

S m ILE

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 3
N. 1 - 2019

1

La medicina di precisione nella sclerosi multipla

Leonardo Sinisi

2

Gestione del trattamento della sclerosi multipla:
considerazioni sul *sequencing*

Fabio Buttari

8

Gravidanza e sclerosi multipla

Barbara Palmeri

11

La disfagia nella sclerosi multipla.
Attuale scenario e prospettive future

Gianfranco Mameli

15

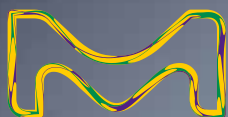
Una neurite atipica: *case report*

Sara Montepietra

18

!RASSEGNA
BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione*

22



Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica



Device



Assistenza



Informazioni
e consigli



REBINFO.IT
al tuo fianco,
con un click.



Servizi



ReInfo.it: servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti
ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.

MERCK



Sclerosi Multipla Informazione Letteratura Evidenze

www.smilejournal.it

TRIMESTRALE DI INFORMAZIONE
SULLA SCLEROSI MULTIPLA
ANNO 3 - N. 1 - 2019

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

LITOGRAFTODI S.r.l.

Finito di stampare nel mese di febbraio 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.



© Copyright 2018 - Tutti i diritti riservati
MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Indice

La medicina di precisione nella sclerosi multipla

Leonardo Sinisi

2

Gestione del trattamento della sclerosi multipla: considerazioni sul sequencing

Fabio Buttari

8

Gravidanza e sclerosi multipla

Barbara Palmeri

11

La disfagia nella sclerosi multipla. Attuale scenario e prospettive future

Gianfranco Mameli

15

Una neurite atipica: case report

Sara Montepietra

18

ASSEGNA BIBLIOGRAFICA a cura della Redazione

22

La medicina di precisione nella sclerosi multipla

Leonardo Sinisi

UOC Neurologia e Centro SM, Ospedale San Paolo, ASL Napoli 1 Centro, Napoli

La sclerosi multipla (SM) è una malattia cronica del sistema nervoso centrale (SNC) che colpisce principalmente giovani adulti, caratterizzata da diversi processi patologici concomitanti (infiammazione, demielinizzazione e neurodegenerazione). La complessità della SM risiede nella difficoltà di identificazione degli aspetti patogenetici, dei fattori prognostici, dell'andamento clinico, della risposta al trattamento, elementi che presentano un'elevata eterogeneità intra- e interindividuale ⁽¹⁾.

La ricerca per la definizione di questi aspetti ha fatto grandi progressi negli ultimi anni, sia nelle prime fasi della malattia sia in quelle più avanzate; tuttavia, appare ancora essenziale approfondire le nostre conoscenze, in modo da poter meglio predire la progressione di disabilità e ricorrere a diversi ed opportuni regimi terapeutici.

Infatti, con l'incremento costante del numero di terapie disponibili per la SM, il trattamento ottimale si

baserà su un approccio sempre più preciso sulla scorta degli elementi prognostici e del profilo di rischio del singolo paziente. Parte integrante di tali decisioni terapeutiche sarà l'uso di biomarcatori, molecolari e non, per monitorare l'attività della malattia e valutare la risposta al trattamento.

Nell'attuale scenario aumenta sempre più la difficoltà per il clinico nello scegliere l'approccio terapeutico più efficace o più giusto nel soggetto con diagnosi di sclerosi multipla. Sempre più e da più parti si sente l'esigenza di individuare gli elementi fondamentali per una scelta terapeutica precisa e personalizzata ^(2,3). Questi sono due concetti diversi ma con molti punti in comune che, per essere concretizzati, richiederebbero innanzitutto la comprensione dei meccanismi patogenetici caratterizzanti le diverse forme di malattia.

La medicina personalizzata è in effetti un approccio terapeutico basato sull'identificazione di quella che potrebbe essere la terapia miglio-

re per il singolo paziente sulla base di una profilazione individuale ^(3,4). Un esempio di medicina personalizzata nella SM è rappresentato senza dubbio dal test sviluppato per delineare il profilo di sicurezza del trattamento con natalizumab. Questo modello combina i titoli di anticorpi anti-John Cunningham Virus (anti-JCV), durata del trattamento e precedenti terapie immunosoppressive per stratificare il rischio del paziente di sviluppare la leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML, *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy*) ⁽³⁾.

Disporre di test che prevedano la risposta al trattamento, consentirebbe ai clinici di sviluppare piani terapeutici personalizzati basati su una conoscenza consapevole del rapporto rischio/beneficio per ciascun paziente.

A questo fine, non ultimo per la realizzazione di una medicina di precisione nella SM, va considerato il ruolo della genetica, che con recenti acquisizioni sulle varianti geneti-

che associate alla suscettibilità per la malattia, legate al sistema immunitario, apre nuove prospettive per un approccio terapeutico mirato. Infatti, sebbene la farmacogenomica sia stata finora di uso limitato nella SM, questa realtà potrebbe cambiare, in particolare se la comunità medica si muove verso una profilazione genotipica più sistematica ⁽³⁾.

Forme cliniche

Importanti questioni relative alla tassonomia della SM sono l'effettivo esordio come forma clinicamente isolata (CIS), l'inizio della fase di progressione nelle forme di sclerosi multipla secondaria progressiva (SM-SP), l'eventuale diverso meccanismo patogenetico nelle forme di sclerosi multipla primaria progressiva (SM-PP), l'esistenza di una reale opportunità di finestra terapeutica ^(2, 3). Tali questioni sono sul tavolo oramai da anni, ma alcuni punti fermi sono stati certamente individuati.

A partire dalla prima manifestazione come CIS, c'è bisogno di biomarcatori per predire la "conversione" in SM clinicamente definita. La previsione della conversione dipende da numero e sede di lesioni demielinizzanti di vario tipo nelle varie sequenze della risonanza magnetica (RM) e dalla presenza di anticorpi IgG oligoclonali intratecali o "bande" (*Oligoclonal IgG bands*, OCB) nel liquor cerebrospinale (CSF, *cerebrospinal fluid*).

Dal momento che l'esame del CSF viene spesso eseguito a scopo diagnostico e prognostico nei pazienti CIS, ci sono stati numerosi studi investigativi sui biomarcatori in questa tipologia di pazienti, confrontando coloro che convertono in SM definita rispetto a coloro che non lo fanno,



nell'ottica di identificare i soggetti a prognosi più sfavorevole ⁽⁵⁾.

Negli ultimi anni, nella revisione della classificazione delle diverse forme cliniche di SM, è stato proposto il concetto di una malattia con o senza attività infiammatoria, e con o senza progressione clinica (Lublin, 2013). Questi elementi definiscono, in modo più semplice e pratico, dei punti di riferimento nell'ambito di uno spettro di malattia che aiutano non poco nel processo decisionale, riguardo non solo la definizione del fenotipo clinico, ma anche la tempestività e la modalità di evoluzione. Infatti, per un trattamento di precisione, è importante accertare la fase di malattia, sia considerando l'andamento clinico sia monitorando il carico delle lesioni infiammatorie focali nel tempo ⁽²⁾.

Gli indicatori prognostici favorevoli includono l'età più giovane all'esordio, il sesso femminile, la razza caucasica e la tipologia del primo attacco. Negli ultimi anni, l'uso della risonanza magnetica come indicatore prognostico è aumentato drasticamente. Attraverso la RM

possiamo "vedere" quante lesioni e quante porzioni di cervello sono coinvolte nel processo demielinizzante ed atrofico e valutare in particolare la presenza di alterazioni corticali e midollari che rappresentano elementi prognosticamente sfavorevoli. Possiamo, ad esempio, osservare la gravità delle lesioni calcolando quante di esse sono "buchi neri" in T1, che sono un tipo di lesione più "distruttivo" rispetto alle lesioni T2 tipiche. Pertanto, il supporto neuroradiologico aiuta il clinico a stratificare con precisione i pazienti e, potenzialmente, a prevedere l'attività o la progressione della malattia per indirizzare verso una scelta terapeutica appropriata.

Secondo alcuni Autori ⁽⁴⁾, la SM progressiva rappresenta il paradigma dell'importanza e della necessità di una scelta terapeutica personalizzata, ad esempio, in considerazione del documentato coinvolgimento dell'attivazione linfocitaria B nei follicoli meningei tipici delle forme secondarie progressive, e dove fino ad oggi non vi erano biomarcatori specifici né terapie di provata efficacia.

Biomarcatori

Il biomarcatore ideale dovrebbe essere specifico, affidabile e facilmente quantificabile e riproducibile ⁽⁴⁾.

Negli ultimi anni, i livelli di neurofilamenti (NF) del citoscheletro neuronale nei fluidi biologici, in particolare nel CSF ma recentemente anche nel siero, sono emersi come marcatori utili per riflettere il grado di danno assonale, in base al loro rilascio nello spazio extracellulare da questo determinato.

Si ritiene che i livelli di neurofilamenti a catena leggera (NF-L) nel CSF e nel siero riflettano il danno assonale precoce, acuto, infiammatorio, per la correlazione con l'attività di malattia, e stanno consolidando il loro ruolo prognostico in pazienti con CIS ⁽⁵⁻⁷⁾. Tuttavia, anche nelle forme progressive di SM, il dosaggio delle proteine dei NF e gli anticor-

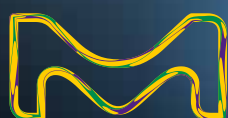
pi verso le subunità a catena leggera sono stati correlati all'andamento clinico ed alle misure di atrofia alla RM, rappresentando un biomarcatore sensibile per il monitoraggio del danno assonale ⁽⁴⁾. Elevati livelli di neurofilamenti a catena pesante (NF-H) correlano meglio con la progressione della malattia e, quindi, si pensa che riflettano il danno neurodegenerativo in atto ^(5,6).

Pertanto l'uso di biomarcatori prognostici, come NF-H, nelle prime fasi della malattia potrebbe influenzare significativamente il decorso terapeutico degli individui, identificando i pazienti ad alto rischio di sviluppare disabilità ^(5,6).

Con l'obiettivo di una sempre migliore precisione diagnostica e terapeutica per la SM, anche altri biomarcatori del CSF sono stati utilizzati per identificare i pazienti con

SM ad alto rischio, come i livelli di protein chitinasi-3-like1 (CHI3L1) astrocitaria associati alla forte predizione di evoluzione sfavorevole ^(5,7,8). La CHI3L1 è espressa negli astrociti in placche nella sostanza bianca, ma anche nella sostanza bianca apparentemente normale, così come nella microglia delle lesioni demielinizzanti ^(5,8).

