

S m ILE

Sclerosi Multipla
Informazione Letteratura Evidenze

TRIMESTRALE DI
INFORMAZIONE SULLA
SCLEROSI MULTIPLA

ANNO 4
N. 3 - 2020

3

Gravidanza e sclerosi multipla: un aggiornamento sulle possibili strategie terapeutiche e il ruolo del neurologo dalla pianificazione di gravidanza al puerperio

Mirko Piola

66

La sessualità nella sclerosi multipla

Sara Baldini

70

Sclerosi multipla e infezione da virus di Epstein-Barr

Elena Tsantes

75

Il ruolo dei *deficit* cognitivi nell'attività lavorativa dei pazienti con sclerosi multipla

Flavia Mattioli

79

Recenti acquisizioni sulla riabilitazione dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla

Annalisa Lattuada

82

!RASSEGNA
BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione*

86



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

adveva

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

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

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

Al fianco del paziente e del centro SM.

Direzione, Redazione, Amministrazione

MEDIMAY COMMUNICATION S.r.l.

Via Giovanni Antonelli 47 - 00197 Roma

Tel. +39 06 21129605 - P.IVA 14476051009

info@medimay.it - www.medimay.it

Direttore Responsabile

Ferdinando MAGGIO

Board Editoriale

Pietro IAFFALDANO

Fabio MARCHIORETTO

Enrico MILLEFIORINI

Revisione Scientifica

Alessandro MATURO

Iscrizione al R.O.C.

N. 30782 8/01/2018

Registrazione Tribunale di Roma

N. 8/2018 25/01/2018

ISSN 2533-2546

Stampa

Industria Grafica Umbra S.r.l.

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

Finito di stampare nel mese di luglio 2020

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

Indice

Gravidanza e sclerosi multipla:
un aggiornamento sulle possibili strategie
terapeutiche e il ruolo del neurologo dalla
pianificazione di gravidanza al puerperio
Mirko Piola 66

La sessualità nella sclerosi multipla
Sara Baldini 70

Sclerosi multipla e infezione da virus
di Epstein-Barr
Elena Tsantes 75

Il ruolo dei deficit cognitivi nell'attività
lavorativa dei pazienti con sclerosi multipla
Flavia Mattioli 79

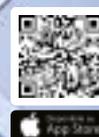
Recenti acquisizioni sulla riabilitazione dei
disturbi cognitivi nella sclerosi multipla
Annalisa Lattuada 82

RASSEGNA
BIBLIOGRAFICA *a cura della Redazione* 86

L'app per rimanere sempre aggiornato...



...sulla terapia della Sclerosi Multipla!



Download on the
App Store



GET IT ON
Google play

Gravidanza e sclerosi multipla: un aggiornamento sulle possibili strategie terapeutiche e il ruolo del neurologo dalla pianificazione di gravidanza al puerperio

Mirko Piola

U.O. di Neurologia ASST-Valleolona, Ospedale di Saronno (VA)

La Sclerosi Multipla (SM) è una malattia autoimmune del sistema nervoso centrale che nel 70% dei casi colpisce il sesso femminile ⁽¹⁾. Dalle statistiche conosciute, in nove casi su dieci, i sintomi di malattia esordiscono prima dei 50 anni e una donna su tre va incontro a gravidanza dopo la conferma della diagnosi ⁽²⁾.

Il crescente aumento del numero di pazienti in età fertile e delle terapie immunomodulanti (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) pone il problema riguardo alla migliore strategia terapeutica per ridurre l'attività di malattia nel periodo precedente il concepimento, durante la gravidanza e nel puerperio, minimizzando i possibili rischi per la madre e per il feto ⁽³⁾. Lo studio PRISMS è stato il primo studio prospettico a indagare il decorso di malattia nelle pazienti con sclerosi multipla in corso di gravidanza e per un anno durante il *post-partum*. La frequenza delle ricadute cliniche nelle pazienti sembrava ridursi nel corso della gravidanza, in particolare durante il terzo trimestre, in relazione

all'effetto anti-infiammatorio e neuroprotettivo degli estrogeni, mentre aumentava per tornare al *relapse-rate* pre-gravidanza nei tre mesi *post-partum* ^(4,5).

Durante un colloquio preliminare con le pazienti affette da sclerosi multipla è bene specificare che essere affette dalla malattia non influisce sulla possibilità di concepimento e di condurre la gravidanza a termine, così come non influisce sulla possibilità di malformazioni alla nascita, sulla necessità di ricorrere ad un parto cesareo, né sulla frequenza di aborto ⁽⁶⁾.

