellule site negli organi linfoidi primari e nel timo, con espansione

di cellule T regolatorie con funzioni soppressive. Il beneficio di lunga durata di alemtuzumab potrebbe inoltre derivare dal cambiamento dell'ambiente anti-infiammatorio citochinico indotto.

Gli studi registrativi di fase III di alemtuzumab sono stati il CARE-MS I, dove sono stati inclusi pazienti affetti da SM-RR *naïve* al trattamento che sono stati randomizzati a ricevere alemtuzumab ($n=376$) o IFN β -1a 44 mcg tre volte a settimana ($n=187$). Alemtuzumab riduceva del 55% il tasso annualizzato di ricadute (ARR) (alemtuzumab 0,18 vs IFN β -1a 0,39). La disabilità confermata a 6 mesi all'EDSS era dell'8% nel gruppo dei pazienti trattati con alemtuzumab vs l'11% nel gruppo trattato con IFN β . Alemtuzumab riduceva inoltre la proporzione dei pazienti con lesioni attive e nuove lesioni o lesioni aumentate di volume in T2 alla RMN, nonché riduceva la perdita di volume cerebrale medio, mentre il NEDA-3 in due anni è stato mantenuto dal 39% dei pazienti. I dati dello studio di estensione a 5 anni hanno evidenziato che la maggior parte dei pazienti (68,5%) ha mantenuto la risposta clinica senza ricevere un trattamento aggiuntivo, mentre il 22,1% riceveva un terzo ciclo, l'8% dei pazienti due ulteriori cicli e l'1,4% tre cicli aggiuntivi. La percentuale dei pazienti in NEDA-3 è stata del 62% nel terzo anno, del 60% nel quarto anno e del 62% nel quinto anno di estensione.

Il CARE-MS II è stato invece condotto in pazienti precedentemente trattati con un DMD: 426 pazienti sono stati randomizzati a ricevere alemtuzumab mentre 202 pazienti sono stati randomizzati a ricevere IFN β -1a sc tre volte a settimana. Alemtuzumab, anche in questi pazienti, ridu-

ceva l'ARR del 49% (alemtuzumab 0,26 vs IFN β 0,53) e la disabilità confermata a sei mesi alla scala EDSS era del 42% (alemtuzumab 13% vs IFN β 21%). Gli stessi dati sono stati confermati alla RMN sulle lesioni attive, sulle nuove lesioni in T2, sulle lesioni aumentate di volume e sulla riduzione del volume cerebrale medio.

I pazienti NEDA-3 a due anni erano del 39%. I dati dello studio di estensione a 5 anni hanno confermato l'efficacia a lungo termine con il 53% dei pazienti in NEDA-3 al terzo anno, il 54% al quarto anno, il 58% al 5° anno e il 27% dopo 5 anni.

Il profilo di sicurezza di alemtuzumab emerso durante gli studi registrativi ha evidenziato nella maggior parte dei pazienti reazioni legate all'infusione con un 3% di reazioni serie; inoltre, per il rilascio di citochine massivo indotte dalla necrosi cellulare, molti dei pazienti sperimentavano la riesacerbazione dei sintomi della SM; questi effetti sono stati mitigati con terapia di profilassi con steroidi ad alte dosi e terapia anti-instaminica. La terapia con alemtuzumab è correlata con lo sviluppo di malattie autoimmuni secondarie nel 48% dei pazienti con un *follow-up* medio di 7 anni; più del 40% dei pazienti sviluppa autoimmunità tiroidea sia in termini di iper- che ipotiroidismo, il 3,4% dei pazienti porpora trombocitopenica autoimmune mentre il 2% dei pazienti ha sviluppato nefropatia immuno-mediata, inclusi casi di malattia di Goodpasture e nefropatia membranosa, per la quale due pazienti hanno necessitato di trapianto renale. I disordini autoimmuni si sviluppano frequentemente dopo il 2-3° anno dal primo ciclo di terapia ma possono insorgere anche nel lungo termine; per tale motivo il

management del profilo di rischio include esami ematici e analisi delle urine per 48 mesi dall'ultima infusione di farmaco. È inoltre presente un'aumentata suscettibilità alle infezioni erpetiche, soprattutto nei primi mesi post-infusione; per tale motivo è indicata profilassi anti-erpetica dall'inizio del trattamento e per alcuni mesi dopo la terapia, almeno fino a quando i linfociti non aumentano sopra i $200 \times 10^9/l$.

Nel *post-marketing* il profilo di rischio infettivo ha evidenziato meningiti da *Listeria* per cui è raccomandato seguire prima dell'inizio della terapia delle indicazioni nutrizionali per ridurre il serbatoio di *Listeria* intestinale.

Nel *post-marketing* sono stati anche descritti casi anemia emolitica, alopecia, sindrome miastenica, disturbi respiratori inclusi alveolite emorragica, sindrome emofagocitica e un caso di PML.

Dal 12 aprile 2019 è in corso una revisione EMA in seguito a nuove segnalazioni di patologie immuno-mediate e di problemi cardiovascolari; come misura temporanea, mentre la revisione è in corso, il trattamento con alemtuzumab deve essere avviato solo negli adulti con SM altamente attiva, nonostante il trattamento con almeno due DMDs o dove altre terapie modificanti la malattia non possono essere utilizzate.

Cladribina

È un analogo nucleosidico della deossadenosina. Una sostituzione del cloro nell'anello purinico protegge cladribina dalla degradazione da parte dell'adenosina deaminasi e aumenta così il tempo di permanenza intracellulare del profarmaco cladribina. La successiva fosforilazione di cladribina alla forma trifosfato

attiva, 2-clorodeossadenosina trifosfato (Cd-ATP), è particolarmente efficace nei linfociti, a causa dei livelli costitutivamente elevati di deossicitidina-chinasi (dCK) e ai livelli relativamente bassi di 5'-nucleotidasi (5'-NTasi). Un rapporto dCK/5'-NTasi elevato favorisce l'accumulo di Cd-ATP e rende i linfociti T e B in divisione particolarmente suscettibili alla morte cellulare. A causa di un rapporto dCK/5'-NTasi più basso, altre cellule di origine midollare sono meno interessate dei linfociti. Variazioni dei livelli di espressione di dCK e 5'-NTasi tra sottotipi di cellule immunitarie potrebbero spiegare le differenze di sensibilità delle cellule immunitarie a cladribina.

A causa di questi livelli di espressione, le cellule del sistema immunitario innato sono meno colpite delle cellule del sistema immunitario acquisito.

Il meccanismo d'azione principale del Cd-ATP che induce apoptosi ha effetti diretti e indiretti sulla sintesi del DNA e sulla funzione mitocondriale. Nelle cellule in divisione, il Cd-ATP interferisce con la sintesi del DNA tramite l'inibizione della ribonucleotide reductasi e compete

con la deossadenosina trifosfato per l'incorporazione nel DNA da parte delle DNA polimerasi. Nelle cellule in fase di riposo, cladribina induce rotture del DNA a singola elica, consumo rapido di nicotinamide adenina dinucleotide, deplezione di ATP e morte cellulare. Vi è evidenza che cladribina possa indurre anche apoptosi diretta dipendente e indipendente dalla caspasi tramite il rilascio di citocromo-c e fattori di induzione dell'apoptosi nel citosol delle cellule non in divisione.

Il trattamento con cladribina orale determina una rapida riduzione delle cellule T CD4+ e CD8+ circolanti. Le cellule T CD8+ presentano una riduzione meno marcata e un recupero più rapido rispetto alle cellule T CD4+, con conseguente riduzione temporanea del rapporto CD4/CD8. Cladribina riduce, inoltre, le cellule B CD19+ e soprattutto le cellule B della memoria e le cellule B dei centri germinativi, mentre non ha come *target* le plasmacellule.

Cladribina ha un effetto minore anche sulle cellule dell'immunità innata e soprattutto sulle cellule *Natural Killer* CD16+/CD56+ e sui monociti che a loro volta presentano

un recupero più rapido delle cellule T CD4+. La riduzione di neutrofilii, piastrine ed eritrociti è invece modesta e transitoria. Cladribina può inoltre attraversare la barriera emato-encefalica con una concentrazione nel liquido cerebrospinale del 25% rispetto a quella plasmatica; questo meccanismo potrebbe sostenere la sua azione diretta anche nel sistema nervoso centrale.

L'efficacia e la sicurezza clinica di cladribina orale sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (CLARITY) in 1.326 pazienti con SM-RR. L'obiettivo dello studio è stata la valutazione dell'efficacia di cladribina vs placebo nel ridurre il tasso annualizzato di recadute (ARR), nel rallentare la progressione della disabilità e nel ridurre le lesioni attive misurate alla RMN. I pazienti hanno ricevuto placebo (n=437) o cladribina alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg (n=433) o 5,25 mg/kg di peso corporeo (n=456) durante le 96 settimane di studio (2 anni) suddivisa in due cicli di trattamento. I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg hanno ricevuto un primo ciclo di trattamento alle settima-



SITO WEB
Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM
Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 44 44 22 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP
Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA
Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

Da sempre
ti siamo vicini.

Ora, ancora di più.

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

Dall'esperienza maturata con il servizio Rebinfo nasce **adveva**®, il nuovo programma di supporto personalizzato e multicanale di Merck dedicato ai pazienti in trattamento con Rebif®: un aiuto concreto per l'aderenza al trattamento e le sfide quotidiane.

Al fianco del paziente e del centro SM.



ne 1 e 5 del primo anno e un secondo ciclo di trattamento alle settimane 1 e 5 del secondo anno. I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 5,25 mg/kg hanno ricevuto trattamenti aggiuntivi alle settimane 9 e 13 del primo anno. La maggior parte dei pazienti del gruppo placebo (87,0%) e dei gruppi di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg (91,9%) e 5,25 mg/kg (89,0%) ha completato le 96 settimane dello studio. I pazienti dovevano aver presentato almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti l'arruolamento. Oltre i 2/3 dei pazienti dello studio non erano stati precedentemente trattati per la SM con DMDs. I restanti pazienti erano stati trattati in precedenza con IFN β -1a, IFN β -1b, glatiramer acetato o natalizumab. Rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo, i pazienti con SM-RR che hanno ricevuto cladribina 3,5 mg/kg hanno presentato miglioramenti statisticamente significativi nel tasso annualizzato di ricadute, nella percentuale di pazienti liberi da ricadute durante le 96 settimane, nella percentuale di pazienti liberi da disabilità confermata durante le 96 settimane e nel tempo alla progressione dell'EDSS confermato a 3 mesi.

L'ARR è stato dello 0,14 per il gruppo di pazienti trattati con la dose di 3,5 mg/kg, dello 0,15 nei i pazienti trattati con la dose di 5,25 mg/kg e dello 0,33 nel gruppo placebo. I pazienti liberi da ricadute nel gruppo trattato erano, rispettivamente, dell'80% e del 79% rispetto al 60,5% del gruppo placebo, con un più basso rischio di progressione della disabilità a 3 e 6 mesi. I pazienti con NEDA-3 dopo due anni erano il 44% nel gruppo di trattamento 3,5mg/kg, il 46% nel gruppo a dose più alta e il 16% nel gruppo placebo.

Le analisi di efficacia *post-hoc* per sottogruppi sono state condotte nei pazienti con elevata attività di malattia trattati con cladribina alla dose cumulativa raccomandata di 3,5 mg/kg. Questi includevano sia pazienti con 1 recidiva nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+ in T1 o 9 o più lesioni in T2 durante la terapia con altri DMDs, sia pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento o meno con DMDs. Nelle analisi dei dati CLARITY è stato osservato un effetto coerente del trattamento sulle ricadute, con un ARR compreso tra 0,16 e 0,18 nei gruppi cladribina e tra 0,47 e 0,50 nel gruppo placebo.

Dei 1.184 pazienti che avevano completato lo studio CLARITY, 867 pazienti sono stati arruolati nello studio CLARITY *Extension*. In questo studio di estensione, l'ARR è rimasto basso nei pazienti che nello studio CLARITY erano stati trattati con la dose di 3,5 mg/kg (ARR 0,14) indipendentemente dal fatto che fossero stati randomizzati a continuare cladribina orale 3,5 mg/kg (ARR 0,15) o placebo (ARR 0,10). Nello studio di estensione la percentuale dei pazienti liberi da attività di malattia era del 76% nel gruppo placebo e dell'81% nel gruppo dei pazienti trattati, mentre il 77% dei pazienti nel gruppo placebo è rimasto libero da progressione di disabilità confermata a 3 mesi all'EDSS vs il 77% dei pazienti nel gruppo trattato. Lo studio ORACLE è stato invece condotto su 903 pazienti con un primo attacco di malattia con l'*endpoint* primario di stabilire il tasso di conversione a SM clinicamente definita, con il 67% dei pazienti nel gruppo trattato con la dose di 3,5 mg/kg e del 62% dei pazienti nel gruppo a dose più alta. La schedula di somministrazione di

cladribina prevede una dose raccomandata cumulativa di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno. Ogni ciclo consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 o 20 mg (una o due compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo.

La somministrazione orale di cladribina è ben tollerata e non è associata ad alcun sintomo. La linfopenia è correlata al meccanismo di azione del farmaco, di solito si tratta di linfopenie lievi-moderate (grado 0 o 1) che recuperano dopo 48 settimane dall'inizio del trattamento. Negli studi registrativi, la linfopenia severa (grado 3 o 4) alla fine del secondo anno è stata osservata solo nel 2,3% dei pazienti; questa percentuale si abbassa allo 0,8% se all'inizio del secondo anno di trattamento i pazienti hanno linfopenia di grado 0 o 1. Per tale motivo si raccomanda di iniziare la terapia solo con conta linfocitaria normale e di ritrattare nel secondo anno solo pazienti con linfopenia di grado 0-1 ($\geq 0,8 \times 10^9$ cell/l); il trattamento deve essere dunque posticipato di sei mesi in pazienti con linfopenia $<$ di 0,8 e dopo questo periodo di tempo se non si è avuta la ripresa, il paziente non deve essere più trattato. La conta linfocitaria è inversamente correlata con lo sviluppo di infezioni; le più frequenti osservate negli studi registrativi sono le riattivazioni erpetiche, soprattutto nei pazienti con linfopenia di grado 3 o 4. Non sono stati riportati casi di PML negli studi con cladribina orale nei pazienti trattati per la SM.

Per quanto riguarda lo sviluppo di neoplasie, i dati nel lungo termine confermano un tasso di incidenza standard (SIR) uguale alla popolazione generale e paragonabile agli altri DMDs. I dati sulla teratogenicità umana e la clastogenicità non sono ancora ben definiti; cladribina, inibendo la sintesi del DNA, non può essere somministrata durante la gravidanza e si consiglia sia alle donne che agli uomini di utilizzare una contraccezione attiva per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose; dopo questo periodo si può pianificare la gravidanza.

Conclusioni

La terapia di induzione o le terapie da immuno-ricostituzione includono periodi di somministrazione bre-

vi a fronte del controllo dell'attività di malattia nel lungo termine che vanno ben oltre il periodo di trattamento attivo.

Riassumendo, nei pazienti trattati con alemtuzumab la remissione nel lungo termine si ha nel 58-68,5% dei pazienti dopo un ciclo completo di terapia senza necessità di trattamenti aggiuntivi come riportato dai dati degli studi di estensione a 5 anni degli studi registrativi, mentre dopo terapia con cladribina, dagli studi registrativi emerge che il 75, 1% dei pazienti non presenta nuove ricadute di malattia nel terzo e nel quarto anno dopo il trattamento.

Le terapie di induzione hanno il vantaggio, per le donne affette da SM, di poter pianificare la gravidanza e

il periodo di allattamento; infatti la donna può rimanere incinta dopo 4 mesi dall'ultima infusione di alemtuzumab e dopo 6 mesi dall'ultima somministrazione di cladribina. Le terapie di induzione, e soprattutto le terapie da immuno-ricostituzione, sono una valida opzione terapeutica nei pazienti *naïve* con malattia altamente attiva e nei pazienti *non responders* dopo terapia modificante la malattia. La scelta tra i vari tipi di terapia, non essendoci studi di confronto, dovrà essere valutata tenendo in considerazione rischi e benefici con le diverse terapie, le aspettative e l'impegno del singolo paziente e in ultimo, non meno importante il carico di monitoraggio per il singolo Centro SM ■

Letture consigliate

- Beutler E. Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). 1992;340(8825):952-6.
- CAMMS223 Trial Investigators, Coles AJ, Compston DA, Selmaj KW, et al. Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1786-801.
- Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, et al; CARE-MS I investigators. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380(9856):1819-28.
- Coles AJ, Cohen JA, Fox EJ, et al; CARE-MS II and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. *Neurology*. 2017;89(11):1117-26.
- Coles AJ, Fox E, Vladic A, et al. Alemtuzumab more effective than interferon beta-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 clinical trial. *Neurology*. 2012;78(14):1069-78.
- Comi G, Radaelli M, Soelberg Sørensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet*. 2017;389(10076):1347-1356.
- Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):416-26.
- Giovannoni G, Cook S, Rammohan K, et al; CLARITY Study Group. Sustained disease-activity-free status in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis treated with cladribine tablets in the CLARITY study: a post-hoc and subgroup analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):329-37.
- Giovannoni G, Soelberg Sørensen P, Cook S, et al. Efficacy of Cladribine Tablets in high disease activity subgroups of patients with relapsing multiple sclerosis: A post hoc analysis of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2019;25(6):819-27.
- Giovannoni G, Soelberg Sørensen P, Cook S, et al. Safety and efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results from the randomized extension trial of the CLARITY study. *Mult Scler*. 2018;24(12):1594-604.
- Havrdova E, Arnold DL, Cohen JA, et al; CARE-MS I and CAMMS03409 Investigators. Alemtuzumab CARE-MS I 5-year follow-up: durable efficacy in the absence of continuous MS therapy. *Neurology*. 2017;89(11):1107-16.
- Le Page E, Edan G. Induction or escalation therapy for patients with multiple sclerosis? *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(6):449-57.
- Le Page E, Leray E, Taurin G, et al. Mitoxantrone as induction treatment in aggressive relapsing remitting multiple sclerosis: treatment response factors in a 5 year follow-up observational study of 100 consecutive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(1):52-6.
- Leist TP, Weissert R. Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(1):28-35.
- Liliemark J. The clinical pharmacokinetics of cladribine. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(2):120-31.
- Mancardi G, Saccardi R. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):626-36.
- Martinelli V, Cocco E, Capra R, et al; Italian Mitoxantrone Group. Acute myeloid leukemia in Italian patients with multiple sclerosis treated with mitoxantrone. *Neurology*. 2011;77(21):1887-95.
- Sormani MP, Muraro PA, Schiavetti I, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurology*. 2017;88(22):2115-22.
- Sormani MP, Gasperini C, Romeo M, et al; MAGNIMS study group. Assessing response to interferon-β in a multicenter dataset of patients with MS. *Neurology*. 2016;87(2):134-40.

La catena leggera del neurofilamento come biomarcatore nella sclerosi multipla

Lorenzo Gaetani

Clinica Neurologica, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia, Perugia

Introduzione

La ricerca sui biomarcatori liquorali ed ematici nelle malattie neurologiche ha compiuto di recente notevoli passi in avanti grazie allo sviluppo di metodiche immunoenzimatiche ultrasensibili in grado di misurare analiti anche a basse concentrazioni ⁽¹⁾. Nell'ambito della Sclerosi Multipla (SM), una grande attenzione è

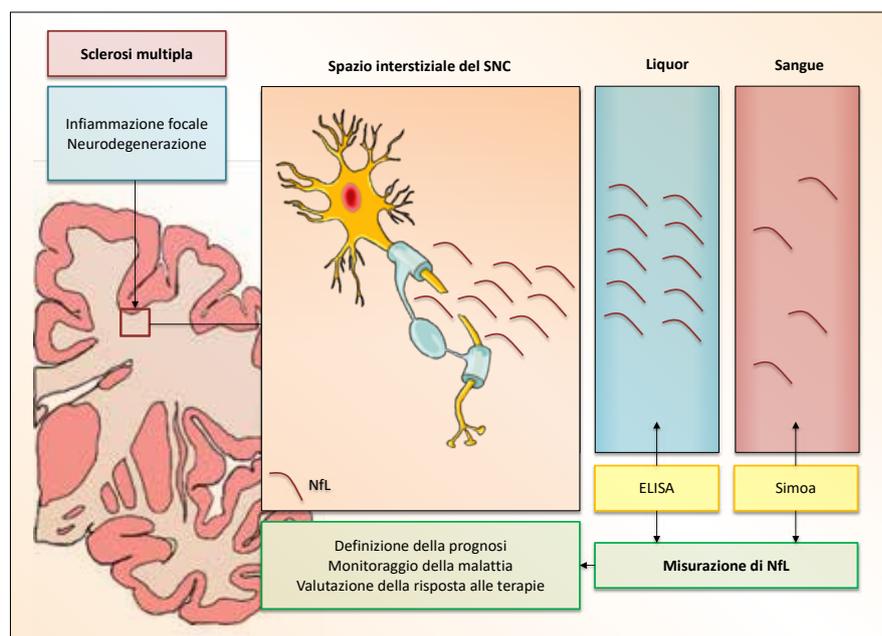
oggi rivolta verso la catena leggera del neurofilamento (*Neurofilament Light chain*, NfL), una proteina dosabile sia nel liquor che nel sangue, le cui variazioni sono espressione del danno assonale. Ad oggi, NfL ha dimostrato di avere potenziali applicazioni nella valutazione prognostica della SM, così come nel monitoraggio e nella definizione della risposta

ai trattamenti *disease-modifying* della stessa (Fig. 1).

Che cosa è NfL e che funzioni svolge?