Un'altra ricerca in via di sviluppo riguarda i microRNA (miRNA) ^(4,5,8). Questi costituiscono una classe recentemente identificata di RNA non codificanti, brevi e a filamento singolo, le cui funzioni consistono nella regolazione post-trascrizionale della sintesi proteica e quindi dell'espressione genica delle cellule immunitarie. Alcuni studi hanno valutato l'espressione ed il profilo dei miRNA circolanti in pazienti con forme



Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NOINI/0318/0007 - 13/03/2018



Numero Verde
800-44.44.22

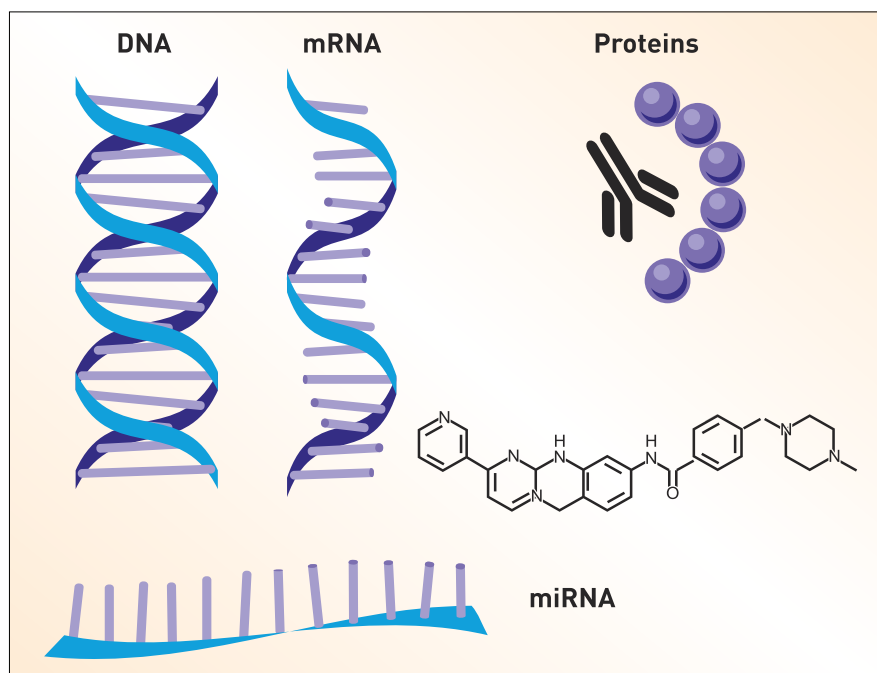
Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica

Rebinfo 
Dal 2004 sempre con te

Servizi, informazioni utili e consigli pratici per **sostenere** il paziente con Sclerosi Multipla. **Ogni giorno, con un click.**

MERCK

progressive primarie e secondarie, e l'aumentata espressione di quattro miRNA in particolare è stata associata ad entrambi i decorsi della malattia ⁽⁴⁾. La disregolazione dei miRNA può svolgere un ruolo importante nei meccanismi alla base della malattia nella SM ed una interessante area di ricerca su questi biomarcatori è la possibilità di prevedere, attraverso i miRNA, la risposta o il rischio di un trattamento ^(5,8). Dal momento che il riconoscimento del coinvolgimento di microglia e macrofagi nei processi patogenetici della SM diviene sempre più rilevante, per valutare lo stato della malattia e la risposta alle terapie saranno necessari biomarcatori per valutare l'attivazione della risposta immunitaria innata nel sistema nervoso centrale ⁽⁵⁾. Biomarcatori solubili quali sCD163 e sCD14 rilasciati dai monociti e macrofagi risultano elevati nel CSF, anche se con profili di attività differenti. Il rapporto sCD14/monociti potrebbe essere un utile *marker* di attivazione della microglia, ed il rapporto CSF/siero di sCD163 risulta incrementato sia nelle forme recidivanti che progressive ⁽⁵⁾. Complessivamente, questi studi indicano che i marcatori di superficie solubili sCD14 e sCD163 possono essere utili biomarcatori di attivazione intratecale della microglia e dei macrofagi per monitorare l'attività della malattia e la risposta terapeutica. La presenza di OCB IgG intratecali ed un elevato indice IgG rappresentano certamente un segno distintivo della SM e sono il *biomarker* diagnostico più utilizzato nella SM, nonostante non siano specifici ⁽⁵⁾. A differenza delle IgG, le OCB IgM sono presenti nel CSF nel 40% dei pazienti con SM. Analogamente alle OCB IgG, tuttavia, le



OCB IgM hanno un valore nel predire la conversione precoce da CIS a SM clinicamente definita, insieme ad altri parametri come età inferiore all'esordio e presenza di neurite ottica. La presenza di OCB IgM nei pazienti con CIS sembra predire un decorso più aggressivo della malattia e correla con l'atrofia cerebrale, il carico lesionale e livelli liquorali aumentati di CXCL13, una chemochina che indirizza la migrazione delle cellule B ⁽⁵⁾. È interessante notare che gli anticorpi IgM intratecali hanno mostrato un alto grado di ipermutazione somatica, suggerendo la presenza di centri germinativi di cellule B produttrici ⁽⁵⁾. Recenti evidenze supportano la misurazione delle IgM intratecali come *biomarker* nella progressione della malattia. La presenza di OCB IgM correla con l'aumento della concentrazione di NF-L nel liquor, un più alto punteggio della *Expanded Disability Status Scale* (EDSS), un aumento del numero di lesioni alla risonanza magnetica e un assottigliamento del *Retinal Nerve Fibre Layer* (RNFL), suggerendo un ruolo

per le IgM intratecali nel danno assonale in corso nella SM ⁽⁵⁾.

La fetuin-A (alfa-2-HS-glicoproteina) è una glicoproteina riscontrata all'analisi proteomica del CSF in pazienti con SM. Livelli alterati di fetuin-A sono stati associati alla conversione precoce a SM-RR ed in soggetti con SM-SP ⁽⁸⁾. La fetuin-A è assente nel cervello adulto normale, ma è espressa durante lo sviluppo del cervello fetale ed è presente ad alti livelli nel CSF fetale, suggerendo un ruolo durante lo sviluppo del SNC. I livelli di fetuin-A nel CSF in pazienti che erano classificati clinicamente come affetti da malattia attiva o inattiva, risultavano significativamente correlati con la presenza di evidenza infiammatoria ⁽⁸⁾. L'osteopontina è una citochina pro-infiammatoria pleiotropa secreta da cellule immunitarie attivate ed è espressa in modo abbondante nelle lesioni della SM. I livelli di osteopontina sono elevati nel plasma di pazienti con SM rispetto ai controlli e sono risultati anche correlati con terapie *disease modifying* (DMTs) ⁽⁸⁾.

Biomarcatori non convenzionali

Il biomarcatore strumentale di riferimento nella SM è certamente la RM. Come già accennato, numero, tipo e sede delle lesioni, ed in particolare la localizzazione midollare e corticale, guidano il clinico nella diagnosi e nella valutazione prognostica. Nei criteri diagnostici aggiornati al 2017 per rendere più rapida la definizione di SM, è stata inserita la possibilità di inclusione delle lesioni sintomatiche. Inoltre, assistiamo alla valorizzazione di più nuovi e specifici elementi, quali il rilievo di lesioni subpiali e la rilevazione della presenza venulare centrale nelle lesioni, per aumentare l'accuratezza diagnostica e prognostica⁽⁶⁾. Naturalmente il numero complessivo delle lesioni T2 pesate e di quelle con *enhancement* nelle sequenze T1 pesate dopo contrasto rappresentano ad oggi un biomarcatore prognostico ben consolidato da solo o inserito in appositi punteggi di valutazione multidimensionale (*RIO score*). Inoltre, emerge dagli studi un sempre più rilevante ruolo delle misure del volume cerebrale per il monitoraggio della malattia e del trattamento, dietro la spinta del raggiungimento dell'obiettivo di uno stato di completo controllo della malattia (*NEDA, No Evidence of Disease Activity*)⁽⁶⁾.

Tuttavia, ad oggi le misure volumetriche corticali e sottocorticali, talamiche, cerebellari e spinali, e l'utilizzo di tecniche non convenzionali come la *Diffusion Tensor Imaging* (DTI) e la *Magnetization Transfer* (MT), che pure tante informazioni prognostiche appaiono fornire negli studi clinici, non sono entrate a far parte dei *biomarkers* utilizzati nella *real life* per il monitoraggio delle

forme progressive⁽⁴⁾.

Le misure degli strati retinici in pazienti SM, valutate utilizzando la tomografia a coerenza ottica (OCT, *Optical Coherence Tomography*), sembrano direttamente correlate con i volumi di sostanza bianca e grigia, ed inversamente con il carico lesionale nelle sequenze FLAIR alla RM, riflettendo soprattutto il danno neurodegenerativo nel SNC. Infatti, questa perdita assonale osservata alla OCT, è associata a disabilità fisica e cognitiva misurata dalla scala EDSS, soprattutto nelle forme ad andamento progressivo⁽⁹⁾.

Recentemente, è stato dimostrato che la misura dello spessore dello strato gangliare plessiforme interno (GCIPL, *Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer*) avrebbe una sensibilità migliore rispetto allo spessore del RNFL per la rilevazione delle modificazioni retiniche in corso di SM, e sarebbe un potenziale predittore del danno assonale⁽⁹⁾.

Quindi, lo spessore del GCIPL è emerso come utile *biomarker* strutturale nella SM, anche superiore allo spessore del RNFL, probabilmente perché i corpi delle cellule neuronali soffrono più precocemente rispetto agli assoni retinici⁽⁹⁾.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi approcci radiofarmaceutici per l'*imaging* con *Positron Emission Tomography* (PET) nella SM, compresi biomarcatori per specifici recettori e per il metabolismo lipidico. Finora, gli studi clinici sulla PET sono stati indirizzati soprattutto alla valutazione di due processi biologici: il metabolismo del glucosio e l'infiammazione. Tuttavia, recentemente l'uso di *imaging* combinato PET/RM sta fornendo nuove informazioni nella ricerca sulla SM, ed uno degli obiettivi principali è lo

sviluppo di marcatori emergenti per definire stadio di malattia, tipologia delle popolazioni cellulari coinvolte e valutazione metabolica dei cambiamenti correlati all'attività⁽¹⁰⁾.

Biomarcatori del processo decisionale terapeutico

Da anni, il rilevamento degli anticorpi neutralizzanti (NABs) verso l'interferone beta (IFN β) nella SM continua a essere uno dei biomarcatori più utilizzati nella pratica clinica per il processo decisionale terapeutico.

In combinazione con altre valutazioni dell'attività di malattia, cliniche e di RM, il test dei NABs, infatti, può fornire ulteriori informazioni e guidare le decisioni cliniche quando viene presa in considerazione la sospensione di IFN β a causa della mancanza di una risposta terapeutica soddisfacente⁽⁸⁾.

Riguardo gli anticorpi monoclonali, sebbene il natalizumab sia di tipo umanizzato, può risultare anch'esso immunogeno. Come l'interferone, anche NABs contro il natalizumab possono svilupparsi precocemente durante il trattamento riducendone la potenziale efficacia terapeutica, ed il dosaggio di tali anticorpi andrebbe utilizzato come guida nei pazienti con persistente attività⁽⁸⁾.

Verso una medicina di precisione nella SM

La SM è una malattia complessa ed eterogenea, che trarrà certamente beneficio dalla medicina di precisione nel prossimo futuro. Un approccio personalizzato dovrà definire un profilo prognostico personale, considerando in ogni paziente sia l'attività clinica che l'attività alla RM. Alcuni Autori hanno proposto una applicazione specificamente svilup-

pata per la SM, il BioScreen, che fornendo un accesso ai dati da più fonti, promuove un percorso decisionale efficiente, informato, personalizzato e preciso in grado di potenziare e riformulare il processo gestionale dei pazienti ⁽¹¹⁾.