Le pazienti, inoltre, devono essere informate che la possibilità di trasmettere la patologia al figlio è pari al 2-2,5% contro lo 0,13% della popolazione generale, mentre sale a circa il 30% in caso di entrambi i genitori affetti ⁽⁶⁾.

La carenza di vitamina D risulta più frequente nei pazienti con SM e può avere un effetto negativo sulla fertilità; per tale motivo il dosaggio e l'eventuale integrazione vitaminica, secondo alcuni studi, potrebbero avere effetti benefici sul concepimento ⁽⁷⁾.

In assenza di linee guida chiare, la gestione della gravidanza per le pazienti affette da sclerosi multipla rimane un bisogno irrisolto ⁽⁸⁾; in particolare non esiste una chiara strategia terapeutica condivisa finalizzata a minimizzare il rischio di ricadute, bilanciando contemporaneamente il rischio del feto e della madre ⁽⁹⁾.

Le DMTs non sono generalmente raccomandate durante la gravidanza, a meno che il loro beneficio superi i potenziali rischi per il feto, e un adeguato periodo di *wash-out* terapeutico è raccomandato prima del concepimento per le pazienti in terapia ⁽¹⁰⁾. Dato che la terapia farmacologica dovrebbe essere limitata in corso di gravidanza, un adeguato controllo dei sintomi prima del concepimento deve essere un obiettivo sensibile nelle giovani donne con SM.

L'attività di malattia dovrebbe essere stabile nell'anno precedente il concepimento per ridurre il rischio delle ricadute *post-partum* ⁽¹¹⁾.

L'inizio precoce delle DMTs dopo la diagnosi di SM e l'aderenza terapeutica

tica sono fattori critici, considerando il fatto che maggiore è la frequenza di ricadute prima della gravidanza e maggiore il rischio di ricaduta nel *post-partum* ⁽¹²⁾. Alla luce di questo appare sconsigliabile un lungo periodo di *wash-out* farmacologico prima del concepimento ⁽¹³⁾.

Nelle pazienti di nuova diagnosi è consigliabile posticipare il concepimento

dopo un adeguato controllo clinico-radiologico della patologia con una DMT per un periodo variabile da 1 a 2 anni in relazione all'attività di malattia pre-trattamento ^(14,15) (Tab. I).

Per le pazienti in terapia con DMTs il periodo di *wash-out* dovrebbe essere il più breve possibile ⁽¹²⁾. In relazione all'effetto teratogeno dimostrato

negli studi sugli animali con fingolimod ⁽¹⁶⁾ e teriflunomide ⁽¹⁷⁾, il trattamento dovrebbe essere interrotto prima del concepimento con un periodo adeguato di sospensione variabile in funzione della farmacocinetica del farmaco (Tab. II).

In generale, per le DMTs a breve emivita, come dimetilfumarato (DMF), la cui emivita è di 1 ora ⁽¹⁸⁾, non è ri-

	ATTIVITÀ DI MALATTIA LIEVE/MODERATA (≤ 1 RICADUTE NELL'ANNO PRECEDENTE)	ATTIVITÀ DI MALATTIA ELEVATA (≥ 2 RICADUTE NELL'ANNO PRECEDENTE)
Naïve al trattamento	Ritardare la gravidanza fino al raggiungimento di 1 anno di stabilità	Ritardare la gravidanza fino a quando la malattia non è adeguatamente controllata (1-2 anni)
In trattamento	Interrompere il trattamento prima della gravidanza (ad eccezione di GA 20 e 40 mg/ml e IFNβ, DMF e natalizumab, che possono essere continuati se necessario)	Il trattamento con natalizumab durante la gravidanza, o alemtuzumab o cladribina prima della gravidanza può essere preso in considerazione dopo aver discusso delle potenziali implicazioni. Il concepimento deve essere ritardato da 6 (USA) a 12 (EU) mesi dopo l'ultima dose di ocrelizumab

Tabella I. Raccomandazioni sull'uso di DMTs in pazienti con SM in relazione all'attività di malattia (mod. da Ref. 12).