NfL è una delle subunità proteiche più leggere del neurofilamento, una proteina con funzioni strutturali prevalentemente localizzata negli assoni ⁽²⁾. All'interno degli assoni, i

Figura 1. Nel corso della sclerosi multipla (SM), l'infiammazione focale e la neurodegenerazione partecipano a determinare un danno assonale prevalentemente a carico degli assoni di grande calibro dotati di rivestimento mielinico. Il danno assonale, a sua volta, porta al rilascio della catena leggera del neurofilamento (NfL) nello spazio interstiziale del sistema nervoso centrale (SNC). Da qui, NfL raggiunge il liquor e il sangue. In quest'ultimo comparto, le concentrazioni di NfL sono inferiori rispetto al liquor. La misurazione della concentrazione di NfL nel liquor e nel sangue, possibile mediante enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) nel siero e nel plasma, può avere implicazioni soprattutto nella definizione della prognosi della SM, così come nel monitoraggio della malattia e nella valutazione della risposta ai trattamenti *disease-modifying* a disposizione o in studio.



neurofilamenti sono disposti in serie, in maniera compatta, rendendone possibile la crescita radiale. Ne consegue che gli assoni più grandi, rivestiti di mielina, contengono un quantitativo maggiore di neurofilamenti e, di conseguenza, di NfL ⁽²⁾. In seguito ad un danno assonale, di qualsiasi natura, NfL viene rilasciato nello spazio interstiziale da dove raggiunge il liquor ed il compartimento ematico, in maniera più marcata se il danno riguarda gli assoni di maggior calibro, ovvero quelli mielinizzati (Fig. 1). L'entità del rilascio di NfL sembra essere proporzionale al danno assonale, dato che patologie associate ad un diffuso danno neuronale (come le encefalopatie prioniche o la demenza associata a HIV) sono caratterizzate da un massivo incremento delle concentrazioni di NfL, sia nel liquor che nel sangue ^(3,4). Anche in assenza di patologie neurologiche, vi è un fisiologico rilascio di NfL nello spazio interstiziale del sistema nervoso centrale, verosimilmente espressione dei processi di invecchiamento dello stesso, dal momento che le concentrazioni sia liquorali che sieriche di NfL, in soggetti non affetti da malattie neurologiche, sono fortemente età-dipendenti ^(5,6).

Come può essere misurato NfL?

NfL può essere misurato nel liquor attraverso un *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA), il cui processo di sviluppo risale al 1996 ⁽⁷⁾, disponibile in commercio. Più di recente, è stato perfezionato un nuovo ELISA che ha permesso di confermare i risultati ottenuti negli anni precedenti ⁽⁸⁾. Nel sangue, dove le concentrazioni di NfL sono circa 40 volte inferiori rispetto al liquor, la misurazione di questa proteina è stata resa possibile in maniera affidabile

dalla metodica *Single Molecule Array* (Simoa), sviluppata nel 2010 ⁽¹⁾.

NfL può avere un valore diagnostico per la SM?

Nelle persone con SM e con sindrome clinicamente isolata (CIS), i valori di NfL nel liquor e nel sangue sono significativamente maggiori rispetto a quelli misurabili in soggetti di controllo di età corrispondente ^(6,9). Tuttavia, la maggioranza degli studi è stata condotta su coorti selezionate di pazienti, valutate retrospettivamente. Questo limite, insieme alla aspecificità delle variazioni di NfL e alla scarsità di evidenze relative all'accuratezza di NfL nel distinguere tra la SM e le principali condizioni che entrano in diagnosi differenziale, rende poco verosimile che NfL possa avere un valore diagnostico per la SM ⁽¹⁰⁾. Ciò nonostante, la misurazione di NfL nel liquor o nel siero potrebbe entrare a far parte, in futuro, del *work-up* diagnostico della SM, seppure con valenza prognostica più che diagnostica in senso stretto, come discusso più avanti.

Qual è il potenziale prognostico di NfL nella SM?

In qualità di marcatore di danno assonale, il rationale per il valore prognostico di NfL nella SM è forte e diverse evidenze sembrano confermarlo. Infatti, elevati valori di NfL nel liquor al momento della diagnosi sono stati associati ad un più alto rischio di conversione da SM recidivante a SM secondariamente progressiva a distanza di 14 anni dall'esordio della malattia ⁽¹¹⁾, e ad un maggior grado di disabilità a distanza di 13 anni ⁽¹²⁾. Inoltre, i valori sia liquorali che sierici di NfL all'esordio di malattia correlano strettamente con le variazioni negative dei volumi

cerebrale e midollare a distanza di 5 anni dalla misurazione di NfL ^(13,14). Se l'associazione tra NfL ed alcuni *outcomes* clinici (es. disabilità) e strumentali (es. atrofia cerebrale e midollare) espressione del danno assonale è intuitiva, più controversa è la capacità di NfL di definire, fin dall'esordio, la successiva attività infiammatoria di malattia. Non a caso, ad esempio, le evidenze nelle CIS a supporto del valore di NfL nel predire la conversione a SM sono contrastanti ^(15,16). Tuttavia, di recente, grazie alla capacità di effettuare misurazioni ripetute su campioni di siero, è emerso che le variazioni longitudinali di NfL possono avere un potenziale prognostico anche in termini di attività infiammatoria di malattia. Ad esempio, un aumento delle concentrazioni di NfL di 10 volte in un arco di tempo di 2 anni si associa ad un aumento pari a 5 volte del numero di nuove lesioni captanti gadolinio nell'arco dello stesso periodo ⁽¹⁷⁾.

NfL potrebbe essere utilizzato per monitorare l'attività di malattia?

La misurazione delle concentrazioni sieriche di NfL sembra avere un'accuratezza non eccellente nell'identificare pazienti con attività di malattia (definita come una ricaduta nei 3 mesi precedenti o lesioni captanti gadolinio nelle 6 settimane precedenti il prelievo), mostrando in particolare una bassa sensibilità (45%), a fronte di una buona specificità (80%) ⁽¹⁸⁾. Per tale motivo, NfL non può essere pensato come un sostituto delle misure convenzionali di attività di malattia, ma potrebbe aggiungersi ad esse, come suggerito da alcuni Autori, ad integrare la definizione della *No Evidence of Disease Activity* (NEDA) ⁽¹⁹⁾.

NfL può essere utilizzato per valutare la risposta ad un trattamento *disease-modifying*?

Nella misura in cui NfL quantifica il danno assonale secondario alle lesioni focali o ai processi immunopatologici che si realizzano nella sostanza bianca apparentemente normale, è ragionevole attendersi che le terapie *disease-modifying* possano influenzare il rilascio di NfL nello spazio interstiziale. Vari studi hanno mostrato una riduzione dei valori di NfL, sia nel liquor che nel siero, come conseguenza dell'utilizzo di diversi farmaci disponibili per il trattamento della SM⁽¹⁰⁾. Queste evidenze rappresentano un'ulteriore dimostrazione dei vantaggi del trattamento immunosoppressivo della SM, anche in termini di

protezione dal danno assonale. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per comprendere come usare NfL per valutare la risposta alle terapie nella pratica clinica o negli studi clinici. Ad esempio, è noto che NfL nel liquor aumenta in funzione del danno assonale verificatosi fino a tre mesi prima⁽²⁰⁾. È ragionevole ipotizzare un andamento analogo anche nel siero, visto che esiste una buona correlazione tra le dinamiche di NfL nel liquor e nel sangue⁽⁶⁾. Per questo motivo, la misurazione di NfL nel siero ogni 3 mesi potrebbe essere sufficiente per monitorare il danno assonale in corso di terapie *disease-modifying*. A conferma di ciò, tuttavia, è necessario ottenere dati longitudinali su ampie popolazioni, che analizzino le traiettorie individuali di NfL.

Conclusioni

NfL è uno dei biomarcatori più promettenti nella SM. In un possibile scenario futuro, NfL potrebbe essere misurato nel liquor al momento della diagnosi per ottenere una valida stima prognostica a lungo termine. Al contrario, durante il decorso della malattia, NfL potrebbe essere misurato in maniera longitudinale su campioni di siero per monitorare la patologia, valutare la risposta alle terapie e, eventualmente, prendere decisioni terapeutiche.

Prima che ciò sia possibile, tuttavia, è necessario implementare le tecniche analitiche, sviluppando sistemi di riferimento e metodi standardizzati, così come definire valori normativi per classi di età ■

Bibliografia

- Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol.* 2010;28(6):595-9.
- Yuan A, Kumar A, Peterhoff C, Duff K, Nixon RA. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4). pii: a018309.
- Kovacs GG, Andreasson U, Liman V, et al. Plasma and cerebrospinal fluid tau and neurofilament concentrations in rapidly progressive neurological syndromes: a neuropathology-based cohort. *Eur J Neurol.* 2017;24 (11): 1326-e77.
- Abdulle S, Mellgren A, Brew BJ et al. CSF neurofilament protein (NFL) - a marker of active HIV-related neurodegeneration. *J Neurol.* 2007; 254(8):1026-32.
- Yilmaz A, Blennow K, Hagberg L, et al. Neurofilament light chain protein as a marker of neuronal injury: review of its use in HIV-1 infection and reference values for HIV-negative controls. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(8): 761-70.
- Disanto G, Barro C, Benkert P, et al; Swiss Multiple Sclerosis Cohort Study Group. Serum Neurofilament light: A biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2017;81(6):857-70.
- Rosengren LE, Karlsson JE, Karlsson JO, et al. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. *J Neurochem.* 1996;67(5):2013-8.
- Gaetani L, Höglund K, Parnetti L, et al. A new enzyme-linked immunosorbent assay for neurofilament light in cerebrospinal fluid: analytical validation and clinical evaluation. *Alzheimers Res Ther.* 2018;10(1):8.
- Kuhle J, Plattner K, Bestwick JP, et al. A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS. *Mult Scler.* 2013;19(12):1597-603.
- Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2019;90(8):870-81.
- Salzer J, Svenningsson A, Sundström P. Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16(3):287-92.
- Modvig S, Degn M, Roed H, et al. Cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain predict multiple sclerosis development and disability after optic neuritis. *Mult Scler.* 2015;21(14):1761-70.
- Arrambide G, Espejo C, Eixarch H, et al. Neurofilament light chain level is a weak risk factor for the development of MS. *Neurology.* 2016;87(11):1076-84.
- Barro C, Benkert P, Disanto G, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain.* 2018;141(8):2382-91.
- Teunissen CE, Iacobaeus E, Khademi M, et al. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009;72(15):1322-9.
- Disanto G, Adiutori R, Dobson R, et al; International Clinically Isolated Syndrome Study Group. Serum neurofilament light chain levels are increased in patients with a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(2):126-9.
- Kuhle J, Nourbakhsh B, Grant D, et al. Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS. *Neurology* 2017;88(9):826-31.
- Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology.* 2017;89(22):2230-7.
- Bonnan M, Marasescu R, Demasles S, et al. No evidence of disease activity (NEDA) in MS should include CSF biology - Towards a 'Disease-Free Status Score'. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;11:51-5.
- Lycke JN, Karlsson JE, Andersen O, Rosengren LE. Neurofilament protein in cerebrospinal fluid: a potential marker of activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;64(3):402-4.

Le disfunzioni delle basse vie urinarie nella sclerosi multipla

Carmela Leone

UOC Neurologia, Centro di Riferimento Provinciale Sclerosi Multipla, Vittoria (ASP N.7 Ragusa)

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante del Sistema Nervoso Centrale (SNC) ed è causa principale di disabilità non traumatica nei giovani adulti. Le persone con SM (pcSM) presentano numerosi sintomi, spesso invisibili, che necessitano di essere riferiti dalla persona affetta e opportunamente indagati dal medico specialista che ha in carico la pcSM. Tra i sintomi invisibili più frequentemente riferiti vi sono i disturbi vescicali, oggetto di questo articolo. La SM rappresenta una delle cause principali di disfunzioni delle basse vie urinarie in pazienti con problematiche neurologiche (*neurological Low Urinary Tract Dysfunctions*, nLUTDs). Quasi il 90% delle pcSM, ad un certo punto durante il decorso della malattia, manifesta sintomi compatibili con nLUTDs.

I sintomi delle nLUTDs sono riportati in media 8 anni dopo la diagnosi di SM, anche se, nel 10% dei casi, possono essere segnalati al momento dell'e-

sordio della malattia⁽¹⁾. A causa della natura progressiva della patologia, la loro prevalenza aumenta nel tempo e raggiunge quasi il 100% dopo circa 10 anni⁽²⁾. Le nLUTDs rappresentano una problematica importante per le pcSM, in quanto impattano negativamente sulla loro Qualità della Vita (*Quality of Life*, QoL)⁽³⁾. I disturbi vescicali infatti interferiscono con la vita lavorativa e la capacità di socializzare di una persona, fino ad impedirle di condurre delle attività fuori casa e avere una vita sessuale soddisfacente. Inoltre, le nLUTDs possono causare patologie alle vie urinarie superiori (ad es. idronefrosi, calcolosi, pielonefriti) o alle basse vie urinarie stesse (ad es. infezioni recidivanti, ematuria); pertanto, è dovere del neurologo indagare l'eventuale presenza di disfunzioni urinarie, al fine di migliorare la QoL della pcSM ed evitare la comparsa di patologie gravi o, persino, l'ospedalizzazione. Infine, esse rappresentano un onere significativo per il Sistema Sanitario Nazionale in termini di alloca-

zione di risorse⁽⁴⁾. Attualmente, grazie alle tecniche diagnostiche, alle opzioni terapeutiche e ad una gestione multidisciplinare (neurologo, urologo, infermiere) è possibile migliorare la QoL delle pcSM e diminuire notevolmente le complicazioni correlate ai disturbi vescicali.

Cenni di fisiologia della minzione

La vescica è un organo cavo formato da muscolatura liscia (muscolo detrusore) nel quale si distinguono un corpo (che raccoglie l'urina) e un collo (connesso con l'uretra).

Lo svuotamento vescicale dipende dalla contrazione del muscolo detrusore ed è impedito dal tono dello sfintere interno (liscio) e dalla contrazione dello sfintere esterno (muscolo striato) e dei muscoli del pavimento pelvico (sotto controllo volontario, usati per impedire la minzione, anche quando lo svuotamento della vescica è stimolato da comandi involontari). La vescica è innervata da: fibre simpatiche

tiche (nervi ipogastrici) che mediano il rilasciamento del detrusore, la contrazione dello sfintere uretrale interno e l'innervazione dei vasi sanguigni, da fibre parasimpatiche (nervi pelvici) con le loro fibre sensitive (stiramento delle pareti vescicali) e motorie (contrazione del muscolo detrusore), e dai nervi pudendi con fibre motorie scheletriche (contrazione del muscolo sfintere esterno, SE, e dei muscoli del pavimento pelvico) (Fig. 1). La minzione è di fatto un riflesso autorigenerantesi costituito dalla contrazione del muscolo detrusore in risposta allo stiramento della parete vescicale e dell'uretra posteriore. Alla prima fase di riempimento graduale della vescica (mediato dal simpatico), accompagnato da un aumento della tensione di parete, fino ad un valore critico, segue l'attivazione del riflesso minzionale con svuotamento della vescica. Quando il riflesso della minzione è sufficientemente intenso si ha un'inibizione riflessa dello SE: se tale inibizione è più potente dei comandi volontari, che tengono lo SE contratto, il soggetto urina, altrimenti la vescica continua a riempirsi fino a

che il riflesso non diviene ancora più potente. Nei bambini sotto i 2-3 anni, lo svuotamento della vescica è solo un riflesso, mentre negli adulti sani, la minzione è un riflesso spinale autonomo controllato (facilitato o inibito) da multipli centri superiori. Infatti, i neuroni spinali sono sotto il controllo del centro pontino della minzione, il quale è regolato da aree corticali superiori che assicurano il controllo volontario della minzione. La principale area del SNC che interviene nel controllo della minzione sembra essere il grigio periacqueduttale (PAG), il quale riceve le afferenze sensitive dalla vescica e controlla l'inizio dello svuotamento. Il PAG, a sua volta, presenta multiple connessioni con altre importanti aree cerebrali, identificate tramite tecniche di *imaging* funzionale, tra cui la corteccia cerebrale prefrontale (con ruolo decisionale in un contesto sociale ed emotivo), l'area cingolata anteriore, l'insula e il sistema limbico. Durante la fase di riempimento vescicale, il PAG trasmette le informazioni di riempimento della vescica ai centri superiori partecipando alla soppressione tonica dello svuotamento.

Durante lo svuotamento, la soppressione del centro pontino della minzione viene interrotta dall'attività della corteccia prefrontale e dell'ipotalamo. La conseguente eccitazione del centro pontino mediale attiva i percorsi discendenti verso il midollo spinale che causano il rilassamento e la sequenziale contrazione dell'uretra e del detrusore.

Le nLUTDs nella SM

Le nLUTDs possono essere distinte in base alla fase del ciclo minzionale coinvolta, per cui si riconoscono sia *deficit* di serbatoio/riempimento che di svuotamento vescicale, fino a quadri di dissinergia vescico-sfinterica. L'incapacità di serbatoio si verifica quando prevalgono gli impulsi che causano involontarie contrazioni vescicali, anche quando è presente in vescica una modesta quantità di urina. Questo fenomeno, noto come "vescica iperattiva neurogena", si può manifestare come urgenza urinaria, aumento della frequenza minzionale diurna e notturna (nicturia) ed incontinenza urinaria. L'inadeguato svuotamento della vescica si verifica, invece,

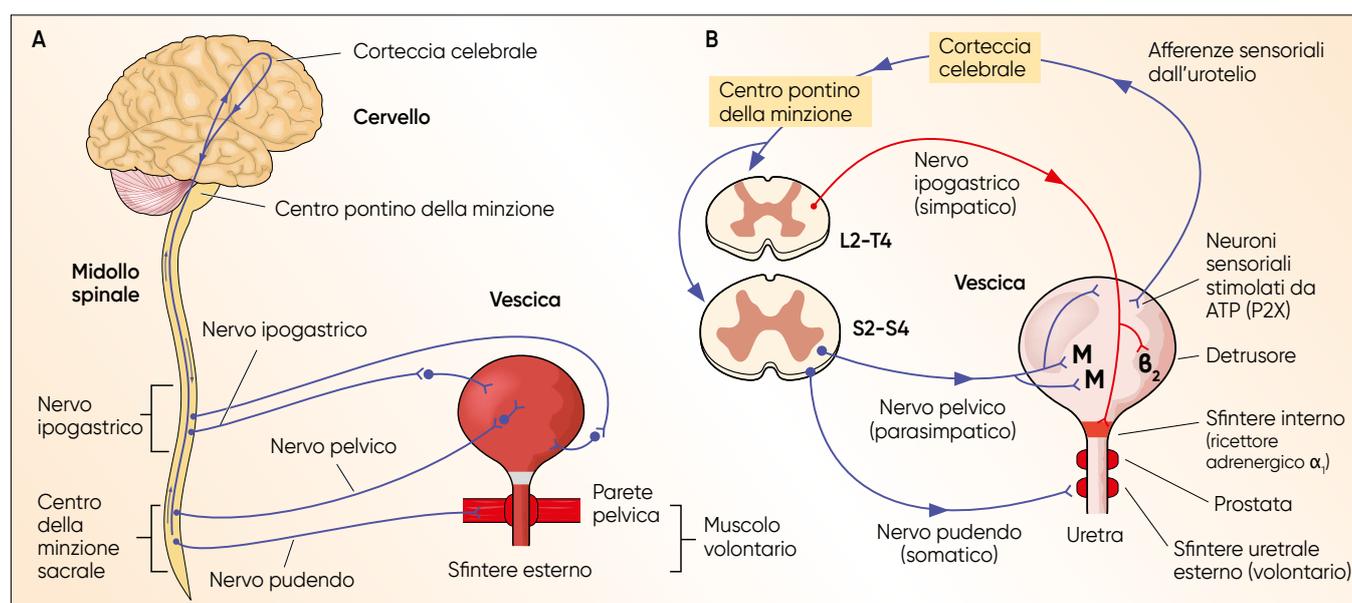


Figura 1. Rappresentazione schematica dell'innervazione della vescica (A). Rappresentazione schematica dei circuiti neuronali che controllano il riempimento e lo svuotamento vescicale (B).

quando si altera la corretta coordinazione tra i muscoli detrusore e lo sfintere uretrale cosicché il flusso urinario è scarso ed interrotto e lo svuotamento della vescica incompleto o addirittura assente. I sintomi da *deficit* di svuotamento includono infatti esitazione urinaria, debolezza e flusso interrotto, necessità di sforzarsi per urinare e sensazione di svuotamento incompleto della vescica. Le nLUTDs possono, inoltre, essere schematizzate in relazione al livello della lesione: sacrale, sopra- o infrasacrale, sovrapontina, o sovrapontina con lesioni soprasacrali (lesioni miste). Lesioni soprasacrali e lesioni miste sono tipicamente rilevabili nelle pcSM. Lesioni soprasacrali (ma infrapontine) con lesione del motoneurone superiore spiegano, ad esempio, la presenza di iperattività detrusoriale neurogena e dissinergia vescico-sfinterica da mancato controllo inibitorio del riflesso della minzione tipicamente riscontrata nelle pcSM⁽⁵⁾.

Per quanto sopra, la tipologia e la severità dei sintomi urinari dipende dalla sede e dall'estensione delle lesioni del SNC⁽⁶⁾. La disfunzione urinaria più comunemente riscontrata nella SM è l'iperattività detrusoriale neurogena. La gravità dei sintomi da alterato riempimento vescicale aumenta con l'aumentare dello stato di disabilità misurato tramite l'*Expanded Disability Status Scale* (EDSS)⁽⁷⁾. La dissinergia vescico-sfinterica legata ad un'incoordinazione tra detrusore-sfintere, ed in misura minore, ad una ridotta contrattilità del detrusore (da compromissione della contrattilità e/o da limitata durata della contrazione), è responsabile di una disfunzione minzionale che determina uno svuotamento incompleto, con sviluppo di elevati valori di pressione intravesicale (che si riflettono sul-

le vie urinarie superiori con reflusso vescico-ureterale, pielonefriti, idronefrosi) ed elevati residui post-minzionali⁽¹⁾. I residui post-minzionali vanno obiettivati tramite semplici esami (ecografia vescicale e/o cateterismo post-minzionale). È importante misurare l'urina residua perché può causare infezione e altre complicazioni, come un'alterata percezione del riempimento vescicale. Inoltre, le alterazioni dello svuotamento vescicale possono essere accentuate da fattori iatrogeni come i trattamenti utilizzati per i disturbi del riempimento vescicale: agenti anti-muscarinici o iniezioni di botulino-tossina intradetrusoriale (BTX-A).