Negli ultimi anni, come descritto, è emerso un numero elevato di biomarcatori di malattia, che sono candidati anche ad essere utilizzati per misurare la risposta al trattamento in corso. Questi includono la determinazione dei livelli proteici che riflettono l'attività della malattia e altri aspetti dei processi fisiopatologici, come lo stress ossidativo e la disfunzione immunitaria, nonché la degenerazione neurale.

L'applicazione di questi biomarcatori nella pratica clinica aiuterà a ottimizzare il processo decisionale terapeutico. Il trattamento ottimale

dei singoli pazienti con SM richiederà in definitiva pannelli validati in grado di prevedere e monitorare l'efficacia del crescente numero di opzioni terapeutiche disponibili.

Infatti, gli ultimi due decenni hanno visto emergere una serie di nuove e sempre più efficaci terapie modificanti il decorso (DMTs) per i pazienti con SM. Con le crescenti aspettative, la completa cessazione dell'attività della malattia sta diventando un obiettivo sempre meno utopistico. L'applicazione clinica di *biomarkers* affidabili renderà probabilmente più fattibile tale obiettivo, in quanto sarà possibile valutare l'efficacia di una modalità di trattamento oggettivamente, anche in assenza di deterioramento clinico.

Ad oggi, l'obiettivo raggiunto è la personalizzazione della scelta dei trattamenti tenendo conto dei ri-

schì che alcuni pazienti hanno per le complicazioni derivanti da taluni di essi, riconoscendo sempre più precisamente nella *real life* quali sono i profili di sicurezza delle terapie, e in che modo i diversi pazienti hanno una maggiore o minore predisposizione a tali rischi.

Sebbene siano necessari ulteriori studi per la comprensione dei meccanismi epigenetici della patologia, per la validazione dei biomarcatori emergenti, e per rendere sempre più incisivo e specifico l'intervento farmacologico, va sottolineato che le risorse di *neuroimaging* e biomolecolari degli ultimi anni stanno già fornendo un determinante contributo al concetto di medicina di precisione nella SM e che la personalizzazione della terapia dovrà rappresentare una priorità nelle scelte cliniche future ■

Bibliografia

1. Ziemssen T, Kern R, Thomas K. Multiple sclerosis: clinical profiling and data collection as prerequisite for personalized medicine approach. *BMC Neurol.* 2016;16:124.
2. Giovannoni G. Personalized medicine in multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* 2017;7(6s):13-17.
3. Gafson A, Craner MJ, Matthews PM. Personalised medicine for multiple sclerosis care. *Mult Scler.* 2017;23(3):362-369.
4. D'Amico E, Patti F, Zanghi A, Zappia M. A Personalized Approach in Progressive Multiple Sclerosis: The Current Status of Disease Modifying Therapies (DMTs) and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10).
5. Harris VK, Tuddenham JF, Sadiq SA. Biomarkers of multiple sclerosis: current findings. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2017;7:19-29.
6. Raphael I, Webb J, Stuve O, et al. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis: how far we have come and how they could affect the clinic now and in the future. *Expert Rev Clin Immunol.* 2015;11(1):69-91.
7. Comabella M, Sastre-Garriga J, Montalban X. Precision medicine in multiple sclerosis: biomarkers for diagnosis, prognosis, and treatment response. *Curr Opin Neurol.* 2016;29(3):254-62.
8. Harris VK, Sadiq SA. Biomarkers of therapeutic response in multiple sclerosis: current status. *Mol Diagn Ther.* 2014;18(6):605-17.
9. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *J Ophthalmol.* 2016;2016: 850 3859.
10. Poutiainen P, Jaronen M, Quintana FJ, Brownell AL. Precision Medicine in Multiple Sclerosis: Future of PET Imaging of Inflammation and Reactive Astrocytes. *Front Mol Neurosci.* 2016;9:85.
11. Gourraud PA, Henry RG, Cree BA, et al. Precision medicine in chronic disease management: The multiple sclerosis BioScreen. *Ann Neurol.* 2014;76(5):633

Gestione del trattamento della sclerosi multipla: considerazioni sul sequencing

Fabio Buttari

Centro Sclerosi Multipla. IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo - Neuromed, Pozzilli (IS)

Introduzione

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia demielinizzante cronica che colpisce il sistema nervoso centrale (SNC), caratterizzata dalla coesistenza di demielinizzazione e neurodegenerazione ^(1,2). Tale patologia può manifestarsi in maniera estremamente eterogenea, potendo presentare un decorso estremamente differente da paziente a paziente. Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un netto incremento del numero di trattamenti in grado di modificare il decorso di malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*); tutto ciò, se da un lato ha comportato una notevole crescita dell'armamentario terapeutico a disposizione del neurologo, dall'altro ha incrementato le difficoltà di *management* della terapia, soprattutto in relazione alla gestione degli eventi avversi. Proprio alla luce dei numerosi trattamenti disponibili e della frequente necessità di effettuare più di una terapia nel corso della malattia, è diventato sempre più importante

considerare attentamente le scelte terapeutiche in modo da non limitare le successive.

Circa un 10% dei casi di SM presenta un andamento aggressivo, cioè in grado di condurre a disabilità entro 5 anni dall'esordio, con rapida transizione alla fase progressiva di malattia ^(3,4); sta al clinico valutare tempestivamente i fattori prognostici del singolo paziente ed individualizzare il trattamento.

Farmaci per il trattamento della SM

Sulla base del meccanismo d'azione, le diverse DMTs attualmente disponibili si possono raggruppare in tre categorie ⁽⁵⁻¹³⁾: farmaci immunomodulanti (IFN β , glatiramer acetato, dimetilfumarato, teriflunomide), farmaci che interferiscono con il *trafficking* linfocitario (natalizumab, fingolimod), farmaci immunosoppressori (alemtuzumab, ocrelizumab, cladribina) (Tab.1).

Le terapie iniettive IFN β e glatiramer acetato rientrano tra le terapie

di I linea e vengono generalmente utilizzate in pazienti *naïve* o in quelli con forme di malattia lieve-moderata. Entrambi i trattamenti sono dotati di un profilo di sicurezza estremamente elevato, ma di un'efficacia inferiore rispetto ai farmaci di II linea.

La sindrome simil-influenzale (*flu-like syndrome*) e le reazioni nel sito di iniezione rappresentano i rispettivi effetti collaterali più frequenti.

Il dimetilfumarato e la teriflunomide rappresentano invece le opzioni di I linea a somministrazione orale, le quali esplicano entrambe un'azione sia immunomodulante, sia citoprotettiva. La linfopenia e l'aumento degli enzimi epatici rappresentano i più comuni eventi avversi correlati ai suddetti farmaci.

Le terapie che interferiscono con il *trafficking* linfocitario rientrano tra i trattamenti di II linea. Il fingolimod, modulando i recettori per la sfingosina, svolge un'azione immunomodulante sulle cellule immunitarie e neuroprotettiva per effetto diretto

FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE
Interferone beta-1a/b	Incremento della produzione di citochine anti-infiammatorie; riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie; prevenzione della migrazione di cellule immunitarie attraverso la BEE
Glatiramer acetato	Incremento della produzione di citochine anti-infiammatorie; riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie
Teriflunomide	Inibizione della diidroorotato deidrogenasi con blocco della proliferazione delle cellule in rapida divisione
Dimetilfumarato	Attivazione della <i>pathway</i> Nrf-2 con induzione di effetti neuroprotettivi e anti-infiammatori
Fingolimod	Inibizione della capacità dei linfociti di fuoriuscire dai linfonodi determinando una ridistribuzione degli stessi
Natalizumab	Anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina $\alpha 4\beta 1$; inibisce l'adesione e la migrazione dei linfociti all'interno del SNC
Alemtuzumab	Anticorpo monoclonale diretto contro il CD52; comporta deplezione linfocitaria T e B
Ocrelizumab	Anticorpo monoclonale diretto contro il CD20; comporta deplezione dei linfociti B
Cladribina	Analogo delle purine; induce deplezione linfocitaria

Tabella 1. Farmaci attualmente in commercio per il trattamento della SM.

sugli astrociti e sugli oligodendrociti. Oltre alla transitoria bradicardia conseguente alla prima dose, sono stati segnalati casi di infezioni opportunistiche, inclusa la PML. Il natalizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina $\alpha 4\beta 1$, pertanto impedisce l'adesione e la migrazione dei linfociti all'interno del SNC. Il natalizumab rientra tra i farmaci a maggiore impatto sia sulla riduzione del tasso annualizzato di ricadute (ARR, *Annualized Relapse Rate*), sia sull'attività di malattia misurata mediante risonanza magnetica (RM); tuttavia nei pazienti positivi al virus JC si associa al rischio di PML. Alemtuzumab e ocrelizumab sono entrambi anticorpi monoclonali, il primo diretto contro il CD52, il secondo contro il CD20. Anch'essi riducono significativamente sia l'ARR che l'attività radiologica di malattia misurata mediante RM. I principali eventi avversi sono, per alemtuzumab, l'insorgenza di malattie autoimmunitarie e, per ocrelizumab, l'insorgenza di reazioni correlate all'infusione.

La cladribina, infine, è un antimetabolita che interferisce con la sintesi del DNA inducendo deplezione linfocitaria. Oltre a svolgere un'azione periferica sui linfociti, sembra svolgere anche un'azione centrale neuroprotettiva.

Considerazioni sul sequencing terapeutico

Alla luce della frequente necessità di modificare il trattamento e delle molteplici terapie disponibili, diventa ad oggi obbligatorio considerare, sin dal momento della diagnosi, il miglior *sequencing* terapeutico, prendendo in considerazione gli specifici meccanismi d'azione dei farmaci ed evitando al paziente l'esposizione a rischi cumulativi ⁽¹⁴⁾. Allo specifico meccanismo d'azione è infatti correlata l'efficacia della specifica terapia, ma allo stesso tempo anche la potenziale insorgenza di effetti collaterali. In quest'ottica si conferma fondamentale la scelta di terapie in grado di non influenzare o limitare le scelte terapeutiche suc-

cessive. Il natalizumab, ad esempio, è un farmaco estremamente efficace, che però si associa al rischio di sviluppare PML ⁽¹⁵⁾. Pertanto, aver utilizzato in precedenza una terapia in grado di indurre una prolungata immunosoppressione potrebbe comportare rischi infettivi più elevati. Nell'ottica di una successiva *escalation therapy*, quindi, l'utilizzo di farmaci immunomodulanti iniettabili, seppur meno maneggevole, può rappresentare una scelta dotata di un profilo di sicurezza maggiore ^(16,17). Se farmaci con meccanismo d'azione simile possono comportare il rischio di tossicità cumulativa, meccanismi d'azione complementari possono al contrario risultare più sicuri e vantaggiosi. L'azione di un farmaco come il glatiramer acetato (GA), che richiede il raggiungimento dei linfociti ad azione regolatoria all'interno del SNC, può risultare vanificata dall'inibizione del *trafficking* linfocitario ^(18,19). Al contrario, l'utilizzo del GA in coda ad una terapia di questo tipo può

rappresentare una scelta terapeutica più vantaggiosa ^(20,21).