DMT	PERIODO DI WASH-OUT	AVVERTENZE SPECIALI
Alemtuzumab	4 mesi dopo l'ultimo ciclo di trattamento	Rischio di patologie tiroidee; le donne con ipotiroidismo devono essere trattate durante la gravidanza; rischio di morbo di Graves neonatale (passaggio transplacentare di anticorpi anti-tiroidei)
Cladribina (solo EU)	6 mesi dopo l'ultimo ciclo di trattamento	Sulla base dell'esperienza umana con altri inibitori del DNA, potrebbe causare malformazioni congenite durante la gravidanza
Dimetilfumarato	Non necessario	N/A
Fingolimod	6-8 settimane	Potenziale rischio di perdita del feto e malformazioni vascolari
Glatiramer acetato	Non necessario	N/A
Interferone beta	Non necessario	N/A
Natalizumab	Non necessario	Alterazioni ematologiche da lievi a moderate
Ocrelizumab	EU: 12 mesi USA: 6 mesi	Deplezione delle cellule B nei neonati
Teriflunomide	Utilizzare una procedura di eliminazione accelerata per ridurre le concentrazioni sieriche al di sotto di 0,02 mg/litro	Potenziali gravi difetti alla nascita

Tabella II. Periodo di wash-out farmacologico e possibili rischi delle DMTs in corso di gravidanza (mod. da Ref. 6).

chiesto un *wash-out* e il tentativo di concepimento può iniziare immediatamente dopo la sospensione del farmaco⁽¹⁹⁾; per le DMTs a maggiore emivita, come ocrelizumab e teriflunomide, indipendentemente dalla categoria di rischio di teratogenicità, appare sempre indicato un adeguato *wash-out*. Per le pazienti in trattamento con teriflunomide, stante la presenza di una procedura di eliminazione rapida efficace e la categoria a rischio, è consigliabile una rigorosa pianificazione per permettere alle pazienti di sospendere prima del concepimento e di essere sottoposte alla terapia di eliminazione del farmaco⁽¹⁷⁾.

Per l'utilizzo di natalizumab in gravidanza, non è specificato il periodo di *wash-out* e il suo utilizzo in gravidanza dovrebbe essere riservato alle pazienti con elevata attività di malattia dopo un'attenta valutazione del profilo rischio/beneficio⁽¹⁵⁾.

Come precauzione, alla luce del riscontro di anomalie ematologiche nel neonato (anemia e trombocitopenia), l'utilizzo di natalizumab nel terzo trimestre di gravidanza andrebbe riservato solo in casi selezionati⁽²⁰⁾. *Screening* ematologici di controllo andrebbero comunque precauzionalmente eseguiti in corso di gravidanza per le pazienti in terapia con natalizumab e dopo il parto per il neonato. L'utilizzo di uno schema terapeutico con dilazionamento della somministrazione ogni 6-8 settimane potrebbe essere considerato per evitare una riattivazione di malattia, riducendo al minimo l'esposizione al farmaco⁽²¹⁾. Come alternativa, in considerazione della sicurezza dimostrata in corso di gravidanza, potrebbe essere valutato uno *shift* terapeutico a glatiramer acetato (GA) e/o IFN β -1a⁽⁶⁾.

Le pazienti che ricevono DMTs con somministrazione pulsata, come cla-

dribina e alemtuzumab, dovrebbero evitare la gravidanza fino al completamento del periodo di *wash-out* dall'ultima somministrazione del farmaco. In particolare per le pazienti in terapia con cladribina, è consigliato un periodo di contraccezione per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione⁽²²⁾.

Nei pazienti in terapia con alemtuzumab basse concentrazioni di farmaco sono state dosate nel siero fino a 30 giorni dopo ogni ciclo di trattamento⁽²³⁾. L'ipotiroidismo, che è un evento avverso noto dei pazienti in terapia, potrebbe essere causa di mancato concepimento o di anomalie fetali; il dosaggio della funzionalità tiroidea è quindi richiesto prima dell'inizio del trattamento e ogni 3 mesi successivamente⁽²³⁾. È inoltre descritta la possibilità di una malattia di Graves dovuta al passaggio di anticorpi per via transplacentare⁽²³⁾. Per questa ragione, le donne in terapia con alemtuzumab dovrebbero evitare il concepimento per almeno 4 mesi dopo l'ultima somministrazione⁽²³⁾.

È richiesto un periodo di *wash-out* di 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di ocrelizumab negli Stati Uniti (periodo che si deve prolungare fino a un anno in Europa) in relazione al rischio di deplezione delle cellule B. In caso la terapia venga proseguita, il dosaggio delle cellule B andrebbe effettuato nei neonati e andrebbero evitati vaccini vivi o vivi attenuati fino alla ricostituzione di una normale popolazione linfocitaria⁽²⁴⁾.