Le indagini strumentali

Insieme ad un'accurata raccolta anamnestica ed alla compilazione di un diario minzionale, il neurologo e l'urologo hanno a disposizione diversi esami che consentono di tipizzare la tipologia delle nLUTDs, al fine ultimo di intraprendere la migliore scelta terapeutica e di diagnosticare l'eventuale presenza di complicazioni. Gli esami strumentali a disposizione sono:

- esame delle urine ed urinocoltura (con eventuale antibiogramma);

- esame del volume residuo post-minzionale, misurato tramite cateterismo post-minzionale o ecografia vescicale pre- e post-minzione;
- ecografia renale per valutare l'eventuale presenza di idronefrosi;
- dosaggio della creatinina sierica per valutare la funzionalità renale;
- cistografia: esame radiologico che permette di valutare la capacità vescicale e il reflusso ureterale;
- cistoscopia: esame endoscopico che permette di valutare l'integrità anatomica del tratto uretro-vescicale;
- uroflussimetria: si utilizza un uroflussometro che misura la velocità del flusso urinario e la registra su un tracciato. L'atto minzionale viene quindi rappresentato graficamente; i parametri più utili sono il flusso massimo, il flusso medio e il volume urinato;
- esame urodinamico: esame *gold standard* per la tipizzazione del tipo di disfunzione, consiste in una serie di *test* (cistomanometria, studio pressione-flusso, pressione addominale al punto di fuga, profilo pressorio uretrale, elettromiografia del pavimento pelvico) che indagano la funzione della vescica sia durante la fase di riempimento che durante la fase di svuotamento (Fig. 2).

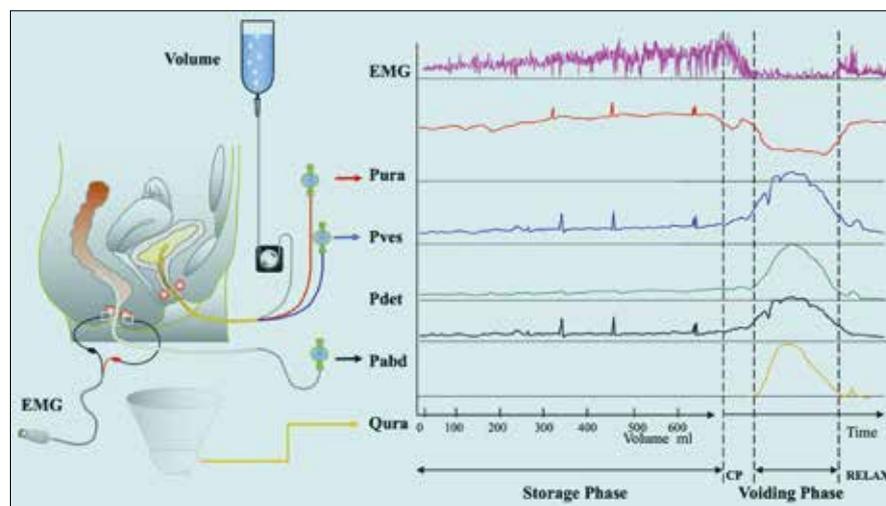


Figura 2. Schema rappresentativo dell'esame urodinamico.

Viene eseguito con due piccoli cateteri (uno inserito in vescica, l'altro nel retto) che hanno la funzione di registrare la pressione endovescicale ed endoaddominale. Nella prima fase si valuta la pressione endovescicale durante il riempimento con soluzione fisiologica che simula il normale riempimento vescicale spontaneo; nella fase successiva il soggetto è invitato a mingere mentre viene registrata la pressione della contrazione vescicale contemporaneamente alla flussimetria (studio pressione /flusso);

- elettromiografia sfinterica: mostra se la contrazione vescicale e il rilasciamento dello sfintere sono coordinati.

Trattamento delle nLUTDs

La gestione delle nLUTDs ha come scopo sia il miglioramento dei sintomi e della QoL, sia la protezione delle vie urinarie superiori e la prevenzione di complicanze urologiche.

Attualmente, sono disponibili numerose terapie per gestire le nLUTDs nella SM.

I trattamenti di prima linea includono la gestione dei liquidi introdotti (da concentrarsi in 3-4 volte al giorno, non alla sera, con riduzione del consumo di caffè, tè e cola perché diuretici), il *training* muscolare del pavimento pelvico e le terapie farmacologiche.

I trattamenti di seconda linea includono le iniezioni intradetrusoriali di BTX-A, la neuromodulazione invasiva e non invasiva e il cateterismo (ad intermittenza o a permanenza). In casi selezionati esistono anche opzioni chirurgiche. Nella pratica clinica, la gestione iniziale può essere avviata dal neurologo, anche se un precoce intervento dello specialista urologo è auspicabile.

Trattamenti di prima linea

1. Training muscolare del pavimento pelvico

Il *training* muscolare del pavimento pelvico può essere usato solo o in combinazione con altre terapie nella pcSM. Esso è efficace nelle persone con vescica iperattiva che dimostrano la capacità di contrarre i muscoli del pavimento pelvico. Il meccanismo di azione proposto consiste nell'attivazione di un riflesso inibitorio sull'attività del detrusore quando i muscoli del pavimento pelvico sono volontariamente contratti⁽⁸⁾. Uno studio di Amaro *et al.* ha dimostrato che il *training* muscolare del pavimento pelvico da solo o in combinazione con stimolazione elettrica neuromuscolare o con la stimolazione del nervo tibiale transcutaneo migliora i sintomi da alterato riempimento nelle donne con SM⁽⁹⁾. A causa della sua non invasività, questo trattamento dovrebbe essere continuato ogni volta possibile durante tutto il periodo di persistenza dei sintomi.

2. Terapie farmacologiche

Il tipo di trattamento farmacologico delle nLUTDs dipende dal fatto che il paziente abbia un *deficit* del riempimento o dello svuotamento vescicale. L'opzione di prima scelta per le alterazioni del riempimento vescicale consiste nei farmaci anti-muscarinici; più recentemente sono stati introdotti gli agonisti dei recettori β_3 , che possono essere utilizzati sia come trattamento aggiuntivo sia in monoterapia. Per comprendere se un farmaco è ben tollerato, il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose più bassa, che può successivamente essere aumentata a seconda dei sintomi e degli effetti collaterali. Da quanto emerso in studi condotti in altre patologie, bisognerebbe attendere tre mesi prima di defi-

nire il soggetto refrattario alla terapia. Di solito, vengono testate due molecole prima di definire il paziente refrattario alla terapia medica e passare, quindi, ai trattamenti di seconda linea, come le iniezioni intradetrusoriali di BTX-A e la neuromodulazione. Per i problemi di svuotamento, la terapia farmacologica si basa essenzialmente sugli α -bloccanti, mentre nei casi refrattari si possono utilizzare la neuromodulazione o il cateterismo, preferibilmente pulito ad intermittenza.

a. Gli anti-muscarinici

Sono disponibili diversi farmaci anti-muscarinici con efficacia pressoché simile (in quanto non è stata dimostrata la superiorità di una molecola sull'altra): ossibutinina, tolterodina, solifenacina, fesoterodina, propiverina, trospium cloridrato, etc. Essi riducono i sintomi da iperattività detrusoriale neurogenica tramite il blocco dei recettori muscarinici presenti nel detrusore e nel suburotelio, bloccando così l'attivazione del detrusore mediata dal parasimpatico. Il recettore muscarinico M3 ha la funzione più importante; tuttavia, la maggior parte degli anti-muscarinici si lega in modo non selettivo a diversi sottotipi di recettori muscarinici presenti anche in altri organi, determinando così effetti collaterali tipici tra cui secchezza delle fauci, visione offuscata e stitichezza. Per evitare/ridurre gli effetti collaterali e/o migliorarne simultaneamente l'efficacia, si ritiene utile associare ad un agente anti-muscarinico il mirabegron (vedi sotto) o un α_1 -bloccante (ad es. tamsulosina), come ad esempio negli uomini con associata ipertrofia prostatica benigna (aumento delle resistenze alla minzione). Se da una parte è vero che l'efficacia dei vari agenti sembra essere sovrapponibile, l'entità dei loro

effetti collaterali è tuttavia inferiore tra i nuovi anti-muscarinici come solifenacina, tolterodina e fesotero-dina che andrebbero quindi preferiti. Uno dei problemi principali degli anti-muscarinici sta in verità nelle proprietà anticolinergiche che queste molecole presentano a livello cerebrale. Diversi studi hanno associato l'uso degli anti-muscarinici con una ridotta *performance* cognitiva, ridotto metabolismo cerebrale, maggiore atrofia cerebrale e declino clinico⁽¹⁰⁾.

Nella SM questo fenomeno assume un'importanza ancora maggiore in quanto un'elevata percentuale delle pcSM presenta disturbi cognitivi nel corso della malattia. Nei pazienti dove il danno cognitivo è importante, una valida alternativa sarebbe la darifenacina, data la sua alta selettività per i recettori muscarinici M3 della vescica, oppure il trospium cloridrato che, essendo idrofilico, non attraversa la barriera ematoencefalica integra. Tuttavia, gli agenti anti-muscarinici con il loro favorevole rapporto costo-beneficio continuano ad essere il trattamento di prima linea per le nLUTDs in ambito neurologico. Il clinico dovrà certamente tenere in considerazione quanto sopra esposto riguardo i potenziali effetti negativi in ambito cognitivo, soprattutto nelle pcSM con associati disturbi cognitivi.

b. $\beta 3$ agonisti

Mirabegron è un agonista potente e selettivo del recettore adrenergico $\beta 3$, la cui stimolazione causa il rilassamento del muscolo detrusore. Ha mostrato efficacia significativa sul miglioramento degli episodi di incontinenza e frequenza in pazienti con LUTDs non neurologiche. I dati sull'efficacia e la sicurezza nella SM sono ancora limitati⁽¹¹⁾. Possibili effetti collaterali includono ipertensione, tachicardia e cefalea. Nonostante

la limitata evidenza scientifica nella vescica iperattiva neurogenica, il mirabegron viene sempre più utilizzato come alternativa o in combinazione con gli anti-muscarinici.

c. $\alpha 1$ -bloccanti

I bloccanti dei recettori adrenergici $\alpha 1$ inibiscono l'innervazione simpatica della muscolatura liscia del collo vescicale e dello sfintere uretrale interno, riducendo in tal modo l'entità dell'ostruzione dello sbocco vescicale⁽¹²⁾. Tuttavia, i dati inerenti alla loro efficacia e sicurezza nel trattamento della vescica neurogenica sono pochi e l'unico studio pubblicato nella SM ha dimostrato un significativo miglioramento dei parametri di svuotamento. Gli $\alpha 1$ -bloccanti possono essere presi in considerazione come opzione negli uomini con SM che riportano alterazioni dello svuotamento senza o con associata ipertrofia prostatica benigna. Inoltre, possono essere combinati con anti-muscarinici in pazienti con associati sintomi da alterato riempimento. Gli effetti collaterali più comuni sono l'eiaculazione retrograda e la disregolazione ortostatica, che sono tuttavia reversibili.

d. Desmopressina

La desmopressina è una vasopressina sintetica (ormone antidiuretico) che migliora il riassorbimento dell'acqua a livello renale mediante sovraregolazione dei canali d'acqua (acquaporina II) attraverso i recettori V2. La desmopressina, riducendo il volume di urina, può essere efficace per il trattamento della nicturia da iperattività detrusoriale neurogenica correlata alla SM. La desmopressina ha dimostrato di migliorare la frequenza urinaria, l'urgenza e gli episodi di incontinenza, soprattutto se combinata con il mirabegron⁽¹¹⁾. Tra gli effetti collaterali più comuni vi sono l'iponatremia (8%), la ritenzione urinaria (0-8%) e la cefa-

lea (3-4%). I livelli di sodio devono essere monitorati periodicamente, specialmente nella fase iniziale. Per ridurre il rischio di sviluppare iponatremia, la desmopressina deve essere somministrata solo una volta ogni 24 ore e bisognerebbe ridurre l'assunzione di liquidi durante le prime 6-8 ore dall'assunzione.

e. Inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5

Gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 regolano il tono del muscolo liscio attraverso la via dell'ossido nitrico e sono raccomandati come trattamento di prima linea per la disfunzione erettile neurogena in pcSM. Sono risultati efficaci anche per la gestione della vescica iperattiva⁽¹³⁾, rappresentando un'opzione promettente per il trattamento delle disfunzioni urogenitali correlate alla SM, nonostante non ci siano ancora raccomandazioni per il loro uso.

f. Cannabinoidi

I recettori dei cannabinoidi svolgono un ruolo importante nelle vie sensoriali afferenti della vescica, ricoprendo anche un ruolo di modulazione sui nervi efferenti colinergici. Preparazioni a base di cannabinoidi sono in grado di ridurre la contrattilità del detrusore, tramite stimolazione dei loro recettori distribuiti nel detrusore e nel SNC. Secondo recenti revisioni della letteratura, nonostante la bassa qualità delle evidenze esistenti, il trattamento delle nLUTDs con cannabinoidi potrebbe essere efficace e sicuro⁽¹⁴⁾. I cannabinoidi non sono attualmente autorizzati per il trattamento delle nLUTDs.

Trattamenti di seconda linea

a. Tossina botulinica A intravescicale

L'onabotulinumtoxinA (BTX-A) intradetrusoriale, al dosaggio di 200 UI, è risultata una valida terapia di seconda linea per l'iperattività detru-

soriale neurogenica. Il trattamento consiste in multiple iniezioni intradetrusoriali somministrate tramite cistoscopia in anestesia locale. La BTX-A agisce sulla iperattività detrusoriale tramite due meccanismi:

- inibizione dell'esocitosi dell'acetilcolina a livello della giunzione neuromuscolare dal lato neurale;
- riduzione dei recettori sensoriali nel suburotelio della vescica, con conseguente riduzione della sensibilità alla stimolazione meccanica delle fibre amieliniche C che costituiscono l'arco riflesso (si ricorda che in caso di lesioni delle vie spinali con interruzione o ipofunzione delle fibre afferenti mieliniche, necessarie per condurre le informazioni di riempimento della vescica alle strutture superiori, prevale l'arco riflesso mediato da fibre C amieliniche aberranti) alla base della vescica iperattiva.

Inibendo l'attività del detrusore BTX-A può causare ritenzione urinaria. Gli eventi avversi più frequentemente segnalati includono infatti ritenzione urinaria e infezioni delle vie urinarie ⁽¹⁵⁾.

b. Neuromodulazione non invasiva

La stimolazione del nervo tibiale percutaneo e transcutaneo è risultata efficace nella gestione dei sintomi da vescica iperattiva ⁽¹⁶⁾. La stimolazione viene eseguita introducendo un elettrodo ad ago (stimolazione percutanea) o un elettrodo tipo cerotto cutaneo (stimolazione transcutanea) lungo il nervo tibiale, circa 5 cm supero-posteriormente il malleolo mediale. Il programma di trattamento convenzionalmente adottato consiste in 12 sessioni di 30 minuti di stimolazione. Gli effetti della stimolazione del nervo tibiale sono sovrapponibili agli agenti anti-muscarinici in studi condotti su popolazione non neurologica.

c. Neuromodulazione invasiva sacrale

La neuromodulazione sacrale (NS) risulta un'opzione terapeutica per le nLUTDs refrattarie a terapia medica (Fig.3). La NS è un trattamento in due tempi dove, dopo un primo tempo di valutazione avanzata temporanea (valutazione dell'integrità e delle risposte motorie delle radici sacrali posteriori su S3 tramite impianto di un elettrodo quadripolare per via percutanea), si procede all'impianto definitivo. Questo consiste nel collegare l'elettrodo quadripolare ad un dispositivo a batteria (IPG) che viene posizionato nella regione sottocutanea superiore del gluteo. Sebbene l'esatto meccanismo d'azione non sia completamente compreso, si teorizza che la NS moderi il normale riflesso della minzione stimolando l'inibizione somatica afferente dell'elaborazione sensoriale della vescica all'interno del midollo spinale. L'effetto sembra derivare dalla stimolazione delle fibre afferenti alfa mielinizzate e delle fibre C non mielinizzate nelle radici del nervo pelvico e pudendo S3-S4 che coinvolgono il riflesso della minzione. Le evidenze indicano che la NS può essere efficace e sicura nelle pcSM con nLUTDs ⁽¹⁷⁾. Tuttavia, le conclusioni a

riguardo sono limitate dal numero ridotto dei pazienti arruolati e dalla bassa qualità ed eterogeneità degli studi. Inoltre, considerando la progressione e l'instabilità della malattia, nella sua storia naturale, i benefici di tale trattamento possono ridursi o perdersi nel tempo. Il dispositivo più utilizzato attualmente è incompatibile con la risonanza magnetica, unica metodica neuroradiologica valida per il follow-up delle pcSM; recentemente, sono stati sviluppati dispositivi compatibili con la RM, ma i costi risultano elevati e le indicazioni non ancora disponibili nella SM.

d. Opzioni chirurgiche

In rari e selezionati casi di pcSM con nLUTDs refrattarie a trattamenti di I e II linea, potrebbe essere necessario prendere in considerazione la chirurgia, il cui ruolo nella gestione delle nLUTDs correlate alla SM è limitato. Le opzioni chirurgiche disponibili includono l'aumento della vescica, la cistectomia e la diversione urinaria continente e incontinente.

e. Cateterismo

Il cateterismo, intermittente pulito (CIP) o permanente, è uno dei trattamenti di II linea più usati in caso di problemi di svuotamento vescica-

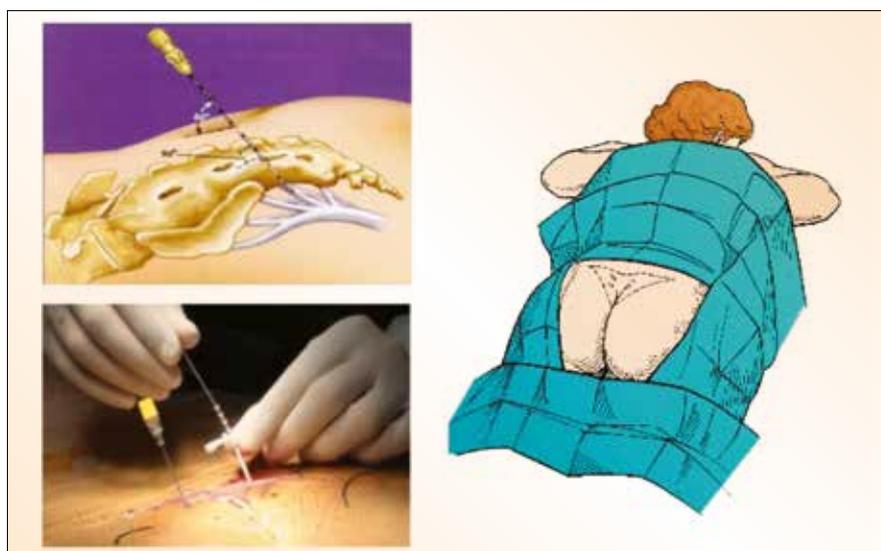


Figura 3. Neuromodulazione sacrale.

le; l'utilizzo dipende dalla tipologia ed entità delle nLUTDs e dal livello di disabilità delle pcSM. Nonostante i deficit di riempimento siano i disturbi più frequentemente riportati nella SM, le alterazioni dello svuotamento e la ritenzione urinaria si verificano fino al 70% dei casi. Inoltre, l'uso di anti-muscarinici o di iniezioni di BTX-A si associano spesso con deficit di svuotamento. Il CIP è il *gold standard* nel trattamento della disfunzione minzionale da deficit di svuotamento; tuttavia sono stati riportati benefici anche sui sintomi da iperattività detrusoriale⁽¹⁸⁾. Rispetto al CIP, i cateteri permanenti sono associati a un rischio maggiore di infezio-

ni, erosioni genitali e formazione di calcoli. Se necessario il cateterismo a lungo termine, andrebbe scelta la via sovrapubica, per garantire maggior comfort del paziente, migliore intimità e minori complicazioni, e dovrebbero essere usati cateteri in silicone piuttosto che in lattice.

In conclusione, il CIP è preferito rispetto al cateterismo a permanenza (raccomandazione di grado A) come trattamento standard per i pazienti con nLUTDs che non sono in grado di svuotare la vescica⁽⁴⁾.

Conclusioni

I sintomi da nLUTDs sono molto frequenti nelle pcSM e si associano ad

un impatto negativo sulla loro QoL. La gestione delle nLUTDs prevede un approccio su misura in base alla tipologia di alterazione e alle esigenze individuali della persona. Nonostante il trattamento rimanga ancora una sfida aperta per i professionisti coinvolti, il corretto inquadramento diagnostico e terapeutico, che consta ormai di un'ampia gamma di diversi trattamenti, garantisce la migliore gestione delle disfunzioni neurogene delle vie urinarie inferiori nella SM ■

*Si ringrazia per la collaborazione
il Dott. Francesco Savoca,
Neuro-urologo, UOC Urologia
A.O. Cannizzaro, Catania*

Bibliografia

- de Sèze M, Ruffion A, Denys P, et al; GENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler.* 2007;13(7):915-28.
- Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol.* 2015;14(7):720-32.
- Khalaf KM, Coyne KS, Globe DR, et al. The impact of lower urinary tract symptoms on health-related quality of life among patients with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn.* 2016;35(1):48-54.
- Groen J, Pannek J, Castro Diaz D, et al. Summary of European Association of Urology (EAU) Guidelines on Neuro-Urology. *Eur Urol.* 2016;69(2):324-33.
- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC. The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci.* 2008;9(6):453-66.
- Araki I, Matsui M, Ozawa K, et al. Relationship of bladder dysfunction to lesion site in multiple sclerosis. *J Urol.* 2003;169(4):1384-7.
- Ineichen BV, Schneider MP, Hlavica M, et al. High EDSS can predict risk for upper urinary tract damage in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24(4):529-534.
- Amaro JL, Gameiro MO, Padovani CR. Effect of intravaginal electrical stimulation on pelvic floor muscle strength. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2005;16(5):355-8.
- Lúcio A, D'ancona CA, Perissinotto MC, et al. Pelvic floor muscle training with and without electrical stimulation in the treatment of lower urinary tract symptoms in women with multiple sclerosis. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2016;43(4):414-9.
- Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol.* 2016;73(6):721-32.
- Zachariou A, Filiponi M, Baltogiannis D, et al. Effective treatment of neurogenic detrusor overactivity in multiple sclerosis patients using desmopressin and mirabegron. *Can J Urol.* 2017;24(6):9107-9113.
- Gratzke C, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction. *Eur Urol.* 2015;67(6):1099-1109.
- Francomano D, Ilacqua A, Cortese A, et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Investig.* 2017;40(3):275-279.
- Abo Youssef N, Schneider MP, Mordasini L, et al. Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2017;119(4):515-521.
- Ginsberg DA, Drake MJ, Kaufmann A, et al; 191622-096 Investigators. Long-term treatment with onabotulinumtoxinA results in consistent, durable improvements in health related quality of life in patients with overactive bladder. *J Urol.* 2017;198(4):897-904.
- Schneider MP, Gross T, Bachmann LM, et al. Tibial nerve stimulation for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction: a systematic review. *Eur Urol.* 2015;68(5):859-67.
- Puccini F, Bhide A, Eneil S, Digesu GA. Sacral neuromodulation: an effective treatment for lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis. *Int Urogynecol J.* 2016;27(3):347-54.
- Lapides J, Diokno AC, Silber SJ, Lowe BS. Clean, intermittent self-catheterization in the treatment of urinary tract disease. *J Urol.* 1972;107(3):458-61.