Oltre alla scelta del farmaco più idoneo, altrettanto importante è il *timing* con il quale il sequenziamento terapeutico viene effettuato: il mancato rispetto di un idoneo *wash-out*, non solo può aumentare i rischi legati ad effetti additivi dei farmaci, ma può in taluni casi anche limitare gli effetti del nuovo trattamento. Ad esempio, poiché il fingolimod esplica la propria azione sequestrando i linfociti all'interno dei linfonodi, l'uso di un farmaco come alemtuzumab in assenza di una ripristinata

conta linfocitaria ridurrebbe l'efficacia di quest'ultimo ⁽²²⁾. Differente, invece, è il caso del natalizumab, al cui riguardo la letteratura è concorde nell'iniziare subito una nuova terapia senza effettuare un periodo di *wash-out* prolungato, che aumenterebbe notevolmente il rischio di severa riattivazione di malattia ⁽²³⁾.

Conclusioni

Avere a disposizione un elevato numero di farmaci per il trattamento di una patologia proteiforme come la Sclerosi Multipla, se certamente offre molte più possibilità terapeutiche,

obbliga allo stesso tempo il neurologo ad effettuare delle considerazioni più ampie che in passato. Non è più sufficiente infatti considerare il fenotipo di malattia del singolo paziente, la presenza di comorbidità, il desiderio di gravidanza o altre necessità correlate alla vita quotidiana del singolo, ma ad oggi, al momento della scelta terapeutica, diviene indispensabile ragionare nell'ottica di potenziali terapie future, allo scopo di raggiungere un controllo di malattia sempre più soddisfacente, riducendo il più possibile i rischi a cui il paziente è esposto ■

Bibliografia

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
2. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis-the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med*. 2006; 354(9):942-55.
3. Freedman MS, Rush CA. Severe, highly active, or aggressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22(3): 761-84.
4. Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis: proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(7):379-89.
5. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, et al; CARE-MS II investigators. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012;380 (9856):1829-39.
6. 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.
7. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. OPERA I and OPERA II clinical investigators ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-34.
8. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1995;45(7):1268-76.
9. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon b-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomized double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1498-504.
10. Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al; DEFINE Study Investigators. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1098-107.
11. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al; TRANSFORMS Study Group. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):402-15.
12. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al; TEMSO Trial Group. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011; 365(14):1293-303.
13. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(9): 899-910.
14. Gajofatto A, Benedetti MD. Treatment strategies for multiple sclerosis: when to start, when to change, when to stop? *World J Clin Cases*. 2015;3(7):545-55.
15. Outteryck O. Natalizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(5):471-81.
16. D'Amico E, Zanghi A, Leone C, Tumani H, Patti F. Treatment related progressive multifocal leukoencephalopathy in multiple sclerosis: a comprehensive review of current evidence and future needs. *Drug Saf*. 2016;39(12):1163-74.
17. Biogen Idec Canada Inc. Pr TECFIDERA™ product monograph, January 29, 2015.
18. Farina C, Weber MS, Meinl E, et al. Glatiramer acetate in multiple sclerosis: update on potential mechanisms of action. *Lancet Neurol*. 2005;4(9):567-75.
19. Lalive PH, Neuhaus O, Benkhoucha M, et al. Glatiramer acetate in the treatment of multiple sclerosis: emerging concepts regarding its mechanism of action. *CNS Drugs*. 2011;25(5):401-14.
20. Cohen JA, Chun J. Mechanisms of fingolimod's efficacy and adverse effects in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011; 69(5):759-77.
21. Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*. 2010;33(2):91-101.
22. Giovannoni G, Marta M, Davis A, et al. Switching patients at high risk of PML from natalizumab to another disease-modifying therapy. *Pract Neurol*. 2016;16(5):389-93.
23. Leurs CE, van Kempen ZL, Dekker I, et al. Switching natalizumab to fingolimod within 6 weeks reduces recurrence of disease activity in MS patients. *Mult Scler*. 2018;24(11):1453-1460.

Gravidanza e sclerosi multipla

Barbara Palmeri

UO di Neurologia della Fondazione G. Giglio di Cefalù (PA)

La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia cronica autoimmune che colpisce prevalentemente il sesso femminile in età fertile, per cui il tema centrale di discussione fin dalla diagnosi in queste pazienti è: la “preservazione della fertilità” e la “pianificazione della gravidanza” ⁽¹⁾.

Preservazione della fertilità

Avere la SM di per sé non vuol dire ridotta fertilità femminile, tuttavia vi è evidenza di un ridotto numero di gravidanze e le cause potrebbero essere individuate in:

- un impatto psicologico che la diagnosi di malattia potrebbe avere sulla giovane paziente e sul suo partner (difficoltà a trovare un partner, stress nella vita di coppia, paura di trasmissione genetica);
- un coinvolgimento del Sistema Nervoso Centrale (SNC) nei fenomeni della risposta sessuale, compromettendo alcune funzioni sessuali (ridotta libido, secchezza vaginale, difficoltà a raggiungere

l'orgasmo), o un danno neurologico diretto (aumentato livello di sensibilità vaginale, disturbi urinari, etc.);

- una disfunzione sessuale che può essere causata, esacerbata o favorita da una deflessione del tono dell'umore ⁽²⁾.

In una piccola quota di pazienti esistono fattori in grado di influenzare la fertilità:

- associazione tra SM e rischio di disfunzioni endocrine quali ipotiroidismo e ipogonadismo;
- uno studio condotto da Thöne *et al.* ha dimostrato che i livelli dell'ormone antimülleriano (AMH, *Anti-Müllerian Hormone*) erano più bassi nelle donne con SM ⁽³⁾;
- l'oligomenorrea può essere spesso presente per cui è molto probabile che le pazienti si rivolgano al ginecologo per l'induzione dell'ovulazione attraverso la somministrazione di terapia ormonale (farmaci antiestrogeni o utilizzo di gonadotropine).

In caso di infertilità per varie cause che non correlano con la SM (endometriosi, danno tubarico, infertilità inspiegata), invece, la donna potrà ricorrere a tecniche di fecondazione assistita, tra cui la FIVET, ovvero fecondazione *in vitro* e *transfer* embrionario, crioconservazione degli ovociti e autotrapianto ⁽⁴⁾.

Gli studi presenti in letteratura hanno evidenziato un maggior rischio di ricadute nel caso in cui la stimolazione venisse effettuata con analoghi GnRH, mentre con gli antagonisti ciò non avveniva.

Pianificazione della gravidanza

La gravidanza in una giovane donna con SM pone il clinico, la paziente e la sua famiglia davanti ad una serie di scelte in cui occorre trovare un equilibrio tra il benessere della madre e quello del nascituro.

L'influenza della gravidanza sul decorso della malattia è stato un argomento molto dibattuto in vari studi già a partire dagli anni Cinquanta

del secolo scorso. In quegli anni alla donna veniva sconsigliata la gravidanza perché si riteneva potesse peggiorare il decorso della malattia. L'orientamento sull'argomento si è modificato dopo la pubblicazione dello studio PRIMs (*Pregnancy in Multiple Sclerosis*): da questo studio è emerso che durante la gravidanza vi è una lieve diminuzione del tasso annualizzato di ricadute (ARR, *Annualized Relapse Rate*) nei primi due trimestri e un netto decremento nel terzo trimestre rispetto all'anno che precede l'inizio della gravidanza, mentre il *post-partum* si caratterizza per un aumentato rischio di ricaduta nei primi 3 mesi dopo il parto, con un ritorno alla situazione pre-gravidica entro 6-9 mesi ⁽⁵⁾.

È ormai ben consolidato anche il dato che l'esposizione ai DMDs (*Disease-Modifying Drugs*) prima del concepimento riduce in maniera significativa il rischio di ricadute *post-partum* ⁽⁶⁾.

Quali cambiamenti si verificano durante la gravidanza?

Nel corso della gravidanza si crea una condizione di "tolleranza im-

munologica transitoria", un bilanciamento immunitario in cui il sistema immune materno deve allo stesso tempo rimanere tollerante verso il feto e garantire una normale competenza immunologica verso i patogeni esterni.

Proprio per questo motivo la gravidanza influenza il decorso di molte malattie infettive e autoimmuni; si parla di "immunoregolazione endocrina". Gli elevati livelli circolanti di estrogeni, progesterone, glucocorticoidi e prolattina esercitano effetti immunomodulanti e contribuiscono ai cambiamenti della produzione di citochine infiammatorie, *down-regulation* di molecole di adesione e metalloproteinasi della matrice (MMP), a una marcata diminuzione della presentazione antigenica e, soprattutto, all'induzione di cellule T regolatorie, espressione dello *shift* da TH1 a TH2 nel sangue periferico che spiega la remissione dell'attività di malattia in gravidanza.

Molti di questi ormoni hanno il loro picco nel terzo trimestre di gravidanza, proprio quando si assiste ad una più forte diminuzione dell'attività infiammatoria ⁽⁷⁾: questo fe-

nomeno è stato osservato in molte patologie autoimmuni cellulo-mediate, ed è quindi un potentissimo immunomodulante con una discreta riduzione del tasso di ricadute nel primo e secondo trimestre e che diventa di circa l'80% nell'ultimo trimestre, seguita da un *rebound* nel *post-partum* ⁽⁸⁾.

Gli effetti benefici della gravidanza, inoltre, sembrerebbero andare ben oltre la sola modulazione del sistema immunitario materno durante il periodo gestazionale e contribuire potenzialmente ad un maggiore adattamento del sistema nervoso centrale materno in termini di neuroplasticità e capacità di recupero. Studi condotti su roditori gravidi hanno dimostrato che la prolattina aumenta significativamente la rimielinizzazione del sistema nervoso e che femmine multipare di ratto hanno un miglior recupero funzionale dopo un danno neurologico rispetto agli animali vergini.

In antitesi alla gravidanza, durante il *post-partum* il sistema immunitario ritorna ai livelli di funzionamento pre-gravidici e aumenta il rischio di recidiva del 33%.

Negli ultimi 20 anni, dunque, la ge-

Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica

REINFO.IT
al tuo fianco,
con un click.

ReInfo.it: servizi, informazioni utili e consigli pratici per sostenerti ogni giorno nell'affrontare al meglio la Sclerosi Multipla.

MERCK

Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NONNI/0318/0007 - 13/03/2018



stione di una paziente affetta da SM che vuole diventare madre è notevolmente cambiata, grazie soprattutto a due elementi: da un lato la conferma, da parte di studi clinici, che la gravidanza è “protettiva” rispetto alla malattia e non correlata a peggioramenti sul lungo periodo e, dall’altro, il crescente numero di terapie disponibili, che consentono alle donne di raggiungere quella stabilità di malattia indispensabile per la pianificazione.

La presenza di una malattia stabile costituisce la condizione ottimale per pensare ad una gravidanza; quest’ultima non si può collocare durante una fase di malattia attiva, ma solamente dopo che la risposta alla terapia è stata validata dal raggiungimento di una condizione di *No Evidence of Disease Activity* (NEDA - assenza di attività di malattia), determinata da parametri clinici e radiologici. Idealmente, la condizione di inattività dovrebbe persistere per almeno 2 anni; tuttavia questo periodo può essere ridotto ad uno per motivi pratici.