I dati relativi a glatiramer acetato e IFN β -1a risultano rassicuranti e, secondo le ultime linee guida del 2018, possono essere proseguiti fino alla data del concepimento⁽¹⁵⁾. Considerato il buon profilo di sicurezza entrambi, ancora più recentemente, hanno ricevuto l'approvazione per l'eventuale

prosecuzione anche in corso di gravidanza e di allattamento.

In caso di ricadute in corso di gravidanza, è possibile somministrare terapia con alte dosi di metilprednisolone in relazione alla dimostrata efficacia sul quadro infiammatorio e al fatto che il farmaco viene inattivato e metabolizzato a livello placentare⁽²⁵⁾.

Gli studi effettuati sulle pazienti affette da SM in gravidanza hanno sottolineato che il tasso di ricadute nel corso del terzo trimestre di gravidanza risultava ridotto del 70% rispetto a quello dell'anno precedente il concepimento.

Tuttavia, il tasso di ricadute corretto per mese ha anche evidenziato un aumento dallo 0,99% nel terzo trimestre rispetto al 2,56% nelle 6 settimane del puerperio⁽¹⁴⁻²⁶⁾. Questi dati pongono in discussione il ruolo della gravidanza come fattore protettivo, essendo gravato da un aumentato rischio nella fase *post-partum*. È altresì dimostrato che il rischio di ricadute viene significativamente ridotto in caso di rapida reintroduzione delle DMTs nei primi 3 mesi dopo il parto⁽²⁷⁾ e che l'assunzione delle DMTs con buon controllo delle ricadute nei 2 anni precedenti la gravidanza risulti protettivo sulle ricadute *post-partum*⁽¹⁴⁾.

In generale, occorre sottolineare che la SM non determina un maggiore rischio di malformazioni neonatali, aborto spontaneo o ricorso a taglio cesareo rispetto alla popolazione generale⁽¹⁴⁾.

Relativamente all'allattamento, l'utilizzo di GA e IFN β -1a è considerato sicuro, mentre non esistono dati sufficienti relativamente alle altre DMTs, per cui l'allattamento non può essere consigliato in chi voglia riprendere precocemente le altre terapie immunomodulanti⁽²⁸⁾.

Infine, in caso di ricadute durante l'al-

lattamento, è possibile somministrare corticosteroidi ad alte dosi; tuttavia, essendoci un minimo passaggio dello steroide nel latte materno, appare consigliabile dilazionare l'allattamento di 2-4 ore rispetto al bolo per via

endovenosa ⁽²⁹⁾.

In conclusione è evidente che, dato che la prevalenza della SM è in continua crescita e interessa donne in età fertile, i neurologi rivestono un ruolo fondamentale nel *counseling* cir-

ca la pianificazione delle diverse fasi della gravidanza e nella gestione delle terapie, al fine di raggiungere una decisione consapevole che garantisca la massima sicurezza per la madre e il neonato ⁽³⁰⁾ ■