STAY TUNED

AGGIORNAMENTI SULLA TERAPIA DELLA
SCLEROSI MULTIPLA A PORTATA DI CLICK



Leggi il QRcode del tuo store e scarica l'app sul tuo dispositivo!

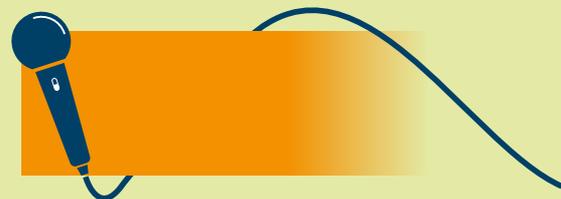


Collegati al sito della rivista www.smilejournal.it, oppure scarica l'*app* e sfoglia la rivista sul tuo dispositivo!

MediMay
COMMUNICATION

L'intervista a...

*Dott. Roberto Bergamaschi
Responsabile del Centro SM
dell'IRCCS Fondazione Mondino, Pavia*



Quando nasce il Vostro Centro per la Sclerosi Multipla?

Il Centro SM dell'IRCCS Fondazione Mondino di Pavia è stato istituito formalmente nel 1990. La Fondazione Mondino è però nata nel 1917, e fin dagli anni '60 ha riconosciuto tra le tematiche di maggiore interesse lo studio della Sclerosi Multipla (SM). Il nostro è uno dei quattro Centri di Riferimento Regionale per la diagnosi, il monitoraggio e la cura della SM. Fa inoltre parte

del Gruppo di Approfondimento Tecnico (GAT) della Regione Lombardia che ha lavorato alla definizione dei PDTA da applicare in Regione, della Rete Lombarda dei Centri SM e del Registro Nazionale della SM.

Il Centro è costituito dal punto di vista assistenziale dall'Unità Operativa Struttura Semplice SM (SS-SM) con la propria autonomia gestionale ed economica e, dal punto di vista della ricerca, dal CRISM (Centro di Ricerca

Interdipartimentale per la Sclerosi Multipla).

Mi potrebbe descrivere l'organizzazione (in termini di differenti professionalità) del Vostro Centro?

L'équipe è attualmente formata da 6 neurologi strutturati (3 dei quali dedicati pienamente alla SM), 2 dottorandi in neuroscienze, 2 psicologhe, 1 infermiera dedicata. Vi sono poi alcuni medici in formazione specialistica neu-



Vista dell'ingresso dell'IRCCS Fondazione Mondino di Pavia.

rologica, 2 dei quali con interesse specifico nell'ambito della SM.

Dal punto di vista della struttura (Infrastrutture e apparecchiature), quali sono le risorse a disposizione di questo Centro?

La SS-SM ha a disposizione 4 posti letto per ricoveri ordinari, 12 posti per Macroattività Ambulatoriale Complessa (MAC), 4 Day-Service settimanali.

Il Centro segue con regolarità circa 1.300 pazienti, con circa 200 ricoveri ordinari all'anno, il 30% dei quali di provenienza extraregionale.

La SS-SM dispone di 8 ambulatori settimanali, nei quali vengono eseguite oltre 3.000 visite all'anno, e dell'accesso diretto a tutte le risorse per la diagnosi ed il monitoraggio della malattia: due RM (1.5 e 3 Tesla) per esami con tecniche convenzionali e non convenzionali, esami immunologici su siero e liquor, test genetici, potenziali evocati multimodali, ENG/EMG (con studio specifico della deglutizione), OCT, EEG, test neuropsicologici, valutazione psicologica.

Sono inoltre possibili valutazioni multidisciplinari da parte di specialisti consulenti (ginecologo, urologo, oculista, ORL, ortopedico, psichiatra, cardiologo, infettivologo, chirurgo).

Quanti sono i pazienti afferenti a questo Centro e in percentuale come si distribuiscono secondo le diverse forme di SM?

Come detto, i pazienti seguiti con regolarità presso il nostro

Centro SM sono circa 1.300, il 75% dei quali con forma RR, il 20% con forma SP, il 5% con forma PP.

Per quanto riguarda l'aspetto terapeutico, quali sono le attuali possibilità per un paziente affetto da SM?

Come sappiamo, l'approccio terapeutico al paziente con SM viene modulato sulla base delle varie esigenze di gestione della malattia:

- a) trattamento della ricaduta, che eseguiamo con i classici bolus corticosteroidi ad alte dosi generalmente nell'ambito di MAC (più raramente nel contesto di ricoveri ordinari, se resi necessari dalla particolare complessità del caso o da problematiche logistiche);
- b) prevenzione di ricadute/progressione di malattia, attraverso l'utilizzo di tutte le terapie modificanti il decorso (DMTs) disponibili;
- c) trattamento dei sintomi, sia

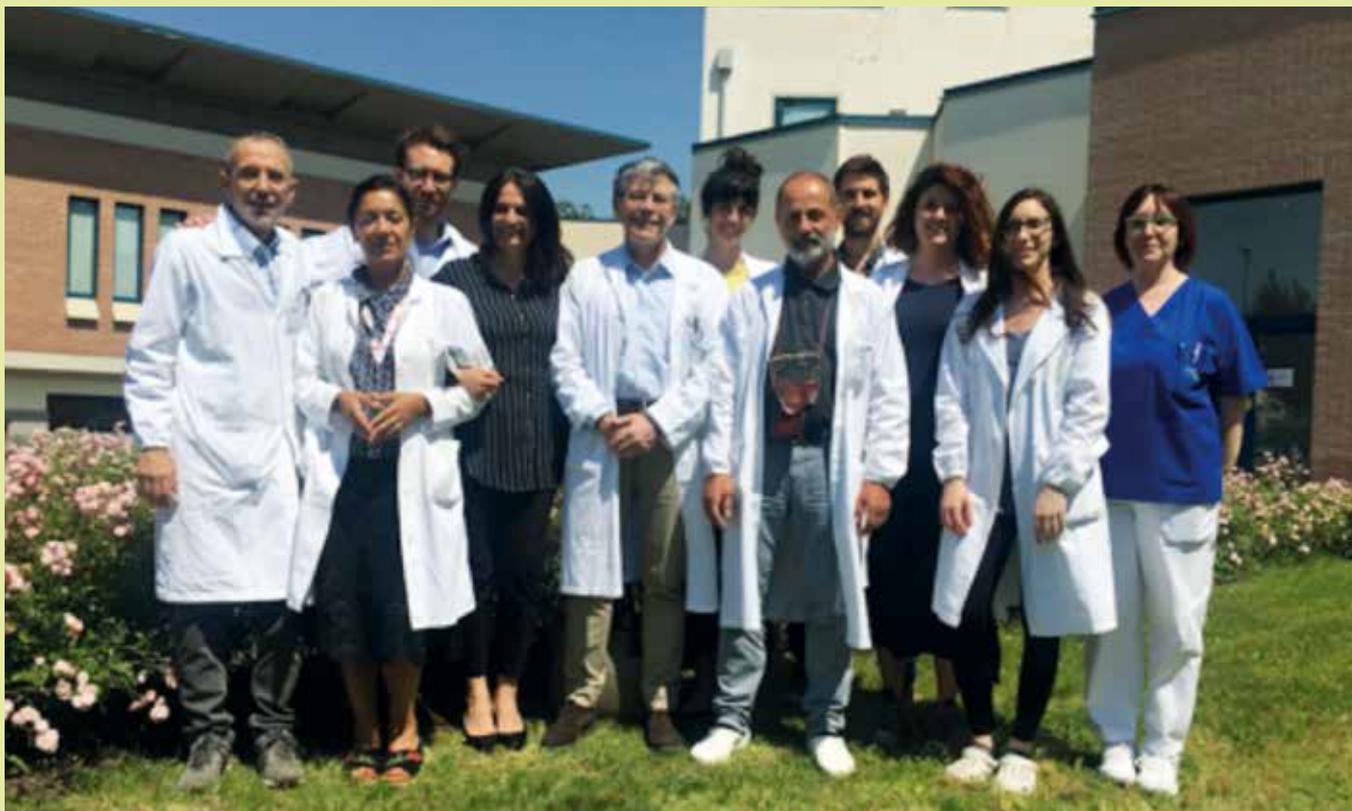
attraverso l'impiego di terapie farmacologiche sintomatiche, sia con programmi neuroriabilitativi.

Deve infine essere sottolineato che il nostro Centro, grazie alla stretta e consolidata collaborazione con la Clinica Ginecologica del Policlinico S. Matteo di Pavia, ha una particolare attenzione e disponibilità di Servizi per le donne con SM, relativamente alla gravidanza e al *post-partum* e alle problematiche menopausali. Siamo quindi stati insigniti da alcuni anni dei Bollini Rosa e recentemente riconosciuti come "Centro Cicogna 2018".

Come affrontate la disabilità e la necessità di riabilitazione? Che cosa potete offrire ai pazienti in questo senso?

La Fondazione Mondino dispone di un Reparto di Neuroriabilitazione, dove il paziente con SM può afferire per svolgere programmi di riabilitazione moto-





Equipe del Centro SM dell'IRCCS Fondazione Mondino di Pavia. Da sinistra: Diego Franciotta (neurologo – Responsabile Laboratorio Neuroimmunologia), Ornella Riolo (psicologa), Andrea Cortese (neurologo), Cinzia Fattore (study coordinator), Roberto Bergamaschi (neurologo, Responsabile del Centro SM), Giulia Mallucci (neurologa), Alfredo Romani (neurologo), Matteo Gastaldi (neurologo), Elena Colombo (neurologa), Silvia Scaranzin (biologa), Veronica Tosca (infermiera specializzata).

ria, logopedica, cognitiva, sia nell'ambito di ricoveri riabilitativi che in MAC.

Negli ultimi anni c'è stata un'evoluzione importante per migliorare la qualità di vita delle persone affette da Sclerosi Multipla. Dal Vostro punto di vista, cosa possiamo aspettarci per il futuro (ricerca sulla patologia e nuove prospettive terapeutiche)?

Nei prossimi anni possiamo aspettarci di acquisire nuove conoscenze sui meccanismi patogenetici della malattia (specie sulla neurodegenerazione) e sui fattori causali (specie quelli ambientali). Alle attuali terapie si aggiungeranno terapie preventive più efficaci e di più agevole gestione (sia per vie che per

frequenza di somministrazione) e si svilupperanno terapie neuroprotettive, facendo sempre maggiore attenzione alla sicurezza e al *management* degli eventi avversi attraverso competenze multidisciplinari. Fondamentale sarà la condivisione delle conoscenze e delle scelte terapeutiche con il paziente, che avrà anche un ruolo centrale nel riconoscimento dell'efficacia e della tollerabilità delle terapie attraverso i PRO (*Patient Reported Outcomes*).

Per quanto riguarda la Ricerca, quali sono i progetti che vedono la partecipazione del Centro?

Le principali linee di ricerca del nostro Centro SM sono rivolte al campo epidemiologico, clinico,

neuroimmunologico, neuroradiologico e terapeutico.

In particolare, in campo epidemiologico è operativo un registro provinciale di malattia che raccoglie i record di quasi 1.000 malati, attraverso il quale stiamo sviluppando studi sulla prevalenza, incidenza e distribuzione geografica per microaree della patologia. Questi studi consentiranno a loro volta di approfondire le conoscenze sui fattori di rischio ambientale, in particolare sugli inquinanti atmosferici (come le polveri sottili).

Stiamo sviluppando modelli prognostici complessi di malattia con metodiche statistiche avanzate (anche di tipo Bayesiano). Già tali ricerche hanno portato alla definizione di uno score di rischio evolutivo

della SM basato sui dati clinici (BREMSO), e attualmente sono in fase di sviluppo altri score di rischio basati, oltre che sui dati clinici, anche su quelli strumentali e laboratoristici. Stiamo sviluppando un *device* elettronico indossabile e una *App* per la raccolta h24 e la analisi di dati medici. Stiamo contribuendo alla definizione dei PDTA della SM. In ambito clinico stiamo studiando aspetti particolari della malattia, come la disfagia, attraverso la raccolta di dati epidemiologici (il nostro Centro ha creato e validato uno score di quantificazione della disfagia, DYMUS, che viene ora

utilizzato a livello nazionale e internazionale), l'inquadramento diagnostico con metodiche neurofisiologiche, la gestione terapeutica (con elettrostimolazione e con tossina botulinica), il monitoraggio multidisciplinare. In ambito immunologico sono in corso ricerche sui marcatori biologici legati sia alla componente infiammatoria che neurodegenerativa della SM. Vengono inoltre studiate altre patologie demielinizzanti infiammatorie, come la Neuromielite Ottica di Devic, e le sindromi anti-MOG. In ambito neuroradiologico vengono applicate metodiche avanzate di RM. Infine, in ambito

terapeutico il nostro Centro partecipa, anche con ruolo di coordinatore, a numerosi *trials* clinici nei quali vengono impiegate le immunoterapie più innovative.

Quali sviluppi prevede ci possano essere, per il Vostro centro, nel prossimo futuro?

Data la complessità nella gestione della SM (non solo per la quantità dei pazienti, ma anche e soprattutto per gli aspetti qualitativi), mi auguro che potranno essere dedicate maggiori risorse acquisendo ulteriori e nuove figure che già stanno dimostrando spiccata competenza e professionalità ■



Leggi il QR Code dal tuo dispositivo per visualizzare l'intervista al Dott. Roberto Bergamaschi



La perfusione cerebrale nella sclerosi multipla

Ilaria Bartolomei

UOC Neurologia IRCCS Bologna, Ospedale Bellaria

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una delle principali cause di disabilità neurologica nei giovani adulti e negli adulti di mezza età e ha quindi un importante impatto socio-economico⁽¹⁾. La maggior parte dei pazienti inizia con un *pattern* di malattia recidivante-remittente in cui le esacerbazioni dei *deficit* neurologici, che generalmente evolvono nel corso di giorni o settimane, sono seguite da periodi di remissione almeno parziale. Molti di loro con il tempo si convertono in una fase secondariamente progressiva caratterizzata da un continuo peggioramento che può anche essere accompagnato da alcune ricadute sovrapposte. Esiste anche una forma primariamente progressiva di SM caratterizzata da una progressione costante della disabilità neurologica sin dall'insorgenza della malattia e in questo caso le recidive possono essere assenti o occasionali⁽²⁾.

Poiché le risposte infiammatorie mediate dalle cellule T contro la

mielina del sistema nervoso centrale sono coinvolte nella formazione delle tipiche lesioni demielinizzanti focali, che costituiscono il substrato patologico per le recidive, la SM è stata tradizionalmente considerata una malattia autoimmune⁽³⁾. Tuttavia, l'auto-antigene deve ancora essere determinato e alcune osservazioni suggeriscono che l'anatomia patologica della SM potrebbe non provenire esclusivamente da un'alterazione della risposta immunitaria primaria. Infatti, a dimostrazione di questo vi sono tre evidenze principali:

- un sottogruppo di lesioni focali della SM può svilupparsi senza una precedente risposta infiammatoria e sembra essere causato da un'oligodendrogliopatia primaria con ampia apoptosi e attivazione microgliale⁽⁴⁾;
- il meccanismo sottostante la degenerazione assonale, che è il fattore chiave nella malattia progressiva e il principale determinante della disabilità a lungo termine nella

SM, rimane poco chiaro e sembra progredire indipendentemente dall'attività infiammatoria⁽⁵⁾;

- una cura definitiva per la SM ancora manca nonostante poche malattie neurologiche abbiano visto tante nuove opzioni terapeutiche emergere negli ultimi 20 anni come ha visto la SM, passando dall'essere una malattia non trattabile all'essere una malattia con una vasta gamma di terapie orali e iniettabili disponibili.

Gli attuali trattamenti che modificano la malattia comprendono interferoni, glatiramer acetato, teriflunomide, fingolimod, dimetil fumarato, natalizumab, alemtuzumab e mitoxantrone. Tutti questi farmaci interferiscono con il sistema immunitario e riducono le ricadute, ma nessuno ha dimostrato di essere utile nella SM progressiva. La neurodegenerazione continua anche a dispetto dei trattamenti che sopprimono profondamente il sistema immunitario, compreso il trattamento di anticorpi monoclonali antileuco-

citari umanizzati (alemtuzumab) e il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche ^(6,7).

Discussione

Fin dalle prime descrizioni della sclerosi multipla fu focalizzata l'attenzione sull'affinità delle cellule infiammatorie e delle lesioni demielinizzanti acute con i vasi sanguigni; nonostante ciò fino a non molto tempo fa tale caratteristica non è stata adeguatamente approfondita ⁽⁸⁾. Recenti studi di *imaging* ponderati sulla perfusione hanno dimostrato che esiste una perfusione cerebrale globalmente ridotta nei soggetti con SM, che è indipendente dalla forma clinica di malattia (forma recidivante-remittente o progressiva) ⁽⁹⁾.

La perfusione cerebrale è definita come il volume di sangue che fluisce attraverso un dato volume di tessuto per unità di tempo. Matematicamente consiste di tre parametri: flusso sanguigno cerebrale (CBF, *cerebral blood flow*), volume sanguigno cerebrale (CBV, *cerebral blood volume*) e tempo medio di transito. La tomografia computerizzata ad emissione singola di fotoni e gli studi di PET hanno dimostrato che il CBF

è diminuito sia nella materia grigia che bianca dei pazienti con SM. Per lungo tempo le misurazioni della perfusione cerebrale con risonanza magnetica non sono state utilizzate a causa della loro complessità, poi negli ultimi decenni il progresso tecnico con immagini e processi più accurati ne ha consentito lo sviluppo ⁽⁹⁾. Usando la risonanza magnetica a suscettibilità dinamica (DSC-MRI), Low *et al.* hanno rilevato un CBF marcatamente ridotto e un tempo di transito medio prolungato nell'intera sostanza bianca apparentemente normale (NAWM, *Normal-Appearing White Matter*) in 17 pazienti con SM-RR rispetto ai 17 individui di controllo ⁽¹⁰⁾.

Adhya *et al.* in seguito hanno studiato lo schema regionale di perfusione nella NAWM in 11 pazienti con SM-RR, in 11 pazienti con SM-PP e in 11 individui di controllo. Hanno rilevato una sostanziale diminuzione di CBF e CBV in tutte le regioni della NAWM nei pazienti con entrambe le forme di SM rispetto ai soggetti di controllo ⁽¹¹⁾.

Ci sono diversi lavori scientifici che segnalano una simile ipoperfusione nella corteccia cerebrale e nella ma-

teria grigia sottocorticale di pazienti con SM. Questa ipoperfusione potrebbe essere causata dagli stessi meccanismi alla base dell'ipoperfusione nella NAWM o potrebbe derivare da una disconnessione tra la corteccia cerebrale e i nuclei subcorticali causata da danni alla sostanza bianca nel centro semiovale. La ridotta perfusione corticale nella SM ha caratteristiche simili a quelle riscontrate nella leucoencefalopatia ischemica cronica ⁽¹²⁾.

Varga *et al.* hanno utilizzato la DSC-MRI per valutare il CBF nella NAWM cerebrale, nel talamo e nel *putamen* in 12 pazienti con sindrome clinicamente isolata (CIS), in 12 pazienti con SM precoce recidivante-remittente (entro 5 anni dai primi sintomi) e in 12 controlli sani. Il CBF era diminuito nella NAWM dei pazienti con CIS e di quelli con SM-RR rispetto ai soggetti di controllo ⁽¹³⁾. Questi risultati suggeriscono che una diminuzione del CBF nella NAWM è già presente nelle primissime fasi della malattia. Rispetto ai pazienti con CIS e ai soggetti sani di controllo, i pazienti con SM-RR hanno avuto anche un CBF significativamente ridotto nel *putamen*,



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8.00-20.00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

adveva®
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.



che potrebbe suggerire un *continuum* di diminuzioni della perfusione del tessuto, a partire dalla sostanza bianca e diffondendo alla materia grigia con il progredire della malattia. Tuttavia, questa è un'ipotesi e deve essere confermata ⁽⁹⁾. I dati sulle misurazioni della perfusione ematica cerebrale durante la formazione della lesione in pazienti con SM-RR indicano che l'aumento della perfusione è un evento precoce nello sviluppo di una placca ⁽¹⁴⁾.

Conclusioni

L'esatta patogenesi della sclerosi multipla (SM) non è completamente nota. Sebbene le risposte autoimmuni abbiano un ruolo importante nello sviluppo di lesioni demielinizzanti

focali tipiche, il meccanismo sottostante alla degenerazione assonale, che è l'altro attore chiave nella patologia della SM e principale determinante della disabilità a lungo termine, rimane poco chiaro e correla parzialmente all'attività della malattia infiammatoria. L'ipoperfusione cerebrale è una delle prime caratteristiche anatomico-patologiche della SM che potrebbe essere più rilevante di quanto si sia pensato finora. Infatti studi di *imaging* ponderati sulla perfusione hanno dimostrato che esiste una diffusa ipoperfusione cerebrale in pazienti con SM, dalle prime espressioni di malattia fino alle fasi più avanzate ⁽¹⁵⁾ ed è presente anche nelle zone senza lesioni infiammatorie come la sostan-

za bianca apparentemente normale (NAWM).