Agli aspetti sopracitati si deve aggiungere che le principali linee guida consigliano di sospendere qualsiasi terapia prima di avviare i tentativi di concepimento. Tuttavia, nella pratica clinica e da studi *post-marketing* è emerso che protrarre fino alla conferma della gravidanza la somministrazione di alcuni farmaci, come IFN β , glatiramer acetato o natalizumab, in pazienti ad alto rischio di riattivazione della malattia dopo sospensione del trattamento, è un approccio sufficientemente sicuro per la paziente e per il prodotto del concepimento.

Inoltre, nelle donne con elevata attività di malattia, alcune terapie possono essere mantenute anche nel corso della gravidanza stessa.

Per quanto riguarda il glatiramer acetato, a seguito di un esame completo dei casi di gravidanza esposti al farmaco, le Autorità Regolatorie hanno recentemente emesso un cambiamento dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio (AIC) in Italia, eliminando la controindicazione “gravidanza” sulla

base dell’assunto che i dati attuali non evidenziano teratogenicità o tossicità feto-neonatale: l’uso in gravidanza è quindi supportato dal fatto che il beneficio per la madre supera il rischio per il feto ⁽⁹⁾.

Relativamente a natalizumab, invece, poiché una sua sospensione al fine di una pianificazione di gravidanza può portare ad un aumento del rischio di ricadute, nelle pazienti con malattia attiva è suggerito il proseguimento della terapia con questo farmaco fino al secondo trimestre di gestazione, informando tuttavia la gestante e il partner sulla necessità di partorire in Centri altamente specializzati in ambito neonatologico perché il nascituro potrebbe avere delle problematiche ematologiche con necessità di emotrasfusione ⁽¹⁰⁾. Nonostante l’effetto benefico indotto dalla gravidanza, durante i nove mesi di gestazione si possono verificare delle ricadute di malattia e, laddove sia strettamente necessario (ricadute gravi e disabilitanti), il clinico potrà prescrivere boli steroidei ad alte dosi.

La gestante dovrà naturalmente essere debitamente informata che lo steroide, attraversando la barriera placentare, potrebbe determinare un rischio aumentato di palatoschisi e di aborto, specie se utilizzato nel primo trimestre, e di soppressione adreno-fetale, leucocitosi neonatale transitoria (desametasone), immunosoppressione fetale (metilprednisolone) e rottura prematura di membrane, soprattutto nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Durante la gravidanza, nonostante il monitoraggio da parte del neurologo sia strettamente clinico, se necessario potrà essere effettuata la risonanza magnetica nucleare (RMN), cercando tuttavia di evitarla nel primo trimestre in quanto sono stati ipotizzati potenziali rischi di teratogenicità da surriscaldamento e da rumore acustico del feto ⁽¹¹⁾.

Parlando di gravidanza è inevitabile fare riferimento anche alla modalità

di espletamento del parto e all'allattamento al seno.

Tutti i farmaci autorizzati per il trattamento della SM sono controindicati durante l'allattamento al seno, anche se il passaggio del farmaco attraverso il latte materno è incerto per alcuni di essi.

Il desiderio di allattare al seno, se questo viene protratto per un lungo periodo (almeno sei mesi di allattamento esclusivo al seno) in una donna affetta da SM con una storia clinica di malattia non particolarmente aggressiva, sembrerebbe protettivo nei confronti della riattivazione di malattia, perché si ricrea un ambiente ormonale/immunologico simile a quello della gravidanza. Tuttavia, di fronte all'evidenza di una qualsiasi ripresa di malattia, andrà interrotto immediatamente l'allattamento al seno e ripresa una DMT (*Disease-Modifying Therapy*). In generale il decorso della gravi-

danza, il travaglio e il parto di una donna affetta da SM sono simili a quelli di una donna sana e la loro gestione non presenta particolari problemi legati alla malattia neurologica ⁽¹²⁾. Tuttavia, alcuni sintomi possono essere più frequenti e di intensità maggiore nella donna con SM e in alcune pazienti, soprattutto quelle con coinvolgimento spinale e/o disabilità moderata-grave, il travaglio e il parto possono presentare alcune difficoltà specifiche.

Un danno al midollo potrebbe compromettere la percezione del dolore e l'inizio del travaglio e quindi ostacolare il parto naturale, così come la presenza di disturbi motori agli arti inferiori o la facile affaticabilità. Per quanto riguarda il tipo di anestesia, invece, non sembrano sussistere controindicazioni all'anestesia loco-regionale (per molti anni si è creduto che questo tipo di anestesia potesse favorire le ricadute) ⁽¹³⁾ ■

Bibliografia

- Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*. 1989;112 (Pt 1):133-46.
- Lew-Starowicz M, Rola R. Sexual dysfunctions and sexual quality of life in men with multiple sclerosis. *J Sex Med*. 2014;11(5):1294-301.
- Thöne J, Kollar S, Noursome D, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels in reproductive-age women with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015;21(1):41-7.
- Donnez J, Dolmans MM. Livebirth after cryopreserved ovarian tissue autotransplantation. *Lancet* 2004; 2004; 364(9451): author reply 2092-3.
- Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in multiple sclerosis group*. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285-91.
- Hughers SE, Spelman T, Gray OM, et al; MSBase study group. Predictors and dynamics of postpartum relapses in women with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014;20(6):739-46.
- Al-Shammri S, Rawoot P, Azizieh F, et al. Th1/Th2 cytokine patterns and clinical profiles during and after pregnancy in women with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004;222(1-2):21-7.
- Gilli F, Lindberg RL, Valentino P, et al. Learning from nature: pregnancy changes the expression of inflammation-related genes in patients with multiple sclerosis. *Plos ONE*. 2010;5(1): e8962.
- Giannini M, Portaccio E, Ghezzi A et al. Pregnancy and fetal outcomes after Glatiramer Acetate exposure in patients with multiple sclerosis: a prospective observational multicentric study. *BMC Neurol*. 2012;12:124.
- De Giglio L, Gasperini C, Tortorella C, et al. Natalizumab discontinuation and disease restart in pregnancy: a case series. *Acta Neurol Scand*. 2015; 131(5):336-40.
- Birk K, Ford C, Smeltzer S, et al. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol*. 1990; 47(7):738-42.
- Stuart M, Bergstrom L. Pregnancy and multiple sclerosis. *J Midwifery Womens Health*. 2011;56(1):41-47.
- Dorotta IR, Schubert A. Multiple sclerosis and anesthetic implications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2002;15(3):365-70.

La disfagia nella sclerosi multipla. Attuale scenario e prospettive future

Gianfranco Mameli

Centro SM di II livello, UOC Neurologia, AOU di Sassari

La disfagia, definita come difficoltà nella deglutizione, è una problematica piuttosto comune nell'ambito delle patologie neurologiche croniche. La deglutizione è, dal punto di vista fisiologico, caratterizzata da una fase volontaria, sostanzialmente coincidente con la fase orale, e da una successiva fase riflessa (faringo-esofagea). Coinvolgendo una serie di strutture neuromuscolari adiacenti, l'atto della deglutizione necessita della perfetta esecuzione, in maniera sequenziale, di tutte le contrazioni muscolari necessarie per garantire il transito del cibo in maniera corretta. Il sintomo disfagia può presentarsi con diverse modalità, in relazione alla compromissione di uno o più meccanismi fisiologici coinvolti nella deglutizione. Come tanti altri aspetti della disabilità, la disfagia determina un significativo impatto sulla qualità di vita del paziente, spesso già compromessa da deficit neurologico globale. Dal punto di vista psicologico, è abbastanza prevedibile un discreto impatto negativo, anche connesso

ai fattori culturali, che attribuiscono al momento del pasto un significato di condivisione familiare e di ristoro personale, ovviamente inficiato dalla presenza di difficoltà nell'alimentazione.

La disfagia è presente, con significativa prevalenza, in differenti patologie neurologiche croniche, con particolare riferimento a quelle che, per la loro frequenza, rappresentano un rilevante aspetto della Sanità pubblica: malattia di Alzheimer, malattia di Parkinson, Sclerosi Laterale Amiotrofica e Sclerosi Multipla. In tutti gli ambiti, ed in maniera differente in relazione alla patologia di base, possono essere compromessi i meccanismi fisici della deglutizione, con particolare riferimento alla perdita della coordinazione neuromuscolare necessaria perché l'atto venga portato a termine in maniera corretta. Possono inoltre influire gli aspetti cognitivi e comportamentali, particolarmente importanti nel quadro clinico di alcune delle patologie sopra menzionate. In generale,

la disfagia è una problematica che, se presente, deve essere affrontata e trattata in maniera adeguata, per prevenire le possibili conseguenze, in particolare perdita di peso, malnutrizione, possibile disidratazione e complicanze infettive (polmonite *ab ingestis*).

Nell'ambito della Sclerosi Multipla (SM) la disfagia è un sintomo che si presenta durante la fase moderata/avanzata della patologia, coinvolgendo comunque un significativo numero di pazienti. In alcuni pazienti, un deficit della deglutizione si può verificare in fase precoce, come componente sintomatica di una ricaduta clinica, con possibile risoluzione in seguito al trattamento della fase infiammatoria acuta.

In tale contesto la presenza di disfagia è ovviamente correlata alla sede della lesione infiammatoria, evidenziabile alla RM encefalica, e correlata ad una o più componenti della deglutizione, come nel caso della sindrome opercolare anteriore, descritta in letteratura.

I dati epidemiologici indicano una prevalenza del problema, nell'ambito delle persone affette da SM con decorso progressivo di malattia, stimata intorno al 34% (Calcagno *et al.* 2002). Una maggiore presenza di disfagia è correlata a maggiore disabilità globale, a *impairment* cognitivo, a evidenza di carico lesionale nel cervelletto e nel tronco encefalico.

La valutazione della problematica disfagia può essere valutata attraverso procedure differenti.

Il primo *step* è certamente rappresentato da una corretta raccolta anamnestica, focalizzata sugli aspetti descritti in precedenza, al fine di definire entità e possibili cause del sintomo. L'approccio clinico deve tenere in considerazione il fatto che, in molti casi, il paziente non è pienamente consapevole della presenza della problematica, che va quindi indagata a prescindere da quanto la persona riferisce, soprattutto nelle fasi intermedie/avanzate della malattia. La valutazione clinica deve successivamente comprendere l'utilizzo di test funzionali generali (ad esempio, la deglutizione di 50 ml di acqua), ma anche una corretta valutazione obiettiva di tutte le strutture coinvolte nella deglutizione, includendo gli aspetti sensitivi. Una valutazione approfondita dal punto di vista clinico implica un approccio multidisciplinare, con particolare rilevanza della figura del logopedista. Nella prosecuzione dell'*iter* diagnostico, è poi necessaria l'esecuzione di esami strumentali. Una metodica utile per un inquadramento completo è senza dubbio la video-fluoroscopia, esame radiologico che fornisce informazioni in merito alla meccanica della deglutizione, attraverso l'utilizzo di mezzo di contrasto. Significative informazio-

ni possono essere ottenute anche attraverso la fibroendoscopia, esame eseguito in ambito ORL, che permette un'osservazione diretta delle strutture coinvolte. Entrambi questi esami, seppur certamente accurati, presentano problematiche di invasività e richiedono un discreto utilizzo di risorse tecniche, umane ed economiche.