Bibliografia

- Sellner J, Kraus J, Awad A, et al. The increasing incidence and prevalence of female Multiple Sclerosis, a critical analysis of potential environmental factors. *Autoimmun Rev*. 2011;10(8):495-502.
- Mendibe Bilbao M, Boyero Durán S, Bárcena Llona J, Rodríguez-Antigüedad A. Multiple sclerosis: pregnancy and women's health issues. *Neurologia*. 2019;34(4):259-69.
- Voskuhl R, Momtazee C. Pregnancy: effect on Multiple Sclerosis, Treatment considerations, and Breastfeeding. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):974-84.
- 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.
- Pozzilli C, Pugliatti M; ParadigMS Group. An overview of pregnancy-related issues in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22 Suppl 2:34-9.
- Coyle PK. Management of women with multiple sclerosis through pregnancy and after childbirth. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;9(3):198-210.
- Duan S, Lv Z, Fan X, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review of meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2014;570:108-13.
- Borisov N, Paul F, Ohlraun S, et al. Pregnancy in Multiple Sclerosis: a questionnaire study. *PLoS One*. 2014;9(6):e99106.
- Vukusic S, Marignier R. Multiple Sclerosis and Pregnancy in the "treatment era". *Nat Rev Neurol*. 2015;11(5):280-9.
- Houtchens MK, Zapata LB, Curtis KM, Whiteman MK. Contraception for women with multiple sclerosis: guidance for healthcare providers. *Mult Scler*. 2017;23(6):757-64.
- Wesselink AK, Rothman KJ, Hatch EE, et al. Age and fecundability in a North American preconception cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(6):667.e1-667.e8.
- Alroughani R, Alwayesh MS, Ahmed SF, et al. Relapse occurrence in women with multiple sclerosis during pregnancy in the new treatment era. *Neurology*. 2018;90(10):e840-e846.
- Bove R, Alwan S, Friedman JM, et al. Management of multiple sclerosis during pregnancy and the reproductive years: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2014;124(6):1157-68.
- Hughes 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.
- Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline of the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96-120.
- Novartis Pharmaceuticals Corp., 2018. Gylenia (fingolimod)[package insert]. Accessed 13 July 2018.
- Genzyme Corp., 2016. Aubagio (teriflunomide)[package insert]. Accessed 13 July 2018.
- Biogen, 2018. Tecfidera (dimethyl fumarate)[package insert]. Accessed 13 July 2018.
- Biogen, 2018. Tysabri (natalizumab)[package insert]. Accessed 13 July 2018.
- Haghikia A, Langer-Gould A, Rellensmann G, et al. Natalizumab use during the third trimester of pregnancy. *JAMA Neurol*. 2014;71(7):891-5.
- Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.
- Merck Serono Europe Ltd., 2018. Mavenclad (cladribine) (summary of product characteristics).
- Genzyme Corp., 2017. Lemtrada (alemtuzumab)[package insert]. Accessed 13 July 2018.
- Genetech Inc., 2018. Ocrevus (ocrelizumab)[package insert]. Accessed 30 November 2018.
- Brookings W, Lee M. Management of multiple sclerosis during pregnancy. *Progress Neurol Psychiatry*. 2009; 13:9-11.
- Houtchens MK, Edwards NC, Phillips AL. Relapses and disease modifying drug treatment in pregnancy and live birth in US women with MS. *Neurology*. 2018;91(17):e1570-e1578.
- Portaccio E, Ghezzi A, Hakiki B, et al; MS Study Group of the Italian Neurological Society. Postpartum relapses increase the risk of disability progression in multiple sclerosis: the role of disease modifying drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(8):845-50.
- Airas L, Kaaja R. Pregnancy and multiple sclerosis. *Obstet Med*. 2012;5(3):94-7.
- Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(9):1205-11.
- Rasmussen PV, Magyari M, Moberg JY, et al. Patient awareness about family planning represents a major knowledge gap in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:129-34.

La sessualità nella sclerosi multipla

Sara Baldini

SC Clinica Neurologica, Ospedale di Cattinara, Trieste

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una delle malattie progressive neurologiche più comuni nella popolazione giovane. I pazienti con SM non risentono solo delle conseguenze di attacchi acuti e del suo progredire, ma anche di sintomi residui associati a lesioni in aree diverse del cervello e del midollo spinale. Tra questi, le disfunzioni sessuali (DS) sono una delle manifestazioni più negative della malattia che mina in maniera considerevole la qualità della vita, specialmente per le persone più giovani.

L'eziologia delle DS nella SM è una materia ancora molto dibattuta a livello scientifico; si ipotizza che la crescente disabilità fisica, insieme a fattori psicologici e ad alcuni effetti collaterali di certi farmaci, possano aumentare l'incidenza.

Nell'ultima decade, questa sintomatologia ha ricevuto un'adeguata attenzione clinica; tuttavia, rimane molto sottostimata e quindi raramente trattata. La sua diffusione nelle pazienti femmine varia dal 40% all'80% e nei

pazienti maschi dal 50% al 90%. Inoltre, il tasso delle DS nelle persone con SM è significativamente più alto rispetto all'intera popolazione.

Uno dei primi lavori in merito alle DS nell'ambito della SM dimostrava come i pazienti maschi riferissero con una probabilità significativamente più alta di avere un calo della libido, disfunzione erettile e problemi eiaculatori rispetto a quanto riferito da pazienti con malattie croniche differenti o rispetto ai volontari sani. Le pazienti femmine, invece, denunciavano con una maggiore frequenza una sensibilità vaginale modificata e un'anorgasmia rispetto al gruppo di controllo ⁽¹⁾.