La letteratura scientifica dimostra che l'ipoperfusione cerebrale nella SM è correlata alla formazione di placche infiammatorie, alla degenerazione assonale diffusa, alla disfunzione cognitiva e alla fatica.

La correzione dell'ipoperfusione può quindi essere considerato un nuovo obiettivo terapeutico nella SM: saranno importanti studi clinici ben progettati che valutino l'effetto del ripristino a lungo termine della perfusione cerebrale su questi parametri clinici. Questa correzione può essere una nuova opzione terapeutica da associare ai trattamenti farmacologici immunomodulatori ed immunosoppressori ■

Bibliografia

1. Kobelt G, Berg J, Atherly D, Hadjimi-chael O. Costs and quality of life in multiple sclerosis: a cross-sectional study in the United States. *Neurology*. 2006;66(11):1696-702.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
3. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis--the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9):942-55.
4. Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, Prineas JW. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol*. 2009; 66(6):739-53.
5. Wilkins A, Scolding N. Protecting axons in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14(8):1013-25.
6. Coles AJ, Wing MG, Molyneux P, et al. Monoclonal antibody treatment exposes three mechanisms underlying the clinical course of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1999;46(3):296-304.
7. Metz I, Lucchinetti CF, Openshaw H, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation fails to stop demyelination and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130(Pt 5):1254-62.
8. Bester M, Forkert ND, Stellmann JP, et al. Increased perfusion in normal appearing white matter in high inflammatory multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119356.
9. D'haeseleer M, Cambron M, Vanopdenbosch L, De Keyser J. Vascular aspects of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):657-66.
10. Law M, Saindane AM, Ge Y, et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004; 231(3):645-52.
11. Adhya S, Johnson G, Herbert J, et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *Neuroimage*. 2006;33(4):1029-35.
12. Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y, et al. Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*. 1990;21(12):1694-9.
13. Varga AW, Johnson G, Babb JS, et al. White matter hemodynamic abnormalities precede sub-cortical gray matter changes in multiple sclerosis. 2009;282(1-2):28-33.
14. Wuerfel J, Bellmann-Strobl J, Brunecker P, et al. Changes in cerebral perfusion precede plaque formation in multiple sclerosis: a longitudinal perfusion MRI study. *Brain*. 2004;127(Pt 1):111-9.
15. D'haeseleer M, Hostenbach S, Peeters I, et al. Cerebral hypoperfusion: a new pathophysiologic concept in multiple sclerosis? *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(9):1406-10.

Immunosenescenza e sclerosi multipla

Emanuele D'Amico

Centro Sclerosi Multipla; Dipartimento G.F. Ingrassia - Università degli Studi di Catania

La sclerosi multipla recidivante remittente (SM-RR) è una delle cause più comuni di disabilità neurologica nei giovani adulti, il cui esordio si verifica usualmente nella terza-quarta decade di vita. Un esordio successivo ai 40 anni è considerato un elemento di allerta nell'ambito dell'iter diagnostico-terapeutico. La diagnosi di SM-RR ad insorgenza tardiva è un fenomeno in continuo aumento nella pratica clinica quotidiana ed è legato anche ad un progressivo raffinamento del processo diagnostico, grazie soprattutto al supporto radiologico ed a una migliore caratterizzazione delle lesioni tipiche della SM.

Diversi studi di storia naturale segnalano una prevalenza di circa il 10-20% di forme ad esordio tardivo tra le nuove diagnosi. Ad oggi, si reputa che i pazienti con esordio tardivo siano inclini ad un decorso clinico aggressivo e che siano spesso affetti da forme progressive della malattia (SM progressiva, primaria e secondaria). Ciò potrebbe orientare i clinici ad un approccio terapeutico più aggressivo, sin dalle prime fasi di malattia. Tuttavia, i dati incentrati sul decorso clini-

co di tali forme sono scarsi e lo stesso riguarda la loro gestione nella pratica clinica. Ad oggi, sono stati pubblicati pochi *report* dai risultati contrastanti relativamente ai predittori di disabilità nelle forme ad esordio tardivo.

Uno studio condotto da Ramachandran *et al.* nel 2014 ha evidenziato in un gruppo di 500 pazienti suddivisi per fascia di età, che i pazienti di età compresa tra i 36-65 anni raggiungevano i *milestones* di disabilità in tempi più rapidi rispetto ai più giovani.

Un recente studio italiano basato sull'esperienza del Centro SM di Catania ha confermato tali dati, rivelando che i pazienti con un esordio pari o superiore ai 40 anni raggiungono il livello di disabilità 6.0 all'*Expanded Disability Status Scale* più rapidamente dei pazienti ad esordio precoce, rivelando inoltre, il sesso maschile come un predittore di tale evento.

In merito ai disturbi cognitivi, uno studio longitudinale della durata di 10 anni, confrontando le capacità cognitive di 50 pazienti con SM, ha evidenziato una progressione del *deficit* cognitivo con l'avanzare dell'età.

La relazione esistente tra i disturbi co-

gnitivi, il livello di disabilità e l'età è stata ulteriormente indagata in una popolazione costituita da 1.040 pazienti con differenti fenotipi clinici.

All'analisi multivariata, è emerso che i maggiori determinanti di declino cognitivo erano l'età e un livello più alto di disabilità anziché il fenotipo clinico e la durata di malattia. Sebbene siano necessari ulteriori studi per studiare l'impatto a lungo termine dell'età nel declino cognitivo, questi studi preliminari offrono degli spunti interessanti da discutere.

Altri studi hanno avuto come oggetto l'impatto dell'età sui sintomi psichiatrici. A tal proposito non sono emersi dati certi, ma collettivamente, i dati supportano l'ipotesi della SM come una malattia che passa da una fase a predominanza infiammatoria ad una con una spiccata componente neurodegenerativa, in cui tali fattori possono anche essere influenzati da fattori biologici correlati all'età.

A tal proposito, il ruolo esatto dell'invecchiamento con i sottostanti meccanismi molecolari/cellulari coinvolti non è ancora del tutto noto. Recenti indagini sperimentali e cliniche nel

campo dell'invecchiamento e della SM hanno fatto luce sul processo neuro-infiammatorio e sui meccanismi patologici che sono probabilmente attivati prematuramente in tali pazienti, influenzando il decorso della malattia. Molti cambiamenti legati all'invecchiamento potrebbero influenzare collettivamente la vitalità neuronale: l'accumulo di ferro, lo stress ossidativo legato al danno mitocondriale, la diminuzione del supporto trofico, le anomalie della rimielizzazione ed il processo infiammatorio cronico connesso ad una costante produzione di citochine.

Il persistente stato infiammatorio è responsabile, inoltre, della sinaptopatia e delle anomalie riguardanti la plasticità sinaptica. Tale processo potrebbe spiegare il meccanismo con cui si vengono a verificare le disfunzioni motorie e cognitive.

La progressiva disfunzione e perdita delle sinapsi del SNC, sembra possa rappresentare un nuovo meccanismo fisiopatologico della SM. La sinaptopatia, dunque, contribuisce al processo neurodegenerativo del SNC.

Lo stato neuroinfiammatorio cronico è dato da uno squilibrio esistente tra due vie trasmettitoriali: glutammato e GABA. Durante un attacco clinico acuto in corso di SM-RR le citochine pro-infiammatorie, quali *Tumor Necrosis Factor* (TNF) e Interleuchina-1 β (IL-1 β) rilasciate da astrociti, microglia e linfociti infiltranti, innescano un aumento della trasmissione glutammatergica e una riduzione della trasmissione GABAergica. Questo determinerà un'eccitabilità incontrollata, danno da eccitotossicità e, dunque, neurodegenerazione.

In merito alla plasticità sinaptica, numerosi studi hanno dimostrato come durante l'invecchiamento, il processo neuro-infiammatorio sia coinvolto

nelle alterazioni del potenziamento a lungo termine (LTP, *Long Term Potentiation*), forma di plasticità sinaptica che consiste in un aumento a lungo termine della trasmissione del segnale tra due neuroni, ottenuto stimolandoli in maniera sincrona. È un processo fisiologico caratterizzato da una serie di modificazioni molecolari indotte da una stimolazione tetanica sulla funzione e sulla microstruttura di una o più giunzioni sinaptiche. LTP è coinvolto nell'apprendimento e nel processo di memorizzazione. L'IL-1 β può alterare la plasticità sinaptica attivando le MAP-chinasi JNK e la p38. Inibisce, inoltre, il fattore neurotrofico cerebrale (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), essenziale nel processo di memorizzazione che avviene a livello ippocampale.

Da questo punto di partenza si innesca la via che porta al disturbo cognitivo e ai disturbi della memoria a lungo termine. Nella SM è dimostrato il coinvolgimento di citochine infiammatorie nelle alterazioni riguardanti la plasticità sinaptica. Tutto ciò si renderebbe più evidente in quelle forme tardive di malattia, con esordio intorno ai 40 anni.

La capacità di riparo a seguito di una ricaduta sembra sia connessa alla riserva di plasticità cerebrale, notevolmente ridotta nei pazienti anziani. L'invecchiamento è stato, infatti, correlato ad una riduzione della capacità di riorganizzazione e ad un deficit della plasticità cerebrale. Tutto ciò sembra sia la causa di un'interazione tra l'invecchiamento cerebrale e l'accumulo di danni cerebrali strutturali. La malattia entra nella sua fase più invalidante quando la riserva di plasticità è esaurita.

Inoltre, con l'aumentare dell'età, il sistema immunitario (SI) subisce un processo fisiologico di invecchia-

mento, complessivamente noto col termine immunosenescenza. Con questo si intende un insieme di cambiamenti che coinvolgono le diverse componenti del SI: le cellule, il microambiente degli organi linfoidi ed i fattori circolanti responsabili dell'omeostasi del SI (citochine, chemochine ed altri fattori solubili).

L'immunosenescenza coinvolge ad ampio spettro tutte le cellule del SI, interessando sia l'immunità innata che quella adattiva.

In merito all'immunità innata, i macrofagi e la microglia, con l'invecchiamento, mostrano una riduzione dell'attività fagocitaria e della chemiotassi. Con l'invecchiamento, i macrofagi danno origine ad una risposta pro-infiammatoria debole. La microglia, d'altra parte, mostra una risposta pro-infiammatoria esagerata, un fenomeno indicato come *priming* della microglia. Le lesioni della sostanza grigia e bianca sono comuni in molte malattie neurologiche e numerosi studi hanno dimostrato una ridotta capacità di riparazione neurologica con l'invecchiamento. Le principali componenti della risposta infiammatoria che accompagnano i disturbi neurologici sono la microglia e i macrofagi, cellule immunitarie innate importanti per la rigenerazione del SNC. Queste cellule subiscono la senescenza in modi distinti, influenzando negativamente la risposta degenerativa e riparatrice nel SNC in età avanzata. Esistono importanti differenze nell'espressione genica e nella funzione tra la microglia del SNC e le popolazioni di macrofagi periferici. Comprendere in che modo il processo di invecchiamento influisca su questi diversi tipi di cellule potrebbe rivelare importanti informazioni sui potenziali bersagli terapeutici dei processi neurodegenerativi e per il potenziamen-

to delle attività riparative nel SNC in età avanzata.

L'immunità adattiva, con l'avanzare dell'età subisce una riduzione dei fattori di crescita, dei linfociti B *naïve*, un aumento dei linfociti B di memoria, dei linfociti B autoreattivi della zona marginale e alterazioni a carico della linea T. Vi sarà, inoltre, una ridotta avidità degli anticorpi, un'involuzione timica, perdita del CD28 (molecola responsabile dell'attivazione linfocitaria) ed espansione del *subset* di cellule Th 17. Essenziale, inoltre, è il concetto di *inflamm-aging*. Si tratta di una condizione pro-infiammatoria di basso grado, persistente che può contribuire allo sviluppo di infezioni, patologie croniche e di neoplasie. Tutto ciò potrebbe essere determinato da una secrezio-

ne di citochine pro-infiammatorie da parte del tessuto adiposo, da un passaggio di microrganismi attraverso un'aumentata permeabilità della parete intestinale o da un'attivazione dei linfociti T per infezioni persistenti. Pertanto, l'immunosenescenza è caratterizzata da diverse alterazioni: la perdita di efficacia del sistema immunitario, la ridotta risposta immunitaria a nuovi antigeni, aumento della suscettibilità alle infezioni, aumento del *background* infiammatorio e una tendenza all'aumento dell'autoimmunità. Per tali ragioni, quando si considera l'impatto dell'età sul decorso di malattia, occorre anche considerare i possibili approcci terapeutici. Dato che una terapia immunomodulante a lungo termine (*maintenance*

approach), potrebbe incrementare il rischio di infezioni e tumori, sarebbe preferibile un approccio con terapie ad alto impatto (*immunoset approach*), che potrebbe risultare più efficace e più sicura, dal momento che il SI si ricostituisce dopo la fine della terapia. In conclusione, la gestione della SM dovrebbe tenere in considerazione i cambiamenti del SI correlati all'età, in particolare i cambiamenti in quantità, qualità e repertorio delle cellule immunitarie. L'immunosenescenza dovrebbe inoltre guidare la scelta del trattamento, tenendo conto dell'interazione di fattori età-correlati come malattie vascolari e comorbidità e il profilo di effetti collaterali, legati soprattutto al rischio di infezioni e della guarigione dalle stesse ■

Lettere consigliate

- Amato MP, Ponziani G, Siracusa G, Sorbi S. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: a reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. 2001;58(10):1602-6.
- Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New Engl J Med*. 2000; 343(20):1430-8.
- D'Amico E, Patti F, Zanghi A, et al. Late-onset and young-onset relapsing-remitting multiple sclerosis: evidence from a retrospective long-term follow-up study. *Eur J Neurol*. 2018;25(12):1425-31.
- Delalande S, De Seze J, Ferriby D, et al. [Late onset multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2002;158(11):1082-7. French.
- Di Filippo M, Sarchielli P, Picconi B, Calabresi P. Neuroinflammation and synaptic plasticity: theoretical basis for a novel, immune-centred, therapeutic approach to neurological disorders. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(8):402-12.
- Musella A, Gentile A, Rizzo FR, et al. Interplay Between Age and Neuroinflammation in Multiple Sclerosis: Effects on Motor and Cognitive Functions. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:238.
- Noseworthy JH, Paty D, Wonnacott T, et al. Multiple sclerosis after age 50. *Neurology*, 1983;33(12):1537-44.
- Pizza V, Agresta A, D'Acunto CW, et al. Neuroinflamm-aging and neurodegenerative diseases: an overview. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(5):621-34.
- Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-onset multiple sclerosis. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(2):168-71.
- Ramachandran S, Strange RC, Jones P, et al. Associations between onset age and disability in multiple sclerosis patients studied using MSSS and a progression model. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(5):593-9.
- Rossi S, Muzio L, De Chiara V, et al. Impaired striatal GABA transmission in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Behav Immun*. 2011;25(5):947-56.
- Rossi S, Studer V, Motta C, et al. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology*. 2017;89(13):1338-47.
- Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*. 2017;23(9):1258-67.
- Tremlett H, Devonshire V. Is late-onset multiple sclerosis associated with a worse outcome? *Neurology*. 2006;67(6):954-9.
- White AD, Swingler RJ, Compston DA. Features of multiple sclerosis in older patients in South Wales. *Gerontology*. 1990;36(3):159-64.

Cladribina: una scommessa contro la sclerosi multipla

Concetta Domenica Gargano

Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze e Organi di Senso, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia demielinizzante e neurodegenerativa del Sistema Nervoso Centrale (SNC), caratterizzata dal coinvolgimento dell'infiammazione e da un attacco autoimmune diretto primariamente alla mielina. Le caratteristiche lesioni sono associate alla perdita di funzione della Barriera Emato-Encefalica (BEE) con conseguente infiammazione multifocale, demielinizzazione e perdita assonale. Oggi è disponibile un numero importante di terapie, definite *Disease-Modifying Therapies* (DM-Ts), in grado di agire sulla risposta immunitaria periferica e sui meccanismi associati alle risposte mediate dai linfociti B e T.

La prima manifestazione clinica della SM è la sindrome clinicamente isolata (CIS) che fa riferimento ad un episodio neurologico causato da infiammazione e demielinizzazione.

DaI momento che non in tutti pazienti la CIS evolve in SM clinicamente definita, è fondamentale rintracciare dei validi biomarcatori per predire le

ricadute cliniche e per identificare la progressione ai differenti sottotipi di malattia. La SM coinvolge una complessa rete di eventi con il contributo di differenti tipi cellulari del sistema immunitario adattativo; i linfociti T e B autoreattivi hanno un ruolo determinante nel processo fisiopatologico della fase attiva della malattia, reclutando cellule del sistema immunitario innato come i macrofagi⁽¹⁾. È noto il coinvolgimento delle cellule T nella patogenesi della malattia, in quanto sia i linfociti T CD4+ sia i CD8+ sono presenti negli infiltrati perivascolari delle lesioni, con una prevalenza dei CD4+ nelle lesioni acute e dei CD8+ nelle lesioni croniche⁽²⁾. Diversi studi negli ultimi anni stanno rivolgendo la loro attenzione al ruolo determinante dei linfociti B nella SM. Tali cellule possono presentare l'antigene riattivando i linfociti T autoreattivi nel SNC e, soprattutto, hanno la funzione di produrre anticorpi specifici contro la mielina quando si differenziano in plasmacellule, contribuendo

così alla degradazione della stessa. Il forte contributo delle cellule B nel processo patologico è ulteriormente confermato dalla presenza, nel siero e nel liquor dei pazienti, di citochine specifiche delle cellule B (BAFF; APRIL; CXCL13), ma soprattutto, dalla presenza di bande oligoclonali (OCBs) di immunoglobuline G (IgGs) nel liquor, ritenute il *gold standard* per la diagnosi di SM. La presenza di immunoglobuline nel liquor può essere attribuita sia all'alterazione della permeabilità della BEE che alla sintesi intratecale di immunoglobuline. I linfociti T e B autoreattivi possono attraversare la BEE alterata con meccanismi mediati da gradienti di concentrazione di chemochine che permettono loro di essere riattivati all'interno del SNC, dove agiscono in maniera combinata sulla demielinizzazione e sul danno assonale (Fig.1).

Cladribina

La cladribina (2-clorodeossiadeno-sina; 2-CdA) è una molecola recen-

temente approvata per il trattamento di pazienti adulti con SM recidivante ad elevata attività. È un analogo clorinato purinico che agisce attraverso la deplezione dei linfociti e risulta molto efficace nell'inibizione delle recidive. Identificata come terapia semi-selettiva, ha come *target* alcuni *subsets* del sistema immunitario adattativo, e risulta di rilievo tra le DMTs grazie alla sua attività immuno-ricostituente ⁽³⁾. Nel 2017 l'*European Medicines Agency* (EMA) ha approvato l'utilizzo di cladribina; la dose raccomandata cumulativa è di 3,5mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75mg/kg per anno. Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di terapia, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Ogni settimana di terapia consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10mg o 20mg (1 o 2 compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo. Gli studi clinici hanno dimostrato una riduzione del 50% di probabilità di progressione della malattia e una riduzione del tasso medio annuale di recidive da 0,33 a 0,14 paragonato a pazienti che avevano assunto placebo. Inoltre, è stato dimostrato il mantenimento del beneficio della terapia fino ad altri due anni successivi al termine della stessa ⁽⁴⁾. La semi-selettività di cladribina può essere spiegata dai diversi livelli di espressione di alcuni enzimi coinvolti nel metabolismo delle purine. In particolar modo, l'enzima deossicitidina chinasi (dCK) è molto attivo nei linfociti e svolge un ruolo chiave nel meccanismo d'azione della 2-CdA. I linfociti sono cellule molto atti-

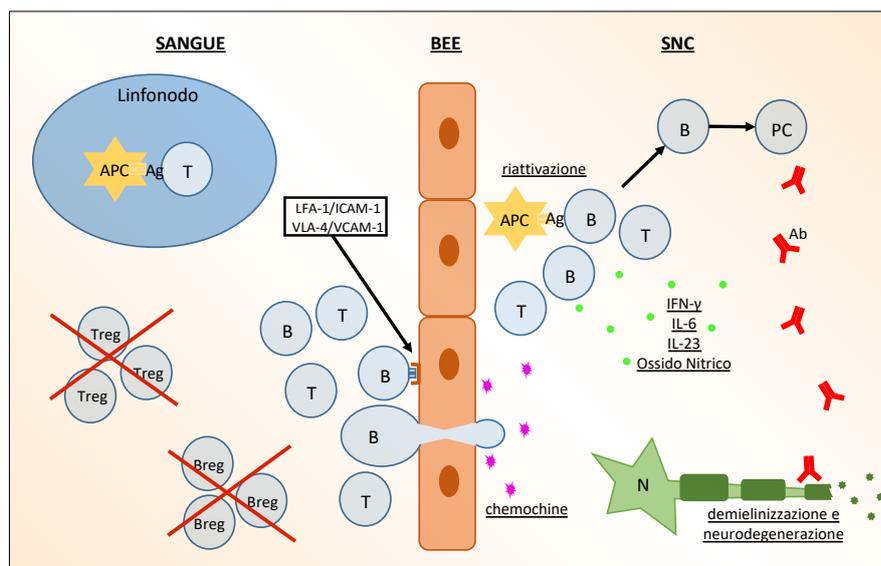


Figura 1. Possibili meccanismi coinvolti nella patogenesi della SM. Nel sistema periferico (SANGUE) i linfociti (T e B) vengono attivati contro un antigene self (Ag). La mancata o ridotta efficienza di soppressione da parte delle cellule regolatorie (B-Treg), accompagnata da un'alterazione nella permeabilità della barriera emato-encefalica (BEE), determina il passaggio dei linfociti autoreattivi nel sistema nervoso centrale (SNC). Tale meccanismo è esacerbato dall'aumentata espressione di recettori integrinici sulla superficie endoteliale della BEE che interagiscono con i loro ligandi sulla superficie dei linfociti, aumentando l'adesione degli stessi all'endotelio (LFA-1/ICAM-1; VLA-4/VCAM-1). Il passaggio è coadiuvato da un gradiente chemochinico che attira i linfociti nel SNC, dove vengono riattivati contro l'Ag producendo citochine pro-infiammatorie (IFN γ , IL-6, IL-23, ossido nitrico) che contribuiscono al processo citotossico. Inoltre, le plasmacellule (PC) producono auto-anticorpi che agiscono a livello neuronale (N), determinando demielinizzazione e neurodegenerazione.

ve dal punto di vista proliferativo e, dunque, i processi enzimatici coinvolti nel metabolismo di purine e pirimidine sono fondamentali per la sintesi di nucleotidi, per la formazione di nuovi acidi deossiribonucleici (DNA) e per la sintesi di proteine. In particolare, tra gli enzimi maggiormente coinvolti in questi meccanismi, l'enzima adenosina deaminasi (ADA) agisce andando a degradare l'adenosina, mentre l'enzima dCK aggiunge gruppi fosfato alla purina. Entrambi gli enzimi sono altamente espressi nei linfociti T e B. Cladribina entra nei linfociti attraverso trasportatori di membrana specifici, è resistente alla degradazione da parte di ADA e si accumula. La sua fosforilazione avviene ad opera di dCK determinando l'accumulo di cladribina trifosforilata che risulterà ci-

tossica, intervenendo nelle fasi di sintesi e riparazione del DNA, causando danno al DNA stesso, apoptosi e dunque la morte delle cellule interessate. Nei linfociti, in cui i livelli di espressione dell'enzima dCK sono elevati, si osserva una minore espressione dell'enzima 5' nucleotidasi (5NT) che è invece responsabile della defosforilazione dell'adenosina, mantenendo così un netto equilibrio a favore della fosforilazione ad opera di dCK ⁽⁵⁾. Sulla base del profilo di espressione dell'enzima dCK, sarebbe possibile identificare le sottopopolazioni linfocitarie maggiormente suscettibili alla terapia e, dunque, i linfociti T CD8+ e le plasmacellule dovrebbero essere un bersaglio meno suscettibile all'attacco di cladribina. A conferma di questo, gli studi clinici mostrano una deplezione del 30-40%

dei linfociti T CD8+ rispetto al 40-60% dei linfociti T CD4+, comparati ai valori all'inizio della terapia ⁽⁶⁾. Per quanto riguarda invece l'effetto di deplezione della cladribina sulle plasmacellule, sono necessari studi più approfonditi per definirne l'azione. L'efficacia della terapia completa, effettuata per 2 anni, è dimostrata dal fatto che l'effetto dura per almeno quattro anni successivi al trattamento e i primi benefici si possono osservare già dopo il primo anno di terapia ⁽⁷⁾.