Un altro approccio ugualmente interessante per la valutazione della disfagia è rappresentato dallo studio elettrofisiologico della deglutizione, con l'utilizzo di protocolli di valutazione specifici. Attraverso questa valutazione, è possibile identificare alterazioni della deglutizione anche in fase subclinica, e caratterizzare alterazioni tipiche del paziente con SM, riguardanti la fase orale, la fase faringea e il rapporto temporale fra di esse. L'utilizzo esteso di tale metodica di valutazione è però reso difficile dal fatto che si tratta di una metodica sperimentale per la quale sono necessarie significative competenze tecniche e risorse non reperibili in maniera omogenea in tutto il territorio.

Per tale motivo, nel corso degli anni, la valutazione della disfagia è stata effettuata, in maniera sempre più frequente, attraverso l'utilizzo di questionari compilati dal paziente, che permettono un inquadramento del problema in maniera facile, affidabile e non invasiva, permettendo comunque di raccogliere le informazioni indispensabili per l'inquadramento clinico, la stratificazione del rischio e la pianificazione dell'intervento.

Nell'ambito della valutazione dei pazienti affetti da SM è stato sviluppato, in tal senso, il questionario DYMUS, costruito e validato nella sua versione iniziale in lingua italiana ed ora

validato ed utilizzato per numerose popolazioni linguistiche. Il questionario rappresenta uno strumento di *Patient-Reported Outcome* (PRO) ed è, per definizione, basato sulle risposte del paziente stesso. I PROs vengono considerati sempre più importanti per la valutazione di diversi aspetti clinici riguardanti le persone affette da SM, in quanto permettono di indagare gli aspetti soggettivi. I questionari sviluppati per singola patologia rivestono particolare interesse in quanto le domande incluse riguardano aspetti peculiari collegati al processo patologico e alle sue manifestazioni cliniche. I risultati del questionario DYMUS permettono un inquadramento precoce del sintomo disfagia, indirizzando poi successivamente il clinico in merito al percorso successivo, che può comprendere anche l'esecuzione delle procedure diagnostiche sopra menzionate.

Il trattamento della disfagia può essere effettuato attraverso approcci differenti. Nella disfagia di grado lieve, il trattamento del disturbo è focalizzato sull'educazione del paziente in merito a determinate strategie. L'attenzione al posizionamento del capo e del collo durante il pasto può ridurre in maniera significativa il rischio di penetrazione del cibo nella laringe; per lo stesso motivo, il paziente viene istruito a rendere il bolo il più possibile omogeneo prima dell'avvio della deglutizione, attraverso una masticazione corretta e prolungata. In una seconda fase, caratterizzata da disfagia moderata, assume particolare importanza la figura del logopedista, che aiuta il paziente attraverso un trattamento riabilitativo basato su stimoli sensoriali tattili e termici. In tale contesto, sono utili strategie di corretto

utilizzo dell'apnea, del respiro diaframmatico e tosse volontaria.

Una recente revisione sistematica ha focalizzato l'attenzione sull'approccio strumentale, basato su protocolli differenti di elettrostimolazione e sull'utilizzo di tossina botulinica (Alali *et al.*, 2016).

In linea generale, è da sottolineare il fatto che gli studi relativi a tali tipi di approccio sono di difficile realizzazione e i risultati sono, conseguentemente, non definitivi.

Per entrambe le metodiche è comunque nota l'efficacia nel trattamento di diversi tipi di problematica neuromuscolare, se la procedura viene eseguita in maniera corretta. Nell'ambito delle persone con SM, i dati sperimentali suggeriscono un possibile impatto positivo dei trattamenti nel miglioramento della *performance* nella deglutizione, ma è necessario

progettare studi più rigorosi per avere evidenze conclusive. Particolare attenzione deve essere posta inoltre, per quanto concerne l'applicazione di tali metodiche, all'eventuale rapporto beneficio-rischio, in particolare in relazione all'utilizzo della tossina botulinica, trattamento che può comportare effetti indesiderati anche significativi, se il protocollo di utilizzo non si rivela perfettamente adeguato.

La presenza di disfagia è una significativa componente del quadro clinico, come prevedibile, anche in pazienti affetti da NMOSD (*Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder*) e da encefalomielite con positività per anticorpi anti-MOG, in relazione al fatto che in entrambe queste patologie è presente un frequente, e talvolta esteso, coinvolgimento del tronco encefalico.

In presenza di carico lesionale significativo in sede bulbare, la presenza di disfagia è decisamente più probabile rispetto ai pazienti in cui tale distretto non è compromesso.

In conclusione, le difficoltà nella deglutizione rappresentano una componente significativa del quadro clinico nella persona affetta da SM, soprattutto nelle fasi intermedie ed avanzate del decorso. La valutazione del paziente si basa, almeno in fase iniziale, su metodiche non invasive e facilmente applicabili in un contesto ambulatoriale. Dal punto di vista terapeutico, sono stati recentemente proposti interessanti approcci strumentali, per i quali è indispensabile pianificare studi clinici ampi e correttamente disegnati, per ottenere informazioni conclusive in merito all'efficacia e all'analisi costo/beneficio dell'intervento ■

Lettere consigliate

1. Alali D, Ballard K, Bogaardt H. Treatment effects for dysphagia in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *Dysphagia*. 2016;31(5):610-8.
2. Alali D, Ballard K, Vucic S, Bogaardt H. Dysphagia in Multiple Sclerosis: Evaluation and Validation of the DYMUS Questionnaire. *Dysphagia*. 2018;33(3):273-281.
3. Alfonsi E, Bergamaschi R, Cosentino G, et al. Electrophysiological patterns of oropharyngeal swallowing in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 2013;124(8):1638-45.
4. Alfonsi E, Restivo DA, Cosentino G, et al. Botulinum Toxin Is Effective in the Management of Neurogenic Dysphagia. Clinical-Electrophysiological Findings and Tips on Safety in Different Neurological Disorders. *Front Pharmacol*. 2017;8:80.
5. Bergamaschi R, Crivelli P, Rezzani C, et al. The DYMUS questionnaire for the assessment of dysphagia in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008;269(1-2):49-53.
6. Calcagno P, Ruoppolo G, Grasso MG, et al. Dysphagia in multiple sclerosis - prevalence and prognostic factors. *Acta Neurol Scand*. 2002;105(1):40-3.
7. Clarke G, Fistein E, Holland A, et al. Planning for an uncertain future in progressive neurological disease: a qualitative study of patient and family decision-making with a focus on eating and drinking. *BMC Neurol*. 2018;18(1):115.
8. Giusti A, Giambuzzi M. Management of dysphagia in patients affected by multiple sclerosis: state of the art. *Neurol Sci*. 2008;29 Suppl 4:S364-6.
9. Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, Asgari N, et al; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: Brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):281.
10. Pender MP, Ferguson SM. Dysarthria and dysphagia due to the opercular syndrome in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(6):817-9.
11. Restivo DA, Casabona A, Centonze D, et al. Pharyngeal electrical stimulation for dysphagia associated with multiple sclerosis: a pilot study. *Brain Stimul*. 2013;6(3):418-23.
12. Restivo DA, Marchese-Ragona R, Patti F, et al. Botulinum toxin improves dysphagia associated with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011;18(3):486-90.
13. Solaro C, Rezzani C, Trabucco E, et al. Prevalence of patient-reported dysphagia in multiple sclerosis patients: an Italian multicenter study (using the DYMUS questionnaire). *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):94-7.
14. Tassorelli C, Bergamaschi R, Buscone S. Dysphagia in multiple sclerosis: from pathogenesis to diagnosis. *Neurol Sci*. 2008;29 Suppl 4:S360-3.
15. Wang Y, Zhang L, Zhang B, et al. Comparative clinical characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorders with and without medulla oblongata lesions. *J Neurol*. 2014;261(5):954-62.

Una neurite atipica: case report

Sara Montepietra

Centro Sclerosi Multipla di Reggio Emilia

Spunto di riflessione per la stesura di questo articolo è stato il caso di una giovane donna di 32 anni giunta alla nostra attenzione nel luglio scorso per sospetto di neurite ottica; la paziente presentava da una settimana calo del *visus* in O dx e dolorabilità al movimento del globo oculare. Dopo due accessi in urgenza in PS, alla terza valutazione oculistica compariva deficit visivo inizialmente non rilevato, con VOD di 6/10, VOS 10/10; RAPD OD discromatopsia BOO CA presente ed in quiete bilateralmente, FOD papilla ottica lievemente iperemica, margini non perfettamente definiti nel nasale, macula nella norma, albero vascolare regolare, retina piana; a sinistra non si registrava nulla di rilevante.

La collega oculista la inviava in Neurologia nel sospetto di neurite ottica. La paziente veniva sottoposta a TC encefalo in urgenza (nei limiti) e a studio liquorale con evidenza, all'esame chimico-fisico, di 89 proteine mg/dl, 51 mg/dl di glucosio, 10 mg/dl

lattato su liquor, 129 leucociti/ μ l, monociti 6/ μ l, 3 globuli rossi/ μ l.

I potenziali evocati visivi documentavano l'assenza di risposta riproducibile per entrambe le frequenze di stimolo a dx.

Veniva esclusa la presenza dei principali ceppi di virus neurotropi su liquor (HSV-1, HSV-2, VZV, HHV-6, CMV, EBV) ed effettuata RMN encefalo ed orbite con mdc con evidenza di ispessimento a livello del tratto endorbitario del nervo ottico di destra, lievemente ispessito rispetto al controlaterale e con netta alterazione del segnale STIR. Modesto *enhancement* sino al tratto foraminale, alla somministrazione del mezzo di contrasto. Non altre alterazioni a carico del parenchima.

La paziente era apiretica, negava recenti eventi vaccinici o influenzali, presentava un'obiettivo neurologica complessiva nella norma ad eccezione del deficit visivo in O dx. In anamnesi: artrite reumatoide dal 2011, in terapia con adalimumab dal 2012 al 2015, dal 2016 con certoli-

zumab. Nota tiroidite autoimmune senza terapia.

Nel sospetto di neurite ottica retrobulbare infiammatoria, veniva sottoposta a bolo steroideo (1g di metilprednisolone in 250 cc di fisiologica per 5 giorni) senza significativo beneficio.

Decidevamo, quindi, di proporre anche ciclo di plasmaferesi; la paziente iniziava a riferire miglioramento con riacquisto della visione dei colori già dal giorno prima dell'inizio della plasmaferesi stessa. Completavamo con studio neuroradiologico del midollo, negativo per eventuale presenza di lesioni infiammatorie, e ricerca di anticorpi anti-NMO e anti-MOG, anch'essi negativi.

Al controllo oculistico del 3 agosto 2018, in corso di terapia con plasmaferesi, a circa un mese dall'esordio, VOD: 9/10, VOS: 10/10, TOO 14 mmHg, BOD CA presente ed in quiete, lieve opacità SCP, BOS: CA presente ed in quiete; FOO: nei limiti; O sx corpi mobili vitreali; no

infiammazione in atto. Migliorato il CV in O dx, a sx nella norma. OCT RNFL: aumento spessore dx, nella norma O sx; OCT macula nella norma; ecografia bulbare: O dx allargamento cono d'ombra del NO rispetto ad O sx, negativo per *T sign*; FAG+ ICGA: OD tenue iperfluorescenza tardiva dell'emidisco nasale, non lesioni all'ICGA. OS nella norma. Eseguito test di Farnsworth.

Il collega oculista propendeva per neurite ottica ischemica e consigliava introduzione di acido acetilsalicylico 100mg 1/die.

La paziente non ha presentato in seguito recidive e ha presentato una completa *restitutio ad integrum*.

In corrispondenza con l'inizio della sintomatologia era stata consigliata sospensione del certolizumab nell'ipotesi di una componente iatrogena. Certolizumab pegol è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) espresso in *Escherichia Coli* e coniugato con polietilenglicole (PEG); in combinazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva, da moderata a grave, in pazienti adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs, *disease-modifying anti-rheumatic drugs*), incluso il metotrexato, sia risultata inadeguata.

L'utilizzo di antagonisti del TNF è stato associato con rari casi di nuova insorgenza o di esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di malattie demielinizzanti, tra cui la sclerosi multipla.

In pazienti con malattie demielinizzanti, sia preesistenti sia di recente insorgenza, come indicato in scheda tecnica, si devono considerare attentamente i benefici e i rischi

del trattamento con antagonisti del TNF. Rari casi di disturbi neurologici, inclusi disturbi convulsivi, neurite e neuropatia periferica, sono stati riportati in pazienti trattati con tali farmaci.

Il caso clinico descritto è stata l'occasione per riconsiderare le ipotesi diagnostiche differenziali di fronte ad un sospetto di neurite ottica, per poter meglio cogliere gli elementi di atipia rispetto alla classica neurite ottica. Usualmente, una neurite ottica demielinizzante classica ⁽¹⁾ è associata allo sviluppo di sclerosi multipla e tipicamente si associa ad un buon recupero, almeno alla sua prima manifestazione. I cardini delle manifestazioni cliniche della neurite ottica tipica sono stati definiti sulla base di *trials* appositamente condotti e su numerosi studi già da diverso tempo ⁽²⁾.

La forma idiopatica si verifica tipicamente in soggetti giovani in buona salute, con preponderanza per la razza caucasica (85% dei casi) e per il genere femminile (77%); il deficit visivo si sviluppa in modo subacuto nell'arco di una o due settimane e può esprimersi con un diverso grado di severità nell'occhio interessato. La discromatopsia (presente nell'88% dei casi) può essere sproporzionata rispetto all'acuità visiva; il test di desaturazione del colore rosso è il più sensibile indicatore di questa componente.

Altro sintomo cardine presente nel 92% dei casi è il dolore oculare o orbitario, acuito dai movimenti dell'occhio, associato ad un difetto relativo del riflesso pupillare afferente omolaterale (quando non presente sottende spesso coinvolgimento bilaterale, anche antecedente).

Il campo visivo presenta deficit nella maggior parte dei casi in fase acuta,

come da interessamento del nervo ottico o del chiasma. L'edema della testa del nervo ottico si riscontra in un terzo dei casi ed è tipicamente modesto in assenza di emorragie. La presa di contrasto del nervo ottico è il correlato neuroradiologico quasi sempre presente in caso di forma idiopatica demielinizzante. I potenziali evocati visivi (PEV) rappresentano un test estremamente utile nel confermare la presenza di alterazioni dei parametri di conduzione del nervo (latenza e ampiezza).

La prognosi di un primo episodio è di solito favorevole, con recupero spontaneo della visione entro 3 settimane; secondo alcuni Autori, la somministrazione del bolo steroideo non determinerebbe un miglioramento a lungo termine dell'acuità visiva. Nel caso si tratti di recidiva, invece, la prognosi è meno favorevole. Un'associazione solida tra primo episodio di neurite ottica tipica e sclerosi multipla, nota dal XIX Secolo, è stata dimostrata prospetticamente in un *trial* specifico (ONTT, *Optic Neuritis Treatment Trial*) che includeva una coorte di 457 soggetti, in cui una RMN negativa al momento del primo episodio di neurite correlava ad un rischio basso (16%) di sviluppare una forma definita di sclerosi multipla nei 5 anni successivi, che saliva al 25% nei 15 anni successivi (secondo i criteri diagnostici di allora), mentre la presenza alla RMN di una o più lesioni aumentava questo rischio a 5 anni fino al 42%, per essere stimato del 72% a 15 anni ^(3,4).

Emergevano quali predittori prognosticamente negativi per lo sviluppo di SM, il sesso maschile, l'assenza di dolore oculare, un grave deficit visivo, un severo gonfiore della testa del nervo ottico, la pre-

senza di emorragie peripapillari e di essudati retinici.

Nel caso la neurite ottica si manifesti con sintomi o segni che differiscano da questi, occorre riconsiderare eziologie meno frequenti. Ad esempio, caratteristiche atipiche includono la presentazione simultanea o rapidamente bilaterale, la presenza di emorragia a livello della testa del nervo ottico o peripapillari, l'assenza di dolore, la mancanza di risposta allo steroide.

Nel caso clinico riportato, la nostra paziente presentava significativa leucorrachia, ben superiore alle 50 cellule contemplate dai criteri diagnostici per malattia infiammatoria, e scarsa risposta allo steroide. Vero è che le manifestazioni cliniche possono comunque differenziarsi anche nelle forme idiopatiche ed elementi considerati cardine differire o mancare. Occorre ricordare alcuni elementi di diagnostica differenziale:

- **L'assenza del dolore oculare** dovrebbe far escludere la presenza di un processo non infiammatorio, quale una neuropatia ottica ischemica anteriore non-arteritica (NAION, *Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy*), più frequente nell'età adulta-avanzata e nei pazienti di genere maschile, spesso affetti da co-patologie con rischio vascolare (diabete, ipertensione, apnee nel sonno); l'utilizzo degli inibitori delle fosfodiesterasi è stato associato ad un rischio doppio di tale quadro. Un'altra condizione non associata a dolore, da considerare soprattutto nei pazienti senza recupero visivo, è la LHON (*Leber Hereditary Optic Neuropathy*), neuropatia ottica ereditaria di Leber su base mitocondriale, usualmente associata a deficit acuto/subacuto, più spesso

in giovani maschi, con possibile pseudoedema dello strato delle fibre nervose retiniche in fase acuta (con iperemia ed elevazione del disco ottico senza fuoriuscita all'angiogramma con fluoresceina). Altresì, patologie retiniche possono presentarsi senza dolore con perdita acuta della vista; tra queste segnaliamo la corioretinopatia centrale sierosa, che può presentarsi in soggetti giovani, con deficit centrale della vista, in assenza di dolore, spesso con distorsione delle immagini, diagnosticabile in ambiente oculistico con esame fondoscopico e angiogramma con fluoresceina. Da ricordare perché i corticosteroidi possono esacerbare questa condizione. Un'occlusione della vena centrale della retina può associarsi ad un edema importante del disco e ad emorragie del disco peripapillari. Possono comparire caratteristiche emorragie periferiche ma tardive. Attenzione, perché un edema del disco di altra causa può a sua volta determinare occlusione della vena centrale della retina e in questo caso l'eziologia è attentamente da ricercare.

- **La presentazione bilaterale** con o senza edema può essere altamente indicativa di neuromielite ottica ⁽⁵⁾, in cui il 20% dei casi si presenta con neurite ottica bilaterale; si tratta di una condizione autoimmune neurologica che interessa sia la sostanza grigia sia la sostanza bianca, prevalentemente a carico dei nervi ottici e del midollo (ma non solo), oggi associata alla presenza di anticorpi specifici anti-AQ4 (NMO-IgG test, considerato sensibile al 72-91% e specifico al 91-100%), che hanno consentito la definizione di uno spettro di malattie più ampio ad essi as-

sociate (NMO *spectrum disease*). In questi casi il deficit visivo è più severo e il grado di recupero inferiore. La pleiocitosi liquorale è di solito più frequente rispetto a casi di NOR idiopatica o associata a sclerosi multipla come pure la presenza delle bande oligoclonali è meno frequente (15-30% rispetto all'85% dei casi di SM). Sono tuttavia possibili casi di NMO non associati a positività degli anticorpi anti-NMO; pertanto i pazienti vanno sempre seguiti nel tempo e in caso di elementi suggestivi ritestati a distanza dallo steroide. Nel 20% dei pazienti NMO negativi, è stata riscontrata positività per anticorpi anti-MOG, la cui caratterizzazione fenotipica-clinica è tuttora oggetto di studio. Si tratterebbe di pazienti di sesso maschile, con presentazione bilaterale, decorso monofasico e miglior prognosi. Raramente, un gonfiore atipico e bilaterale della testa del nervo ottico, associato a perdita del *visus* subacuto e asimmetrica con scotoma centrale al campo visivo, può sottendere una manifestazione paraneoplastica associata ad altre manifestazioni neurologiche o isolata; in tal caso è stata descritta l'associazione con anticorpi anti-CRMP-5 (*Collapsing Response Mediator Protein-5*). Tale condizione è spesso associata a tumori polmonari e risente del trattamento della neoplasia, piuttosto che della somministrazione di steroidi. Diverse condizioni possono presentarsi bilateralmente (ma anche singolarmente): la sarcoidosi, quadri di neuropatia ottica infiammatoria cronica ricorrente, neuropatie ottiche vasculitiche quali quelle associate a LES, morbo di Sjögren, granulomatosi di Wege-

ner; spesso si associano ad altre manifestazioni cliniche, ma talora possono essere sintomo di esordio. Sono quadri complessi in cui neuropatie ottiche vasculitiche possono associarsi ad infiammazione quali uveiti anteriori o posteriori o retiniche. La presenza del dolore è variabile. Nel caso di neuriti rapidamente recidivanti (dipendenti dallo steroide) occorre escludere la presenza di sarcoidosi; la neurosarcoidosi infatti, che si presenta spesso con neuropatie craniche, può presentare interessamento del nervo ottico sino al 38% dei casi, spesso con uveite. Esistono dei *markers* sierologici, l'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e il lisozima, prodotto dai tipici granulomi associati a questa condizione, ma pur essendo specifici (90% e 95%, rispettivamente) la sensibilità non è assoluta (58% e 79%, rispettivamente); altresì nel 10% dei casi può essere riscontrata un'elevazione dei livelli di calcio che può portare a ipercalcemia e nefrolitiasi, oltre ai reperti TC e PET.

In assenza di altre eziologie infiammatorie o infettive, può essere considerata una diagnosi di neuropatia infiammatoria cronica ricorrente (CRION, *Chronic Relapsing Inflammatory Optic Neuropathy*); criteri di diagnosi ⁽⁶⁾ sono:

- storia di neurite ottica con almeno una ricaduta;
- evidenza obiettiva di perdita di funzione visiva;
- NMO-IgG sieronegatività;
- presa di contrasto dei nervi ottici acutamente interessati;
- risposta al trattamento immunosoppressivo e recidiva alla riduzione o sospensione del trattamento.