La maggior parte delle DMTs ha come bersaglio la risposta immunitaria periferica. Farmaci costituiti da anticorpi come alemtuzumab, rituximab e ocrelizumab non possono attraversare la BEE ⁽⁸⁾ e dunque, non possono arrivare al SNC dove persiste la presenza di immunoglobuline di sintesi intratecale. La cladribina è una molecola molto piccola rispetto agli anticorpi, e potenzialmente, dovrebbe avere una maggiore penetrazione tissutale ⁽⁹⁾ e una bassa immunogenicità, soprattutto rispetto a farmaci come natalizumab e interferone che inducono la formazione di anticorpi neutralizzanti in grado di inibire l'azione del farmaco. Al con-

trario di altre DMTs, cladribina può superare le strutture di BEE ed arrivare al SNC andando ad agire sui linfociti residenti e sugli equilibri citochinici che sostengono le nicchie di plasmacellule responsabili della sintesi intratecale di immunoglobuline. Alla luce di queste premesse, è possibile ipotizzare che cladribina possa avere un effetto sulla presenza delle bande oligoclonali nel liquor dei pazienti affetti da SM, apportando benefici alla progressione della malattia. Per queste ragioni, ad oggi molti studi sono rivolti ad approfondire proprio l'effetto di cladribina in questo ambito. Dati ottenuti da studi condotti su modelli animali, confermano l'importante coinvolgimento dei linfociti CD4+ nell'attacco al SNC, ma la presenza dei linfociti B nelle lesioni perivascolari e l'azione delle DMTs sulla deplezione dei linfociti B della memoria, rivelano l'importanza del coinvolgimento di questi ultimi nella patogenesi della malattia. Risulta così importante approfondire il ruolo di cladribina vista (a) la sua azione, non solo a livello periferico, ma anche a livello centrale e (b) la sua modalità di azione prevalente sui linfociti

B che hanno elevati livelli di espressione di dCK rispetto alle cellule T. Il punto cardine da approfondire nello studio di questa nuova terapia, è il ruolo delle diverse sottopopolazioni linfocitarie. Si sta rivolgendo particolare attenzione alle sottopopolazioni B e T regolatorie che hanno il compito di sopprimere la risposta immunitaria dannosa determinata dagli auto-antigeni; infatti vengono considerate lo strumento di controllo delle cellule autoreattive. Le cellule regolatorie hanno il compito di mantenere la tolleranza periferica e di proteggere contro i processi autoimmuni. Nell'ambito della SM, le cellule regolatorie hanno un deficit nella maturazione e sono funzionalmente alterate, determinando così una diminuita proprietà soppressiva nei pazienti. Il *goal* terapeutico per la SM sarebbe proprio quello di ristabilire la tolleranza immunologica fortemente alterata in questa patologia. Studi di *follow-up* terapeutici in corso stanno confermando la capacità immuno-ricostituente di cladribina ponendola come la candidata scommessa terapeutica nell'ampio scenario delle terapie ad oggi in uso nella SM ■

Bibliografia

1. Hemmer B, Cepok S, Zhou D, Sommer N. Multiple sclerosis - a coordinated immune attack across the blood brain barrier. *Curr Neurovasc Res.* 2004;1(2):141-50.
2. Chitnis T. The role of CD4 T cells in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:43-72.
3. Giovannoni, G. Cladribine to treat relapsing forms of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017;14(4):874-887.
4. MAVENCLAD® European public assessment report, June 2017. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mavenclad-epar-public-assessment-report_en.pdf
5. Ceronie B, Jacobs BM, Baker D, et al. Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *J Neurol.* 2018; 265(5):1199-209.
6. Baker D, Herrod SS, Alvarez-Gonzalez C, et al. Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(4):e360.
7. Giovannoni G, Comi G, Cook S, et al; CLARITY Study Group. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2010;362(5):416-26.
8. Hill-Cawthorne GA, Button T, Tuohy O, et al. Long term lymphocyte reconstitution after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(3):298-304.
9. Hermann R, Karlsson MO, Novakovic AM, et al. The clinical pharmacology of cladribine tablets for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(3):283-97.

HIGHLIGHTS DAL 35° CONGRESSO ECTRIMS STOCOLMA, 11-13 SETTEMBRE 2019

ECTRIMS 2019

NUOVI DATI DI REAL-WORLD (STUDI CLARITY E CLARITY EXTENSION) CONFERMANO IL PROFILO DI SICUREZZA ED EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI CLADRIBINA COMPRESSE, OGGI APPROVATA IN PIÙ DI 69 PAESI

Nel corso del 35° Congresso dell'European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis (ECTRIMS), svoltosi a Stoccolma dall'11 al 13 settembre, sono stati presentati i dati di tre studi di follow-up a lungo termine (fino a 10 in alcuni casi) e di sorveglianza post-commercializzazione che confermano l'efficacia e la sicurezza di Cladribina anche nel *real world*.

Il primo studio [EP1573 – Giovanni G, et al. *Long-term disease stability assessed by the expanded disability status scale in patients treated with Cladribine tablets in the CLARITY and CLARITY extension studies*] è un'analisi esplorativa *post hoc* che ha valutato la stabilità *long-term* della malattia nell'ampia coorte dei pazienti trattati con Cladribina compresse nello studio CLARITY, e successivamente con placebo nello studio CLARITY Extension, con almeno una misurazione EDSS post-basale. Ben il 75% dei pazienti ha mostrato un livello di disabilità migliore o stabile a 5 anni

dal trattamento.

Nel secondo studio [P617 – Patti F, et al. *Long-term effectiveness in patients previously enrolled in the Cladribine Tablets pivotal trials: a real-world evidence analysis using data from the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS)*], l'analisi retrospettiva di dati raccolti nel Registro Italiano di Sclerosi Mul-

tipia (SM) - costituito da pazienti con CIS o con forme recidivanti di SM cui sia stato somministrato almeno un ciclo di Cladribina compresse nel programma di sperimentazione clinica originale - ha verificato che, a 5 anni dalla ricezione dell'ultima dose di Cladribina compresse, quasi i due terzi dei pazienti (64%) non presentavano progressione della disabilità e oltre la metà (57%) era libero da ricadute.

"Questi dati rivelano come Cladribina compresse continui a mostrare un'efficacia sostenuta nella maggior parte dei pazienti a cinque anni dall'inizio del trattamento e che questi risultati sono coerenti con i dati di real world che stiamo osservando" - ha affermato il Prof. Gavin



Giovannoni, sperimentatore principale negli studi CLARITY, e Direttore della Neurologia presso la *Barts and The London School of Medicine and Dentistry*. "Come neurologo, la disponibilità di queste evidenze è molto importante, poiché confermano nella pratica clinica i risultati del programma di sviluppo clinico di Cladribina compresse".

"Il nostro impegno per comprendere ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di Cladribina compresse va dunque oltre quanto emerso nel suo programma di sviluppo clinico" ha affermato il Dott. Luciano Rossetti, *Head of Global*

Research & Development per il *business* Biopharma di Merck. "Le analisi presentate all'ECTRIMS 2019 ne sono la dimostrazione. Includono, infatti, dati *real world* relativi al *follow-up* (per alcuni fino a 10 anni) di pazienti coinvolti nei nostri studi clinici e all'esperienza *post-marketing* con Cladribina compresse, che confermano ancora una volta questo farmaco come un'importante opzione di trattamento disponibile per i pazienti in oltre 69 Paesi in tutto il mondo".

Inoltre, i risultati finali (P1390 – *Cook s, et al. Updated safety of cladribine tablets in the treatment*

of patients with multiple sclerosis: Integrated safety analysis and post-approval data) del Registro di sicurezza PREMIERE hanno consentito una caratterizzazione completa del profilo di sicurezza a lungo termine di Cladribina compresse, non riscontrando novità importanti. Anche i dati *post-marketing* relativi ai primi 8.419 pazienti trattati con Cladribina compresse in tutto il mondo sono stati coerenti con il profilo di sicurezza osservato nel programma di sviluppo clinico dell'innovativo farmaco, senza aumento dell'incidenza di effetti collaterali rispetto ai risultati del programma clinico iniziale.

ECTRIMS 2019

Nuovi dati estrapolati da due registri mostrano che l'uso degli interferoni beta (incluso l'IFNβ-1a di Merck) nelle donne con sclerosi Multipla non ha alcun effetto sugli esiti delle gravidanze

Nel corso del 35° Congresso dell'ECTRIMS sono stati presentati anche nuovi dati sugli esiti neonatali in donne con sclerosi multipla (SM) in trattamento con interferone beta (IFNβ), incluso l'IFNβ-1a di Merck in somministrazione sottocutanea. I risultati hanno dimostrato che l'esposizione a IFNβ prima e durante la gravidanza non ha influenzato il peso dei neonati e la circonferenza della testa per età gestazionale alla nascita. I risultati si basano sui dati dei registri sanitari finlandesi e svedesi raccolti tra il 1996 e il 2014 [P1144 - Korhonen P., *et al. Prevalence of infant outcomes at birth after exposure to interferon beta prior to or during pregnancy: a re-*

gister-based cohort study in Finland and Sweden among women with MS]. In particolare, tra le 666 nascite registrate nelle pazienti esposte a IFNβ e le 1.330 nascite nelle pazienti non esposte, gli *outcomes* gravidici e neonatali erano sovrapponibili e non statisticamente diversi. La prevalenza di neonati piccoli per età gestazionale nel gruppo esposto è stata del 2,1% (IC 95%: 1,2-3,5) rispetto al 2,0% (IC 95%: 1,3-2,9) di quello non esposto, mentre la prevalenza di neonati grandi per età gestazionale è stata dello 0,8% sia per gli esposti (IC 95%: 0,2-1,7) che per i non esposti (IC 95%: 0,4-1,5). La prevalenza di basso peso alla nascita è stata del 3,9%

(IC 95%: 2,6-5,7) tra gli esposti all'IFNβ e del 4,8% (IC 95%: 3,7-6,1) tra i non esposti. Per le 619 gravidanze a termine delle donne esposte a IFNβ e le 1.219 di quelle non esposte, la prevalenza di bassa circonferenza della testa era dell'1,9% (IC 95%: 1,0-3,4) tra le prime contro l'1,1% (IC 95%: 0,6-1,8) tra quelle non esposte.

Questi dati si aggiungono a quelli sulla sicurezza già presentati in congressi recenti e confermano che l'esposizione all'IFNβ non aumenta il rischio di aborto spontaneo né influisce su altri esiti della gravidanza, come gravidanze ectopiche o malformazioni fetali.

"Alla maggior parte delle donne viene diagnosticata la SM in un momento della loro vita in cui potrebbero pensare di costruire o allargare la famiglia, rendendo quindi le loro decisioni terapeutiche più complesse" - ha affermato la Prof. ssa Kerstin Hellwig, Dipartimento di Neurologia dell'Ospedale St. Josef, Germania - "Questi dati si aggiungono al nostro patrimonio di cono-



scenze per comprendere meglio la sicurezza del trattamento con interferone beta durante la gravidanza." "La nostra priorità è assicurarci di soddisfare le esigenze delle persone affette da SM" - ha affermato la Dott.ssa Maria Rivas, Chief Medical Officer di Merck. "Quando una donna riceve la diagnosi di SM, è lecito che si ponga delle domande sul pro-

seguimento del trattamento durante la gravidanza e su come questo potrebbe influenzare il nascituro. Siamo orgogliosi di collaborare con il mondo accademico e con le autorità sanitarie per fornire a medici e pazienti informazioni importanti sulla sicurezza".

Nell'Unione Europea l'inizio del trattamento con l'IFNβ-1a di Merck du-

rante la gravidanza è attualmente controindicato dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA - si vedano le sezioni 4.3 e 4.6 del Riassunto delle caratteristiche del prodotto). È attualmente in corso una variazione sui foglietti illustrativi dell'interferone beta per l'inclusione dei dati di sicurezza dei registri finlandesi e svedesi presenti all'ECTRIMS 2019.

Merck avvia il programma registrativo di fase III con il farmaco sperimentale Evobrutinib nella sclerosi Multipla recidivante

Merck ha annunciato l'avvio di due studi registrativi di fase III (EVOLUTION RMS 1 e 2) sull'efficacia e sulla sicurezza di Evobrutinib, inibitore orale altamente selettivo della bruton-tirosin-chinasi (BTK) in pazienti adulti con Sclerosi Multipla Recidivante (SMR). L'avvio degli studi di

fase III è legato ai risultati dello studio clinico di fase II¹, in cui il numero totale delle lesioni T1 captanti gadolinio (*endpoint* primario a 24 settimane) si è ridotto nel braccio con Evobrutinib rispetto a quello con placebo. La riduzione delle lesioni T1 captanti gadolinio è stata osser-

vata già a 12 settimane, momento in cui erano disponibili i primi dati di RMI, e si è mantenuta nelle 48 settimane con Evobrutinib 75 mg/die e 75 mg 2/die. Ulteriori dati mostrano che l'effetto sulla riduzione delle ricadute osservato alla settimana 24 è stato mantenuto nel corso di 48 settimane. Nello studio di fase II, i più comuni eventi avversi di qualsiasi grado osservati in associazione a Evobrutinib includevano rinofaringite e aumenti dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e lipasi. Tut-

¹ Montalban X, Arnold DL, Weber MS, et al.; Evobrutinib Phase 2 Study Group. Placebo-Controlled Trial of an Oral BTK Inhibitor in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2406-17.

ti gli eventi hanno avuto inizio entro le 24 settimane dall'avvio del trattamento e sono regrediti con l'interruzione del trattamento senza conseguenze cliniche entro il periodo di sicurezza di 52 settimane. Nel corso dello studio, l'85% dei pazienti (227 su 267) ha completato le 52 settimane di trattamento.

EVOLUTION RMS 1 e 2 sono studi multicentrici, randomizzati, a gruppi paralleli, in doppio cieco, controllati con trattamento attivo, che confrontano Evobrutinib, somministrato due volte al giorno, con IFN β -1a somministrato per via intramuscolare una volta alla settimana. L'endpoint primario di entrambi gli studi è il tasso di ricaduta annualizzato alla settimana 96. Gli endpoint secondari includono il tempo di prima insorgenza della progressione di disabilità in base alla scala EDSS a 12 e 24 settimane, e il numero totale di lesioni T1 captanti gadolinio e di nuove o ingrandite lesioni T2 valutate mediante risonanza magnetica. Il reclutamento per lo studio EVOLUTION RMS 2, attualmente in corso, ha l'obiettivo di arruolare 1.900 pazienti entro giugno 2023. "Anche con le terapie più efficaci attualmente disponibili per la SM recidivante, oltre il 50% dei pazienti manifesta attività di malattia clinica o subclinica; sussiste quindi la necessità di nuove terapie orali che affrontino diversamente la patobiologia della SM" - ha osservato il Dott. Xavier Montalban, Direttore del Dipartimento di Neurologia presso l'Università di Toronto, Direttore del Centro SM presso il St. Michael's Hospital, Canada, Presidente e Direttore del Dipartimento di Neurologia-Neuroimmunologia e Unità di Neuroriabilitazione, Centro di Sclerosi Multipla della Catalogna (Cemcat), Ospedale universitario di Vall d'Hebron, Barcellona (Spagna), nonché sperimentatore principale nello stu-

dio EVOLUTION RMS 2. "Non vediamo l'ora di vedere i risultati di questo programma clinico dopo i promettenti risultati della Fase II."

"Evobrutinib rappresenta una potenziale innovazione per le persone che convivono con la SM, poiché può offrire un nuovo duplice meccanismo d'azione pensato per avere un impatto sulle cellule mieloidi, oltre che sulle cellule B, così da affrontare la patobiologia della SM in una maniera fundamentalmente nuova" - ha dichiarato il Dott. Luciano Rossetti, Head of Global Research & Development per il business Biopharma di Merck. "Evobrutinib, sviluppato nei nostri laboratori, è un inibitore orale altamente selettivo di BTK, che ha mostrato un'evidenza di attività clinica nella SM recidivante. Il passaggio di questa molecola in fase III è un passo importante, per noi e per la comunità della SM, perché costituisce l'opportunità di fare un ulteriore passo avanti nella valutazione del rapporto rischio-beneficio nei pazienti con SM recidivante".

Nell'ambito dell'impegno di Merck nello sviluppo di farmaci incentrati sui bisogni terapeutici insoddisfatti del paziente, Merck ha collaborato con il progetto *Accelerated Cure Project* (ACP) per la sclerosi multipla ed il suo *network* partecipativo di ricerca iConquerMs, finalizzato a cogliere e integrare le prospettive delle persone affette da SM nella progettazione e nell'attuazione degli studi clinici. Attraverso questa innovativa collaborazione, un comitato di persone che convivono con la SM ha fornito *feedback* e approfondimenti sulla scelta degli *endpoint* di esito riportati dai pazienti (*Patient Reported Outcomes* - PRO) da implementare negli studi clinici EVOLUTION.

Questo impegno si è concentrato in gran parte su due PRO inclusi negli *endpoint* secondari: variazione a 96 settimane rispetto al basale dei punteggi nel *Patient Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) nelle *short form specifiche per MS Physical Function* (PF) e *MS Fatigue*.



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

MAVENCLAD® 10 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 10 mg di cladribina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa contiene 64 mg di sorbitolo.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse bianche, rotonde, biconvesse, del diametro di 8,5 mm, con impresso "C" su un lato e "10" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

MAVENCLAD è indicato per il trattamento di pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) recidivante ad elevata attività, definita da caratteristiche cliniche o di diagnostica per immagini (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con MAVENCLAD deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nel trattamento della SM.

Posologia

La dose raccomandata cumulativa di MAVENCLAD è di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno. Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente. Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 mg o 20 mg (una o due compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo.

Per informazioni dettagliate, vedere le Tabelle 1 e 2 riportate di seguito.

Dopo il completamento dei 2 cicli di trattamento, negli anni 3 e 4 non è necessario un ulteriore trattamento con cladribina (vedere paragrafo 5.1).

Una ripresa della terapia dopo l'anno 4 non è stata studiata.

Criteri per l'inizio e la prosecuzione della terapia

Tabella 2

MAVENCLAD compresse da 10 mg per giorno della settimana

Numero totale di compresse per settimana	Giorno 1	Giorno 2	Giorno 3	Giorno 4	Giorno 5
4	1	1	1	1	0
5	1	1	1	1	1
6	2	1	1	1	1
7	2	2	1	1	1
8	2	2	2	1	1
9	2	2	2	2	1
10	2	2	2	2	2

Uso concomitante di altri medicinali orali

Si raccomanda di somministrare qualsiasi altro medicinale orale ad un intervallo di almeno 3 ore dall'assunzione di MAVENCLAD nei pochi giorni di somministrazione della cladribina (vedere paragrafo 4.5).

Popolazioni particolari

Disfunzione renale

Non sono stati condotti studi specifici in pazienti con disfunzione renale. Nei pazienti con disfunzione renale lieve (clearance della creatinina compresa tra 60 e 89 mL/min), un aggiustamento della dose non è ritenuto necessario (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia nei pazienti con disfunzione renale moderata o grave non sono state stabilite. Pertanto, MAVENCLAD è controindicato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Disfunzione epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con disfunzione epatica. Benché l'importanza della funzione epatica per l'eliminazione della cladribina sia considerata trascurabile (vedere paragrafo 5.2), in assenza di dati, l'uso di MAVENCLAD non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh → 6).

Anziani

Negli studi clinici condotti con cladribina orale nella SM non sono stati inclusi pazienti di età superiore a 65 anni; pertanto, non è noto se questi pazienti rispondano diversamente dai pazienti più giovani. Si raccomanda cautela quando MAVENCLAD è usato in pazienti anziani, considerata la frequenza potenzialmente maggiore di ridotta funzione epatica o renale, patologie concomitanti e altre terapie farmacologiche.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di MAVENCLAD nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

MAVENCLAD è per uso orale. Le compresse devono essere assunte con acqua e degluite senza masticare. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti. Poiché le compresse non sono rivestite, devono essere degluite immediatamente dopo essere state estratte dal blister e non devono essere lasciate esposte su una superficie o maneggiate per periodi di tempo superiori a quanto necessario per l'assunzione. Se una compressa è stata lasciata esposta su una superficie o se una compressa è stata estratta spezzata o frammentata dal blister, l'area interessata deve essere lavata con cura. Il paziente deve avere le mani asciutte per maneggiare le compresse e deve lavarle con cura dopo l'assunzione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Infezione da virus dell'immunodeficienza umana (*human immunodeficiency virus, HIV*). Infezione cronica attiva (tubercolosi o epatite). Inizio del trattamento con cladribina in pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva (vedere paragrafo 4.5). Neoplasia maligna attiva. Disfunzione renale moderata o grave (clearance della creatinina < 60 mL/min) (vedere paragrafo 5.2). Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio ematologico

Il meccanismo d'azione della cladribina è strettamente correlato alla riduzione della conta linfocitaria. L'effetto sulla conta linfocitaria è dose-dipendente. Negli studi clinici sono anche state osservate riduzioni della conta dei neutrofili, della conta eritrocitaria, dell'ematocrito, dell'emoglobina o della conta piastrinica in confronto ai valori basali, benché abitualmente tali parametri rimangono nei limiti della norma. Si possono attendere reazioni avverse ematologiche additive nel caso la cladribina venga somministrata prima o in concomitanza con altre sostanze che alterano il profilo ematologico (vedere paragrafo 4.5).

La conta linfocitaria deve essere determinata

- prima di iniziare MAVENCLAD nell'anno 1,
- prima di iniziare MAVENCLAD nell'anno 2,
- 2 e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento in ogni anno di trattamento. Se la conta linfocitaria è inferiore a 500 cellule/mm³, deve essere attivamente monitorata fino a che i valori non aumentino nuovamente.

Per i criteri di trattamento in base alla conta linfocitaria del paziente, vedere paragrafo 4.2 e sottoparagrafo "Infezioni" riportato di seguito.

Infezioni

La cladribina può ridurre le difese immunitarie e aumentare la probabilità di infezioni. Infezione da HIV, tubercolosi attiva e epatite attiva devono essere escluse prima di iniziare il trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.3). Infezioni latenti, comprese tubercolosi o epatite, possono essere attivate. Occorre quindi effettuare uno screening per le infezioni latenti, in particolare tubercolosi ed epatite B e C, prima di iniziare la terapia nell'anno 1 e nell'anno 2. L'inizio del trattamento con MAVENCLAD deve essere rimandato fino a che l'infezione non sia stata adeguatamente trattata. L'inizio della somministrazione di cladribina va posticipato anche nei pazienti con infezione acuta fino a che l'infezione non sia completamente sotto controllo. Si raccomanda particolare attenzione nei pazienti che non sono mai stati esposti al virus della Varicella zoster. Nei pazienti negativi agli anticorpi si raccomanda la vaccinazione prima dell'inizio della terapia con cladribina. L'inizio del trattamento con MAVENCLAD deve essere rinviato di 4-6 settimane, in modo da raggiungere il pieno effetto della vaccinazione. L'incidenza di Herpes zoster è risultata maggiore nei pazienti trattati con cladribina. Se la conta linfocitaria scende sotto 200 cellule/mm³, va presa in considerazione una profilassi anti-Herpes secondo gli standard locali finché perdura la linfopenia di grado 4 (vedere paragrafo 4.8).

Tabella 1

Dose di MAVENCLAD per settimana di trattamento in base al peso del paziente per ogni anno di trattamento^a

Intervallo di peso	Dose in mg (numero di compresse da 10 mg) per settimana di trattamento	
	Settimana 1	Settimana 2
kg		
da 40 a < 50	40 mg (4 compresse)	40 mg (4 compresse)
da 50 a < 60	50 mg (5 compresse)	50 mg (5 compresse)
da 60 a < 70	60 mg (6 compresse)	60 mg (6 compresse)
da 70 a < 80	70 mg (7 compresse)	70 mg (7 compresse)
da 80 a < 90	80 mg (8 compresse)	70 mg (7 compresse)
da 90 a < 100	90 mg (9 compresse)	80 mg (8 compresse)
da 100 a < 110	100 mg (10 compresse)	90 mg (9 compresse)
110 e oltre	100 mg (10 compresse)	100 mg (10 compresse)

La conta linfocitaria deve essere

- normale prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD nell'anno 1,
- di almeno 800 cellule/mm³ prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD nell'anno 2.

Se necessario, il ciclo di trattamento nell'anno 2 può essere rimandato per un massimo di 6 mesi per consentire il recupero dei linfociti. Se il recupero richiede più di 6 mesi, il paziente non deve più ricevere MAVENCLAD.

Distribuzione della dose

La distribuzione della dose totale nei 2 anni di trattamento è riportata nella Tabella 1. Per alcuni intervalli di peso il numero di compresse può variare da una settimana di trattamento all'altra. L'uso di cladribina orale nei pazienti di peso inferiore a 40 kg non è stato studiato. La Tabella 2 mostra lo schema di distribuzione del numero totale di compresse per settimana di trattamento nei singoli giorni. Si raccomanda di assumere la dose giornaliera di cladribina in ogni settimana di trattamento ad intervalli di 24 ore, ogni giorno approssimativamente alla stessa ora. Se una dose giornaliera consiste di due compresse, queste vanno assunte insieme come dose singola.

Una dose dimenticata deve essere assunta, se il paziente se ne ricorda, il giorno stesso in base allo schema di trattamento. Una dose dimenticata non deve essere assunta insieme alla successiva del giorno seguente. In tal caso il paziente deve assumere la dose dimenticata il giorno seguente e prolungare il numero di giorni della settimana di trattamento. Se il paziente dimentica due dosi consecutive, si applicano le stesse regole e la settimana di trattamento si prolunga di due giorni.

I pazienti con conta linfocitaria inferiore a 500 cellule/mm³ devono essere attentamente monitorati riguardo a segni e sintomi suggestivi di infezioni, in particolare da Herpes zoster. In presenza di tali segni e sintomi deve essere iniziato un trattamento anti-infettivo come da indicazione clinica. L'interruzione o il rinvio del trattamento con MAVENCLAD deve essere preso in considerazione fino alla risoluzione appropriata dell'infezione. Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) in pazienti affetti da leucemia a cellule capellute trattati con cladribina parenterale con un diverso regime terapeutico. Nella banca dati degli studi clinici sulla cladribina nella SM (1.976 pazienti, 8.650 anni-paziente) non è stato segnalato alcun caso di LMP. Tuttavia, prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD deve essere effettuata una risonanza magnetica per immagini (RMI) basale (in genere entro 3 mesi).

Neoplasie maligne

Negli studi clinici sono stati osservati più frequentemente eventi di neoplasie maligne nei pazienti trattati con cladribina rispetto ai pazienti che ricevevano placebo (vedere paragrafo 4.8). MAVENCLAD è controindicato nei pazienti con SM affetti da neoplasie maligne attive (vedere paragrafo 4.3). Nei pazienti con neoplasie maligne pregresse va effettuata una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD. I pazienti trattati con MAVENCLAD devono essere avvisati di seguire le linee guida standard per lo screening oncologico.

Contraccezione

Prima di iniziare il trattamento, sia nell'anno 1 che nell'anno 2, le donne in età fertile e gli uomini che potrebbero generare un figlio devono essere informati in merito ai possibili rischi gravi per il feto e alla necessità di usare misure contraccettive efficaci (vedere paragrafo 4.6). Le donne in età fertile devono prevenire la gravidanza usando misure contraccettive efficaci durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose (vedere paragrafo 4.5). I pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Trasfusioni di sangue

Nei pazienti che necessitano di trasfusioni di sangue si raccomanda l'irradiazione della componente ematica cellulare prima della trasfusione, per prevenire una reazione di rigetto (*graft-versus-host disease*) correlata alla trasfusione. Si raccomanda la consulenza di un ematologo.

Passaggio al e dal trattamento con cladribina

Nei pazienti precedentemente trattati con medicinali immunomodulatori o immunosoppressivi, si deve tener conto del meccanismo d'azione e della durata dell'effetto di questi medicinali prima di iniziare il trattamento con MAVENCLAD (vedere paragrafo 4.2). Un potenziale effetto additivo sul sistema immunitario va tenuto in considerazione anche quando medicinali di questo tipo vengono utilizzati dopo il trattamento con MAVENCLAD (vedere paragrafo 4.5). In caso di passaggio da un altro medicinale per la SM va effettuata una RMI al basale (vedere precedente sottoparagrafo "Infezioni").

Disfunzione epatica

Benché l'importanza della funzione epatica per l'eliminazione della cladribina sia considerata trascurabile (vedere paragrafo 5.2), in assenza di dati, l'uso di MAVENCLAD non è raccomandato nei pazienti con disfunzione epatica moderata o grave (punteggio Child-Pugh → 6) (vedere paragrafo 4.2).

Intolleranza al fruttosio

MAVENCLAD contiene sorbitolo. I pazienti con problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

MAVENCLAD contiene idrossipropilbetadex, che può essere disponibile per la formazione di complessi con altri medicinali e aumentare potenzialmente la biodisponibilità di tali prodotti (in particolare medicinali a bassa solubilità, vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda quindi di somministrare qualsiasi altro medicinale orale a un intervallo di almeno 3 ore dall'assunzione di MAVENCLAD durante i pochi giorni di somministrazione della cladribina.

Medicinali immunosoppressivi

L'inizio del trattamento con cladribina è controindicato nei pazienti immunocompromessi, compresi i pazienti attualmente sottoposti a terapia immunosoppressiva o mielosoppressiva, ad esempio con metotrexato, ciclofosfamide, ciclosporina o azatioprina, o in caso di uso cronico di corticosteroidi, a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario (vedere paragrafo 4.3). Durante il trattamento con cladribina è consentita una terapia acuta di breve durata con corticosteroidi sistemici.

Altri medicinali modificanti la malattia

L'uso di MAVENCLAD con interferone beta determina un aumento del rischio di linfopenia. La sicurezza e l'efficacia di MAVENCLAD in combinazione con altri trattamenti in grado di modificare il decorso della SM non sono state stabilite. Il trattamento concomitante non è raccomandato.

Medicinali ematotossici

A causa della riduzione della conta linfocitaria indotta dalla cladribina, si possono verificare reazioni avverse ematologiche additive se la cladribina viene somministrata prima di o in maniera concomitante con altre sostanze che alterano il profilo ematologico (ad es. carbamazepina). In questi casi si raccomanda un attento monitoraggio dei parametri ematologici.

Vaccini vivi o vivi attenuati

Il trattamento con MAVENCLAD non deve essere iniziato nelle 4-6 settimane successive a una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati, a causa del rischio di infezione vaccinale attiva. Una vaccinazione con vaccini vivi o attenuati va evitata durante e dopo il trattamento con cladribina finché la conta leucocitaria non rientra nei limiti della norma.

Inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 e BCRP

A livello dell'assorbimento della cladribina, l'unica eventuale via di interazione di rilievo clinico sembra essere quella della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP o ABCG2).

L'inibizione della BCRP nel tratto gastrointestinale può aumentare la biodisponibilità orale e l'esposizione sistemica della cladribina. Gli inibitori noti della BCRP, che possono modificare del 20% la farmacocinetica dei substrati della BCRP *in vivo*, comprendono eltrombopag. Gli studi *in vitro* indicano che la cladribina è un substrato della proteina di trasporto nucleosidica equilibrativa (*equilibrative nucleoside transporter*, ENT1) e della proteina di trasporto nucleosidica concentrativa (*concentrative nucleoside transporter*, CNT3). Di conseguenza, la biodisponibilità, la distribuzione intracellulare e l'eliminazione renale della cladribina possono teoricamente essere alterate dagli inibitori potenti delle molecole di trasporto ENT1 e CNT3 come dilazep, nifedipina, nimodipina, cilostazol, sulindac o reserpina. Tuttavia, è difficile prevedere gli effetti netti in termini di potenziali alterazioni dell'esposizione alla cladribina. Benché la rilevanza clinica di tali interazioni non sia nota, si raccomanda di evitare la somministrazione concomitante degli inibitori potenti di ENT1, CNT3 o BCRP durante i 4-5 giorni di somministrazione con cladribina. Qualora non fosse possibile evitare la co-somministrazione, si consideri l'impiego concomitante di medicinali alternativi con azione inibitoria delle molecole di trasporto ENT1, CNT3 o BCRP minima o assente. Se anche questo non fosse possibile, si raccomanda una riduzione della dose dei medicinali contenenti queste sostanze al minimo necessario, la loro somministrazione a distanza e un attento monitoraggio del paziente.

Induttori potenti dei trasportatori BCRP e P-gp

Gli effetti degli induttori potenti dei trasportatori di efflusso BCRP e P-glicoproteina (P-gp) sulla biodisponibilità e la disposizione della cladribina non sono stati formalmente valutati in studi dedicati. Una possibile riduzione dell'esposizione alla cladribina dovrebbe essere tenuta in considerazione in caso di co-somministrazione di induttori potenti dei trasportatori BCRP (ad es. corticosteroidi) o P-gp

(ad es. rifampicina, ivermectina).

Contraccettivi ormonali

Attualmente non è noto se la cladribina possa ridurre l'efficacia dei contraccettivi ormonali ad azione sistemica. Pertanto, le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento con cladribina e almeno nelle 4 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose di ogni anno di trattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contraccezione negli uomini e nelle donne

Prima di iniziare il trattamento, sia nell'anno 1 che nell'anno 2, le donne in età fertile e gli uomini che potrebbero generare un figlio devono essere informati in merito ai possibili rischi gravi per il feto e alla necessità di usare misure contraccettive efficaci. Nelle donne in età fertile, una gravidanza deve essere esclusa prima dell'inizio del trattamento con MAVENCLAD nell'anno 1 e nell'anno 2, e prevenuta usando misure contraccettive efficaci durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose. Le donne che usano contraccettivi ormonali ad azione sistemica devono aggiungere un metodo di barriera durante il trattamento con cladribina e almeno nelle 4 settimane successive all'assunzione dell'ultima dose di ogni anno di trattamento (vedere paragrafo 4.5). Le donne che entrano in gravidanza durante la terapia con MAVENCLAD devono interrompere il trattamento. Poiché la cladribina interferisce con la sintesi del DNA, si potrebbero verificare effetti avversi sulla gametogenesi umana (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, i pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose.

Gravidanza

Considerando l'effetto sull'essere umano di altre sostanze che inibiscono la sintesi del DNA, la cladribina potrebbe causare malformazioni congenite quando somministrata durante la gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). MAVENCLAD è controindicato in donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se la cladribina sia escreta nel latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse gravi che potrebbero verificarsi nei bambini allattati al seno, l'allattamento è controindicato durante il trattamento con MAVENCLAD e per 1 settimana dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Nel topo non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sulla funzione riproduttiva della prole. Tuttavia, sono stati osservati effetti sui testicoli nel topo e nella scimmia (vedere paragrafo 5.3). Poiché la cladribina interferisce con la sintesi del DNA, si potrebbero verificare effetti avversi sulla gametogenesi umana. Pertanto, i pazienti di sesso maschile devono adottare misure precauzionali per evitare una gravidanza della loro partner durante il trattamento con cladribina e almeno nei 6 mesi successivi all'assunzione dell'ultima dose (vedere sopra).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

MAVENCLAD non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse di maggiore rilievo clinico segnalate nei pazienti con SM che, durante gli studi clinici, hanno ricevuto cladribina alla dose raccomandata cumulativa di 3,5 mg/kg in due anni, sono state linfopenia e Herpes zoster. L'incidenza dell'Herpes zoster è stata maggiore nel periodo con linfopenia di grado 3 o 4 (da < 500 a 200 cellule/mm³ o < 200 cellule/mm³) in confronto alle fasi senza linfopenia di grado 3 o 4 (vedere paragrafo 4.4).

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nell'elenco seguente derivano dai dati aggregati degli studi clinici sulla SM, nei quali la cladribina orale è stata usata in monoterapia a una dose cumulativa di 3,5 mg/kg in due anni. L'insieme dei dati sulla sicurezza derivanti da questi studi sono relativi a 923 pazienti. Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata da qui in avanti:

Molto comune (≥ 1/10)

Comune (≥ 1/100, < 1/10)

Non comune (≥ 1/1.000, < 1/100)

Raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000)

Molto raro (< 1/10.000)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni ed infestazioni

Comune: Herpes orale, Herpes zoster dermatomeroico.

Molto raro: Tubercolosi (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: linfopenia.

Comune: riduzione della conta dei neutrofili.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea, alopecia.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Linfopenia

Negli studi clinici, il 20-25% dei pazienti trattati con una dose cumulativa di cladribina di 3,5 mg/kg in 2 anni in monoterapia ha sviluppato una linfopenia transitoria di grado 3 o 4. Una linfopenia di grado 4 è stata osservata in meno dell'1% dei pazienti. La percentuale maggiore di pazienti con linfopenia di grado 3 o 4 è stata osservata in entrambi gli anni 2 mesi dopo la prima dose di cladribina (4,0% e 11,3% dei pazienti con linfopenia di grado 3 rispettivamente nell'anno 1 e nell'anno 2, 0% e 0,4% di pazienti con linfopenia di grado 4 rispettivamente nell'anno 1 e nell'anno 2). È atteso che, nella maggior parte dei pazienti, la conta linfocitaria ritorni a valori normali o a una linfopenia di grado 1 entro 9 mesi. Per ridurre il rischio di linfopenia severa, la conta linfocitaria deve essere determinata prima, durante e dopo il trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.4) e devono essere seguiti criteri rigorosi per l'inizio e la prosecuzione del trattamento con cladribina (vedere paragrafo 4.2).

Neoplasie maligne

Negli studi clinici e nel follow-up a lungo termine dei pazienti trattati con una dose cumulativa di 3,5 mg/kg di cladribina orale, eventi di neoplasie maligne sono stati osservati più frequentemente nei pazienti trattati con cladribina (10 eventi in 3.414 anni-paziente [0,29 eventi per 100 anni-paziente]) rispetto ai pazienti che ricevevano un placebo (3 eventi in 2.022 anni-paziente [0,15 eventi per 100 anni-paziente]) (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Vi è un'esperienza limitata con il sovradosaggio di cladribina orale. È noto che la linfopenia è dose-dipendente (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Nei pazienti che sono stati esposti a un sovradosaggio di cladribina si raccomanda un monitoraggio particolarmente stretto dei parametri ematologici. Non è noto alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di cladribina. Il trattamento consiste in un'attenta osservazione del paziente e nelle misure di supporto adeguate. Può essere necessario prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con MAVENCLAD. A causa della rapida e ampia distribuzione intracellulare e tissutale, è improbabile che l'emodialisi consenta di eliminare la cladribina in misura significativa.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori selettivi, codice ATC: L04AA40

Meccanismo d'azione

La cladribina è un analogo nucleosidico della deossiadenosina. Una sostituzione del cloro nell'anello purinico protegge la cladribina dalla degradazione da parte dell'adenosina deaminasi e aumenta così il tempo di permanenza intracellulare del farmaco cladribina. La successiva fosforilazione della cladribina alla forma trifosfato attiva, 2-clorodeossiadenosina trifosfato (Cd-ATP), è particolarmente efficace nei linfociti, a causa dei livelli costitutivamente elevati di deossicitidina chinasi (DCK) e ai livelli relativamente bassi di 5'-nucleotidasi (5'-NTasi). Un rapporto DCK/5'-NTasi elevato favorisce l'accumulo di Cd-ATP e rende i linfociti particolarmente suscettibili alla morte cellulare. A causa di un rapporto DCK/5'-NTasi più basso, altre cellule di origine midollare sono meno interessate dai linfociti. DCK è l'enzima limitante la velocità di conversione del profarmaco cladribina nella forma trifosfato attiva, con conseguente deplezione selettiva delle cellule T e B in divisione e non. Il meccanismo d'azione principale del Cd-ATP che induce apoptosi ha effetti diretti e indiretti sulla sintesi del DNA e sulla funzione mitocondriale. Nelle cellule in divisione, il Cd-ATP interferisce con la sintesi del DNA tramite l'inibizione della ribonucleotidasi e compete con la deossiadenosina trifosfato per l'incorporazione nel DNA da parte delle DNA polimerasi. Nelle cellule in fase di riposo, la cladribina induce rotture del DNA a singola elica, consumo rapido di nicotinammide adenina dinucleotide, deplezione di ATP e morte cellulare. Vi è evidenza che la cladribina possa indurre anche apoptosi diretta dipendente e indipendente dalla caspasi tramite il rilascio di citocromo-c e fattori di induzione dell'apoptosi nel citosol delle cellule non in divisione. La patogenesi della SM è costituita da una serie complessa di eventi, nella quale cellule immunitarie di diverso tipo, incluse le cellule T e B autoreattive, svolgono un ruolo fondamentale. Il meccanismo attraverso il quale la cladribina esercita i suoi effetti terapeutici nella SM non è chiarito del tutto, ma si ritiene che l'effetto principale sui linfociti B e T interrompa la cascata di eventi immunitari alla base della malattia. Variazioni nei livelli di espressione di DCK e 5'-NTasi tra sottotipi di cellule immunitarie potrebbero spiegare le differenze di sensibilità delle cellule immunitarie alla cladribina. A causa di questi livelli di espressione, le cellule del sistema immunitario innato sono meno colpite delle cellule del sistema immunitario acquisito.

Effetti farmacodinamici

È stato dimostrato che la cladribina esercita un effetto a lungo termine attraverso l'azione su un target preferenziale rappresentato dai linfociti e dai processi autoimmuni coinvolti nella fisiopatologia della SM. Nei vari studi, la percentuale maggiore di pazienti con linfopenia di grado 3 o 4 (da ≤ 500 a 200 cellule/mm³ o ≤ 200 cellule/mm³) è stata osservata 2 mesi dopo la prima dose di cladribina di

ciascun anno, il che indica la presenza di un divario temporale tra le concentrazioni plasmatiche di cladribina e il massimo effetto ematologico.