Il trattamento durante la fase acuta si basa sulla somministrazione di metilprednisolone ev (1mg/kg), seguito da un lento *tapering* dello steroide orale (prednisone 1mg/kg), per poi avvalersi di terapie di mantenimento come azatioprina, metotrexato, ciclofosfamide e micofenolato. Condizioni di progressiva e persistente perdita dell'acuità visiva, nonostante la somministrazione dello steroide, generalmente

sottendono un'altra eziologia, anche infiltrativa e tumorale, da escludere attentamente. Altre condizioni che non migliorano con la somministrazione dello steroide sono la sifilide (neuropatia ottica nella fase terziaria di malattia), la tubercolosi, la malattia di Lyme (in aree endemiche da *Borrelia burgdorferi*) caratterizzata da edema del disco ottico, e l'aspergillosi (dell'osso sfenoideo). Rara la neuroretinite associata alla "malattia da graffio di gatto" (*Bartonella henselae*). La collaborazione con il collega oculista e la valutazione del *fundus oculi* sono fondamentali e complementari alla valutazione del clinico; la presenza di pallore della testa del nervo ottico o di edema o di emorragie o di essudati o di segni tipici di vasculite aggiunge elementi alla diagnosi; ad esempio, nel caso clinico descritto, l'attenta rivalutazione fundoscopica ha messo in discussione il primo orientamento e proposto la diagnosi ischemica non arteriale. Certamente sarà necessario un *follow-up* prolungato tenendo in considerazione quanto esposto ■

Bibliografia

1. Gaier ED, Boudreaux K, Rizzo JF 3rd, et al. Atypical Optic Neuritis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(12):76.
2. Perkin, GD and Rose, FC. in: Optic Neuritis and Its Differential Diagnosis. ed 1. Oxford University Press, Oxford; 1979.
3. Optic Neuritis Study Group. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(12):1673-8.
4. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.* 2008;65(6):727-32.
5. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006;66(10):1485-9.
6. Kidd D, Burton B, Plant GT, Graham EM. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain.* 2003;126(Pt 2):276-84.

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Nguyen AL, et al.; MSBase Study Group

Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: a contemporary cohort study

Mult Scler Relat Disord. 2019 Jan 3;28:235-243.

Background	Exposure to disease-modifying therapy (DMT) during early pregnancy in women with relapsing-remitting MS (RRMS) may be increasing.
Objective	To retrospectively determine incidence of pregnancy, DMT exposure and pregnancy outcomes in women with RRMS.
Methods	We identified all women with RRMS aged 15-45 years in the MSBase Registry between 2005-2016. Annualised pregnancy incidence rates were calculated using Poisson regression models. DMT exposures and pregnancy outcomes were assessed.
Results	Of 9,098 women meeting inclusion criteria, 1,178 (13%) women recorded 1,521 pregnancies. The annualised incidence rate of pregnancy was 0.042 (95% CI 0.040, 0.045). A total of 635 (42%) reported pregnancies were conceived on DMT, increasing from 27% in 2006 to 62% in 2016. The median duration of DMT exposure during pregnancy was 30 days (IQR: 9, 50). There were a higher number of induced abortions on FDA pregnancy class C/D drugs compared with pregnancy class B and no DMT ($p = 0.010$); but no differences in spontaneous abortions, term or preterm births.
Conclusions	We report low pregnancy incidence rates, with increasing number of pregnancies conceived on DMT over the past 12-years. The median duration of DMT exposure in pregnancy was relatively short at one month.

Il Registro Internazionale *MSBase* (www.msbase.org) si conferma una fonte preziosa e inesauribile di dati. Un gruppo di studio dedicato ha focalizzato l'attenzione su aspetti sempre più importanti per le giovani coppie che convivono con la malattia: il desiderio di genitorialità e la pianificazione familiare.

L'analisi osservazionale è stata condotta sui *record*, inseriti nel Registro tra il 2005 e il 2016, di quasi 10.000 donne con SM recidivante-remittente (SM-RR), di età compresa tra 15 e 45 anni. In sintesi:

- a) l'incidenza di gravidanza resta bassa (13% in assoluto, 0.042 come tasso annualizzato);
- b) aumenta invece la percentuale di concepimenti in corso di DMT (terapia modificante il decorso della malattia): dal 27% del 2006 al 62% del 2016, con un'esposizione gravidica alla DMT in media di 30 giorni;
- c) si conferma che l'esposizione alla DMT, fatti salvi i farma-

ci in classe C/D secondo la specifica classificazione della *Food and Drug Administration* (FDA), non ha impatto sfavorevole sui principali *outcomes* gravidici-neonatali (aborto spontaneo, prematurità, ecc.).

Si tratta di dati interessanti - sia per l'ampiezza del campione analizzato, sia per l'inclusione nella valutazione di alcuni farmaci orali di recente introduzione che possono certamente contribuire a definire "linee guida" per la gestione più appropriata di donne con SM in gravidanza e, più in generale, per una pianificazione familiare responsabile, mirando a ridurre la percentuale ancora elevata di "rinuncia definitiva alla genitorialità" (*definitive childlessness*) nelle coppie alle prese con la malattia.

Oggi infatti, contrariamente al passato, l'opinione comune è che la SM non rende automaticamente la gravidanza a rischio e non dovrebbe essere considerata di principio una "controindicazione" al concepimento.

Lavorgna L, et al.

Factors interfering with parenthood decision-making in an Italian sample of people with multiple sclerosis: an exploratory online survey

J Neurol. 2019 Jan 16. doi: 10.1007/s00415-019-09193-4.[Epub ahead of print].

Background	Little is known about the influence of multiple sclerosis (MS) diagnosis on parenthood attitude in people with MS (pwMS).
Objective	To investigate the impact of diagnosis, clinical features and external disease-related influences on parenthood decision-making in Italian pwMS.
Methods	A web-based survey was posted on SMSocialNetwork.com to investigate clinical status, parenthood desire, influences on family planning, pregnancy outcomes, abortions and adoptions of pwMS.
Results	33/395 respondents never wanted to become parent because of MS ("anti-parenthood after diagnosis"). 362 declared to be in favor of parenthood. 51% pwMS having a child by the survey time had already received the MS diagnosis at first childbirth. The frequency of a second child in pwMS after diagnosis was 38% compared to 67% in people without yet MS diagnosis. 16% of pwMS were discouraged to become parent after diagnosis, mainly by medical personnel. In 71% of respondents, diagnosis did not delay the decision

to become parent and only 39% were counseled by treating physician to plan pregnancy. Patients' distribution according to the clinical phenotype (exclusively relapsing vs exclusively progressive) showed a higher proportion of progressive patients in the "anti-parenthood after diagnosis" subgroup.

Conclusions MS diagnosis impacted dramatically on the life project of 7% of pwMS that decided not to have children because of the disease and in pro-parenthood pwMS impacted especially on having the second child. Only a minority was counseled to plan pregnancy. A worse disease course driving to a progressive phenotype at survey time might have negatively impacted on parenthood desire.

Il Centro di Riferimento per la SM dell'Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" è da tempo impegnato sulle tematiche di genitorialità e pianificazione familiare nella SM.

Vale la pena citare, ad esempio, il progetto "Genitori si può, anche con la Sclerosi Multipla" (www.genitoriconsclerosi-multipla.it), che rende tra l'altro disponibile in Rete un'agile guida per rispondere a dubbi e preoccupazioni delle giovani coppie con SM che desiderano procreare.

Gli esperti del Centro campano hanno condotto un'interessante indagine online - proposta e realizzata su SMSocialnetwork (www.smsocialnetwork.com), il primo *social network* italiano sulla sclerosi multipla - mirata a precisare l'impatto della diagnosi di malattia, della sua espressione clinica e di eventuali interferenze esterne malattia-correlate sulla decisione di avere un figlio.

Al questionario hanno risposto oltre 400 donne. Emerge, prima di tutto, il drammatico impatto della diagnosi di SM sul progetto di vita: il 7% delle intervistate ha deciso di non avere figli dopo aver saputo di essere affetta dalla malattia.

L'elevata incidenza di *definitive childlessness* nelle donne con SM (20% circa) era stata peraltro evidenziata da un precedente studio multicentrico italiano (Ferraro D, *et al.* Neurol Sci. 2017 - www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28536948); le motivazioni addotte includevano:

- la paura di una disabilità futura (più raramente in atto);
- il timore che la malattia potesse essere geneticamente trasmessa al figlio;
- le preoccupazioni sulla necessità di interrompere il trattamento o sui suoi possibili effetti sul feto;
- l'atteggiamento dissuasivo del curante.

Anche nello studio di Lavorgna *et al.* ad oltre il 15% delle rispondenti è stato sconsigliato di procreare e molto spesso a farlo è stato proprio il medico. D'altra parte, a meno del 40% delle donne è stato offerto dallo specialista un *counseling* specifico sulla pianificazione della gravidanza e/o sulla necessità di evitare un concepimento accidentale/non desiderato.

In altri termini, si conferma la scarsa attenzione dei neurologi per tali importanti tematiche.

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

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

Compressa.
Comprese 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

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.

Tabella 1 Dose di MAVENCLAD per settimana di trattamento in base al peso del paziente per ogni anno di trattamento

Intervallo di peso	Dose in mg (numero di compresse da 10 mg) per settimana di trattamento	
kg	Settimana 1	Settimana 2
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 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.

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

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.

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 deglutite senza masticare. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti.

Poiché le compresse non sono rivestite, devono essere deglutite 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'ematokrito, dell'emoglobina o della conta piastrinica in confronto ai valori basali, benché abitualmente tali parametri rimangano 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).

I pazienti con conta linfocitaria inferiore a 500 cellule/mm³ devono essere attivamente 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 (1976 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 immunomodulanti 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, iperico).

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 dermatomero.

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>

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 una 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: L01BB04

Meccanismo d'azione

La cladribina è un analogo nucleosidico della deossadenosina. 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 profarmaco cladribina.

La successiva fosforilazione della cladribina alla forma trifosfato attiva, 2-clordeossadenosina 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 dei 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 ribonucleotide reductasi e compete con la deossadenosina 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 dei 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 fosforilato 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 $\leq 3\%$ 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 intracellulari 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 linfoido 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 clastogenica 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 embriotale se somministrata a topi in gravidanza e teratogena nel topo (anche dopo trattamento dei soli maschi) e nel coniglio. Gli effetti embriotali 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

Blister 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

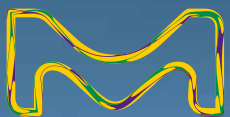
Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2017

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 C(nn) RNRL
6 compresse
Prezzo al pubblico vigente € 28.063,20



Numero Verde
800-44.44.22

Il Servizio è attivo dal lunedì al venerdì
dalle 08:00 alle 18:00
Esclusivamente per assistenza tecnica

Materiale destinato agli Operatori Sanitari - IT/NOINI/0318/0007 - 23/03/2018



Rebinfo 
Dal 2004 sempre con te

Servizi, informazioni utili e consigli pratici per **sostenere** il paziente
con Sclerosi Multipla. **Ogni giorno, con un click.**

MERCK

Efficacia

Clinica

sostenuta per almeno 4 anni

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