Nei vari studi clinici, i dati relativi alla dose cumulativa proposta di 3,5 mg/kg di peso corporeo mostrano un miglioramento graduale della conta linfocitaria mediana verso l'intervallo dei valori normali alla settimana 84 dalla prima dose di cladribina [approssimativamente 30 settimane dopo l'ultima dose di cladribina]. Le conte linfocitarie di più del 75% dei pazienti sono ritornate nell'intervallo dei valori normali entro la settimana 144 dalla prima dose di cladribina [approssimativamente 90 settimane dopo l'ultima dose di cladribina].

Il trattamento con cladribina orale determina una rapida riduzione delle cellule T CD4+ e CD8+ circolanti. Le cellule T CD8+ presentano una riduzione meno marcata e un recupero più rapido rispetto alle cellule T CD4+, con conseguente riduzione temporanea del rapporto CD4/CD8. La cladribina riduce le cellule B CD19+ e le cellule natural killer CD16+/CD56+, che a loro volta presentano un recupero più rapido delle cellule T CD4+.

Efficacia e sicurezza clinica

SM recidivante-remittente

L'efficacia e la sicurezza clinica di cladribina orale sono state valutate in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (CLARITY) in 1.326 pazienti con SM recidivante-remittente. L'obiettivo dello studio è stata la valutazione dell'efficacia della cladribina rispetto al placebo nel ridurre il tasso annualizzato di recidiva [annualised relapse rate, ARR] (endpoint primario), nel rallentare la progressione della disabilità e nel ridurre le lesioni attive misurate tramite RMI. I pazienti hanno ricevuto placebo (n=437) o cladribina alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg (n=433) o 5,25 mg/kg di peso corporeo (n=456) durante le 96 settimane di studio (2 anni) suddivisa in due cicli di trattamento. I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 3,5 mg/kg hanno ricevuto un primo ciclo di trattamento alle settimane 1 e 5 del primo anno e un secondo ciclo di trattamento alle settimane 1 e 5 del secondo anno.

I pazienti randomizzati alla dose cumulativa di 5,25 mg/kg hanno ricevuto trattamenti aggiuntivi alle settimane 9 e 13 del primo anno. La maggior parte dei pazienti del gruppo placebo (87,0%) e dei gruppi di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg (91,9%) e 5,25 mg/kg (89,0%) hanno completato le 96 settimane dello studio.

I pazienti dovevano aver presentato almeno 1 recidiva nei 12 mesi precedenti. Considerando l'intera popolazione dello studio, l'età mediana è stata di 39 anni (range da 18 a 65 anni) e il rapporto tra donne e uomini è stato approssimativamente di 2:1. La durata media della SM prima dell'arruolamento nello studio è stata di 8,7 anni e la disabilità neurologica mediana al basale misurata con la scala EDSS [Expanded Disability Status Scale] di Kurtzke è stata 3,0 (range da 0 a 6,0) in tutti i gruppi di trattamento. Oltre due terzi dei pazienti dello studio non erano stati precedentemente trattati per la SM con medicinali in grado di modificare il decorso della malattia [disease-modifying drugs, DMD]. Gli altri pazienti erano stati trattati in precedenza con interferone beta-1a, interferone beta-1b, glatiramer acetato o natalizumab. Rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo, i pazienti con SM recidivante-remittente che hanno ricevuto cladribina 3,5 mg/kg hanno presentato miglioramenti statisticamente significativi nel tasso annualizzato di recidiva, nella percentuale di pazienti liberi da recidiva durante le 96 settimane, nella percentuale di pazienti liberi da disabilità confermata durante le 96 settimane e nel tempo alla progressione dell'EDSS confermato a 3 mesi (vedere Tabella 3).

Tabella 3

Esiti clinici nello studio CLARITY (96 settimane)

Parametro	Placebo (n = 437)	Cladribina, dose cumulativa	
		3,5 mg/kg (n=433)	5,25 mg/kg (n=456)
Tasso annualizzato di recidiva (IC 95%)	0,33 (0,29; 0,38)	0,14* (0,12; 0,17)	0,15* (0,12; 0,17)
Riduzione relativa (cladribina vs. placebo)		57,6%	54,5%
Percentuale di pazienti liberi da recidiva durante le 96 settimane	60,9%	79,7%	78,9%
Tempo alla progressione dell'EDSS a 3 mesi, 10° percentile (mesi)	10,8	13,6	13,6
Hazard ratio (IC 95%)		0,67* (0,48; 0,93)	0,69* (0,49; 0,96)

* p < 0,001 in confronto al placebo

Inoltre, il gruppo di trattamento con cladribina 3,5 mg/kg è risultato superiore al placebo in maniera statisticamente significativa riguardo al numero e alla riduzione relativa delle lesioni Gd+ in T1, alle lesioni attive in T2 e alle lesioni uniche combinate, come dimostrato dalla RMI cerebrale per l'intero periodo di studio di 96 settimane. Nei pazienti trattati con cladribina è stata osservata una riduzione relativa dell'86% del numero medio di lesioni Gd+ in T1 (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,12 e 0,91), una riduzione relativa del 73% del numero medio di lesioni attive in T2 (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,38 e 1,43) e una riduzione relativa del 74% del numero medio di lesioni uniche combinate per paziente per scansione (il numero medio aggiustato per i gruppi cladribina 3,5 mg/kg e placebo è stato, rispettivamente, 0,43 e 1,72) [p < 0,001 in tutte e 3 le misure di outcome di RMI] rispetto al gruppo trattato con placebo. L'analisi post-hoc del tempo alla progressione alla scala EDSS confermata a 6 mesi ha evidenziato una riduzione del 47% del rischio di progressione della disabilità nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg rispetto al placebo (hazard ratio = 0,53; IC 95% [0,36; 0,79], p < 0,05); nel gruppo placebo, il 10° percentile è stato raggiunto a 245 giorni e non è stato raggiunto affatto nel periodo dello studio nel gruppo cladribina 3,5 mg/kg. Come mostrato nella Tabella 3 precedente, dosi cumulative più alte non hanno portato ad alcun beneficio aggiuntivo clinicamente significativo, ma sono state associate a una maggiore incidenza di linfopenia di grado ≥ 3 (44,9% nel gruppo con 5,25 mg/kg vs. 25,6% nel gruppo con 3,5 mg/kg). I pazienti che avevano completato lo studio CLARITY potevano essere arruolati nello studio CLARITY Extension. In questo studio di estensione, 806 pazienti hanno ricevuto placebo o una dose cumulativa di cladribina di 3,5 mg/kg (in un regime simile a quello usato nel CLARITY) nelle 96 settimane di studio. L'obiettivo primario di questo studio è stata la sicurezza, mentre gli endpoint di efficacia erano esplorativi. La magnitudine dell'effetto di riduzione della frequenza delle recidive e di rallentamento della progressione della disabilità nei pazienti che ricevevano la dose di 3,5 mg/kg in 2 anni è stata mantenuta negli anni 3 e 4 (vedere paragrafo 4.2).

Efficacia nei pazienti con elevata attività di malattia

Le analisi di efficacia post-hoc per sottogruppi sono state condotte nei pazienti con elevata attività di malattia trattati con cladribina orale alla dose cumulativa raccomandata di 3,5 mg/kg.

Questi includevano

- pazienti con 1 recidiva nell'anno precedente e almeno 1 lesione Gd+ in T1 o 9 o più lesioni in T2 durante la terapia con altri DMD,
- pazienti con 2 o più recidive nell'anno precedente, in trattamento con DMD o meno.

Nelle analisi dei dati CLARITY è stato osservato un effetto coerente del trattamento sulle recidive, con un tasso annualizzato di recidiva compreso tra 0,16 e 0,18 nei gruppi cladribina e tra 0,47 e 0,50 nel gruppo placebo (p < 0,0001). Rispetto alla popolazione totale, un maggior effetto è stato osservato nel tempo alla disabilità sostenuta a 6 mesi, per cui, in particolare, la cladribina ha ridotto il rischio di progressione della disabilità dell'82% (hazard ratio=0,18; IC 95% [0,07; 0,47]). Per il placebo, il 10° percentile per la progressione della disabilità è stato raggiunto tra 16 e 23 settimane, mentre per i gruppi cladribina non è stato raggiunto nell'intero periodo di studio.

SM secondaria progressiva con recidive

Uno studio di supporto condotto su pazienti trattati con cladribina come terapia aggiuntiva a interferone beta versus placebo + interferone beta includeva anche un numero limitato di pazienti con SM secondaria progressiva (26 pazienti). Per questi pazienti, il trattamento con cladribina 3,5 mg/kg ha portato a una riduzione del tasso annualizzato di recidiva rispetto al placebo (0,03 versus 0,30, risk ratio: 0,11, p < 0,05). Non è stata osservata differenza in termini di tasso annualizzato di recidiva tra i pazienti con SM recidivante-remittente e i pazienti con SM secondaria progressiva con recidive. Non si è potuto dimostrare un effetto sulla progressione della disabilità per entrambi i sottogruppi. I pazienti con SM secondaria progressiva sono stati esclusi dallo studio CLARITY. Tuttavia, un'analisi post-hoc su una coorte mista che includeva i pazienti dello studio CLARITY e dello studio ONWARD, definita mediante un punteggio EDSS al basale $\geq 3,5$ come indicatore per la SM secondaria progressiva, ha dimostrato una riduzione simile nel tasso annualizzato di recidiva rispetto ai pazienti con punteggio EDSS inferiore a 3.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con MAVENCLAD in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la sclerosi multipla (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La cladribina è un profarmaco che deve essere fosforilata in sede intracellulare per diventare biologicamente attivo. La farmacocinetica della cladribina è stata studiata dopo somministrazione orale ed endovenosa in pazienti con SM e pazienti con patologie maligne, e in sistemi *in vitro*.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la cladribina viene assorbita rapidamente. La somministrazione di cladribina 10 mg determina una C_{max} media di cladribina compresa tra 22 e 29 ng/mL e una AUC media corrispondente compresa tra 80 e 101 ng•h/mL (medie aritmetiche da diversi studi). Quando la cladribina orale è stata somministrata a digiuno, la T_{max} mediana è stata di 0,5 h (range tra 0,5 e 1,5 h). Quando somministrata con un pasto ricco di lipidi, l'assorbimento della cladribina è stato ritardato (T_{max} mediana 1,5 h, range tra 1 e 3 h) e la C_{max} è stata ridotta del 29% (in base alla media geometrica), mentre l'AUC è rimasta invariata. La biodisponibilità di cladribina orale 10 mg è stata del 40% circa.

Distribuzione

Il volume di distribuzione è ampio e indica un'estesa distribuzione tissutale e un ampio assorbimento intracellulare. Gli studi hanno evidenziato che il volume medio di distribuzione della cladribina era compreso in un range tra 480 e 490 L. La cladribina è legata per il 20% alle proteine plasmatiche, indipendentemente dalla sua concentrazione plasmatica. La distribuzione della cladribina attraverso le membrane biologiche è facilitata da varie proteine di trasporto, tra cui ENT1, CNT3 e BCRP. Gli studi *in vitro* indicano che l'efflusso della cladribina è solo minimamente correlato alla P-gp. Non si prevedono interazioni clinicamente significative con gli inibitori della P-gp. Le potenziali conseguenze dell'induzione della P-gp sulla biodisponibilità della cladribina non sono state formalmente studiate in studi dedicati. Gli studi *in vitro* hanno evidenziato una captazione trascurabile della cladribina mediata dai trasportatori negli epatociti umani. La cladribina è in grado di attraversare la barriera ematoencefalica. Uno studio limitato in pazienti oncologici ha mostrato un rapporto della concentrazione liquido cerebrospinale/plasma pari a circa 0,25. La cladribina e/o i suoi metaboliti fosforilati si accumulano e sono trattenuti in misura notevole nei linfociti umani. *In vitro*, il rapporto tra accumulo intra- ed extracellulare varia da 30 a 40 già 1 ora dopo l'esposizione alla cladribina.

Biotrasformazione

Il metabolismo della cladribina è stato studiato nei pazienti con SM dopo la somministrazione di una singola compressa da 10 mg e di una singola dose endovenosa da 3 mg. Dopo somministrazione sia orale sia endovenosa, il composto originario cladribina è risultato il componente principale nel plasma e nelle urine. Il metabolita 2-cloroadenina è risultato un metabolita minore sia nel plasma sia nelle urine, rappresentando, per esempio, solo 3% dell'esposizione plasmatica del farmaco originario dopo somministrazione orale. Altri metaboliti sono stati reperiti solo in tracce nel plasma e nelle urine. Nei sistemi epatici *in vitro* è stato osservato un metabolismo trascurabile della cladribina (almeno il 90% della cladribina è rimasto immutato). La cladribina non è un substrato rilevante del sistema dei citocromi P450 e non mostra un potenziale significativo di agire da inibitore degli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Non è atteso che l'inibizione di questi enzimi o il polimorfismo genetico (ad es. CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19) abbiano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica o sull'esposizione alla cladribina. La cladribina non ha alcun effetto induttivo clinicamente significativo sugli enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. Una volta entrata nelle cellule target, la cladribina è fosforilata a cladribina monofosfato (Cd-AMP) dalla DCK (e anche dalla deossiguanosina chinasi nei mitocondri). Cd-AMP viene ulteriormente fosforilata a cladribina difosfato (Cd-ADP) e cladribina trifosfato (Cd-ATP). La defosforilazione e disattivazione della Cd-AMP è catalizzata dalla 5'-NTasi citoplasmatica. In uno studio riguardante la farmacocinetica intracellulare di Cd-AMP e Cd-ATP in pazienti con leucemia mieloide cronica, i livelli di Cd-ATP sono stati approssimativamente la metà dei livelli di Cd-AMP. L'emivita intracellulare di Cd-AMP è stata di 15 h. L'emivita intracellulare di Cd-ATP è stata di 10 h.

Eliminazione

In base ai dati aggregati di farmacocinetica derivanti dalla popolazione dei vari studi, i valori mediani di eliminazione sono stati di 22,2 L/h per la clearance renale e 23,4 L/h per la clearance non renale. La clearance renale superava il tasso di filtrazione glomerulare, il che indica una secrezione renale tubulare attiva della cladribina. La parte non renale dell'eliminazione della cladribina (approssimativamente 50%) consiste in un metabolismo epatico trascurabile e in una distribuzione e intrappolamento intracellulare ampi della cladribina attiva (Cd-ATP) nel compartimento intracellulare (cioè nei linfociti), con successiva eliminazione del Cd-ATP intracellulare secondo il ciclo vitale e le vie di eliminazione di queste cellule. L'emivita terminale stimata per un paziente tipo derivato dall'analisi farmacocinetica di popolazione è di circa 1 giorno. Tuttavia, non ne deriva un accumulo del farmaco dopo somministrazione una volta al giorno, perché questa emivita riguarda solo una piccola parte dell'AUC.

Dipendenza da dose e tempo

C_{max} e AUC sono aumentate in modo proporzionale alla dose dopo somministrazione orale di cladribina in un intervallo di dose compreso tra 3 e 20 mg; ciò indica che l'assorbimento non è influenzato da processi velocità- o capacità-limitati (*rate- or capacity-limited processes*) fino a una dose orale di 20 mg. Dopo somministrazione ripetuta non è stato osservato alcun accumulo significativo della concentrazione di cladribina nel plasma. Non vi sono indizi di una possibile variazione tempo-dipendente della farmacocinetica della cladribina dopo somministrazione ripetuta.

Popolazioni particolari

Non sono stati condotti studi per valutare la farmacocinetica della cladribina in pazienti anziani o pediatrici con SM o in soggetti con disfunzione renale o epatica. Un'analisi cinetica di popolazione non ha mostrato alcun effetto dell'età (intervallo compreso tra 18 e 65 anni) o del sesso sulla farmacocinetica della cladribina.

Disfunzione renale

La clearance renale della cladribina è risultata dipendente dalla clearance della creatinina. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente pazienti con funzionalità renale normale e con disfunzione renale lieve, si ritiene che la clearance totale nei pazienti con disfunzione renale lieve ($CL_{CR} = 60$ mL/min) si riduca moderatamente, determinando un aumento dell'esposizione del 25%.

Disfunzione epatica

Il ruolo della funzionalità epatica per l'eliminazione della cladribina è considerato trascurabile.

Interazioni farmacocinetiche

Uno studio di interazione farmacologica in pazienti con SM ha mostrato che la biodisponibilità della cladribina orale 10 mg non è stata alterata in caso di somministrazione concomitante con pantoprazolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le analisi non cliniche di sicurezza farmacologica e tossicologica su cladribina in modelli animali, rilevanti per la valutazione della sicurezza della cladribina non hanno prodotto risultati significativi diversi da quelli previsti sulla base del meccanismo farmacologico della cladribina. Gli organi bersaglio primari identificati negli studi di tossicologia a dose ripetuta somministrata per via parenterale (endovenosa o sottocutanea) di durata massima pari a 1 anno e condotti su topi e scimmie erano rappresentati dal sistema linfoide e ematopoietico. Altri organi bersaglio dopo una somministrazione di durata maggiore (14 cicli) di cladribina in scimmie per via sottocutanea sono stati i reni (cariomegalia dell'epitelio tubulare renale), le ghiandole surrenali (atrofia della corteccia e riduzione della vacuolazione), il tratto gastrointestinale (atrofia della mucosa) e i testicoli. Effetti sui reni sono stati anche osservati nei topi.

Mutagenicità

La cladribina viene incorporata nei filamenti di DNA e ne inibisce la sintesi e la riparazione. La cladribina non ha indotto mutazione genica in batteri o cellule di mammifero, ma si è dimostrata clastogena e ha determinato danni cromosomici in cellule di mammifero *in vitro* a una concentrazione 17 volte superiore alla C_{max} clinica attesa. Nei topi, la clastogenicità *in vivo* è stata rilevata a una dose di 10 mg/kg, che è stata la dose più bassa testata.

Cancerogenicità

Il potenziale cancerogeno della cladribina è stato valutato in uno studio a lungo termine di 22 mesi con somministrazione sottocutanea nel topo e in uno studio a breve termine di 26 settimane per via orale in topi transgenici.

- Nello studio di cancerogenesi a lungo termine nel topo, la dose massima utilizzata è stata di 10 mg/kg, che si è dimostrata genotossica nel test del micronucleo nel topo (equivalente a circa 16 volte l'esposizione attesa nell'uomo nell'AUC in pazienti che assumono la dose massima giornaliera di 20 mg di cladribina). Nel topo non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di malattie linfoproliferative o tumori di altro tipo (a parte i tumori della ghiandola di Harder, prevalentemente adenomi). I tumori della ghiandola di Harder non sono considerati di rilievo clinico, in quanto nell'uomo non sono presenti strutture anatomiche paragonabili.

- Nello studio di cancerogenesi a breve termine in topi Tg rasH2 non è stato osservato alcun aumento associato alla cladribina dell'incidenza di malattie linfoproliferative o tumori di altro tipo a tutte le dosi studiate fino a 30 mg/kg al giorno (equivalente a circa 25 volte l'esposizione attesa nell'uomo nell'AUC in pazienti che assumono la dose massima giornaliera di 20 mg di cladribina).

La cladribina è stata valutata anche in uno studio di 1 anno nella scimmia per via sottocutanea. In questo studio non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di malattie linfoproliferative e non sono stati riscontrati tumori. Benché la cladribina possa avere un potenziale genotossico, i dati a lungo termine nel topo e nella scimmia non hanno fornito alcuna evidenza di un aumento rilevante del rischio cancerogeno nell'uomo.

Tossicità della riproduzione

Mentre non sono stati osservati effetti sulla fertilità femminile, sulla funzione riproduttiva e sulle condizioni generali della prole, la cladribina si è dimostrata embriofetale se somministrata a topi in gravidanza e teratogena nel topo (anche dopo trattamento dei soli maschi) e nel coniglio. Gli effetti embriofetali e teratogeni osservati sono coerenti con il meccanismo farmacologico della cladribina. In uno studio di fertilità su topi maschi sono state osservate malformazioni fetali con agenesia di parti dell'appendice/delle appendici distali dell'omero e/o del femore. L'incidenza di feti colpiti in questo studio è stata compresa nell'intervallo di incidenza spontanea di amelia e focomelia in questo ceppo di topi. Tuttavia, considerata la genotossicità della cladribina, non possono essere esclusi effetti mediati dai maschi in termini di potenziali alterazioni genetiche degli spermatozoi in fase di differenziazione. La cladribina non ha alterato la fertilità dei topi maschi, ma sono stati osservati effetti sul testicolo: peso testicolare ridotto e aumento degli spermatozoi non mobili. Anche nella scimmia sono state osservate degenerazione testicolare e riduzione reversibile degli spermatozoi con motilità progressiva rapida. All'esame istologico è stata osservata degenerazione testicolare soltanto in una scimmia maschio in uno studio di tossicità della durata di 1 anno con somministrazione sottocutanea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex (2-idrossipropil- β -ciclodestrina)

Sorbitolo

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bliester in poliammide orientata (OPA)/alluminio (Al)/polivinil cloruro (PVC) - con alluminio (Al) sigillato in un astuccio di cartone e fissato a una scatola esterna a prova di bambino. Confezioni da 1, 4, 5, 6, 7 o 8 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1212/001

EU/1/17/1212/002

EU/1/17/1212/003

EU/1/17/1212/004

EU/1/17/1212/005

EU/1/17/1212/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2018

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Mavenclad 10 mg

Classe A RNRL – PT – PHT

1 compressa - Prezzo al pubblico vigente € 3.166,64

4 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 12.666,59

6 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 18.999,89

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM



SITO WEB

Informazioni, materiali, esperienze e consigli utili a supporto della terapia e della qualità della vita.



TEAM

Infermieri qualificati disponibili 6 giorni a settimana al Numero Verde 800 102204 (lun-sab; 8,00-20,00)



APP

Personalizzata in base al regime di trattamento di ogni paziente, con promemoria per la terapia e gli appuntamenti, video informativi e materiali utili.



PROGRAMMA

Un supporto a 360°, personalizzato e multicanale, al fianco dei pazienti in trattamento con MAVENCLAD®.

adveva®

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

adveva® è il nuovo programma di supporto multicanale personalizzato che è al fianco del paziente e del Centro SM:

- facilita l'aderenza del paziente al trattamento e al monitoraggio
- fornisce suggerimenti e strumenti utili per una migliore qualità di vita.

Efficacia

Clinica

sostenuta per almeno 4 anni

con un massimo di 20 giorni di trattamento
per via orale nei primi 2 anni^{1,2}