Classificazione delle disfunzioni sessuali nelle persone con SM

Il quadro delle DS nelle persone con SM è rappresentato da tre condizioni generali: primaria, secondaria e terziaria ⁽²⁾. Nelle DS primarie ci si riferisce a quelle condizioni cliniche caratterizzate da un danno a carico dei circuiti nervosi responsabili della li-

bido (eccitazione), della reazione agli stimoli sessuali (secrezione, congestione vascolare ed erezione) e dell'orgasmo. Numerosi studi hanno cercato di individuare i fattori organici delle DS separandoli principalmente da quelli di origine psicologica, andando a studiare ad esempio la gravità e la localizzazione delle lesioni associate alla malattia attraverso la risonanza magnetica (RM).

Altri studi, invece, si sono concentrati sui potenziali somato-sensoriali evocati del nervo pudendo o del nervo dorsale del clitoride e altri ancora hanno investigato la possibilità di una correlazione tra disturbi vescicali e intestinali con quelli sessuali riportati dai pazienti con SM. Nonostante queste ricerche abbiano evidenziato interessanti risultati, come ad esempio lesioni demielinizzate a livello del ponte sembrano essere associate a disfunzioni orgasmiche ^(3,4), sfortunatamente resta difficile fare chiarezza soprattutto perché gli studi longitudinali sono ancora molto limitati.

Nelle DS secondarie, le difficoltà ses-

suali sono associate a sintomi tipici della SM quali la spasticità, i tremori, la fatica, la debolezza, i disturbi vescicali e/o intestinali e gli effetti collaterali legati ad alcune cure farmacologiche. La spasticità è un sintomo riferito frequentemente dai pazienti con SM e può determinare una resistenza ai movimenti volontari (spasticità tonica) provocando, ad esempio, forti e dolorosi spasmi ai muscoli adduttori durante un rapporto sessuale, sensazione che rende poi riluttanti i pazienti nell'iniziare ancora l'attività sessuale. Vari studi hanno evidenziato anche una correlazione tra i disturbi sessuali e le disfunzioni vescicali e recentemente è stata riportata una relazione tra un'alterata funzionalità del muscolo detrusore della vescica e le DS (5). La fatica, quando non è determinata da cause secondarie (depressione, insonnia, apnee notturne, anemia, ipotiroidismo, carenze vitaminiche o aumento del consumo energetico per una spasticità medio-grave) diventa anch'essa un sintomo *target* per migliorare le DS così come il dolore neuropatico, che viene riferito dal 60-70% dei pazienti con SM. Nonostante la gestione

del sintomo principale possa migliorare notevolmente l'attività sessuale dei pazienti, talvolta sono le terapie farmacologiche utilizzate per il loro controllo che incidono negativamente sulla sessualità a causa dei loro effetti collaterali.

Infine, nelle DS terziarie sono considerate quelle forme determinate da fattori psicologici, emotivi, sociali e culturali. I pazienti con SM si trovano ad affrontare una malattia cronica, disabilitante che spesso porta a sviluppare una percezione negativa della propria persona nonché sbalzi d'umore, cambi nell'aspetto del proprio corpo, paura del rifiuto e difficoltà nella comunicazione (6). I disturbi cognitivi, che colpiscono il 45-65% dei pazienti con SM (7), possono ulteriormente determinare una compromissione dell'attività sessuale (8). La depressione resta il sintomo più comune e disabilitante nei pazienti con SM e la sua incidenza è stata stimata del 25-54% (9). La presa in carico del paziente con SM dovrebbe prevedere fin dalla diagnosi un supporto psicologico, che lo possa accompagnare nel progredire di questa malattia. La persona con SM si trova ad affrontare vari momenti critici, ad

esempio le ricadute, l'aumento di disabilità, lo *switch* terapeutico così come la comparsa delle DS. L'integrazione dello psicologo nell'*équipe* potenzierebbe, quindi, l'efficacia del processo di cura per il paziente con SM.

Valutazione delle disfunzioni sessuali nei pazienti con sclerosi multipla

L'approccio allo studio delle DS è passato da una visione categoriale, spesso semplicistica e superficiale, a una multifattoriale (Fig.1 A, B). Questa evidenza suggerisce l'importanza di adottare un orientamento integrativo che miri ad approfondire più che a classificare i vari fattori in gioco. La commissione internazionale sulla salute sessuale (*International Consultation on Sexual Medicine – ICSM*) ha recentemente revisionato un altissimo numero di rilevanti pubblicazioni sulla valutazione diagnostica delle DS, sia nelle donne sia negli uomini, portando ad un aggiornamento sui passaggi da compiere nel gestire questa problematica (10).

L'algoritmo di gestione prevede cinque passaggi; il primo risulta essere il

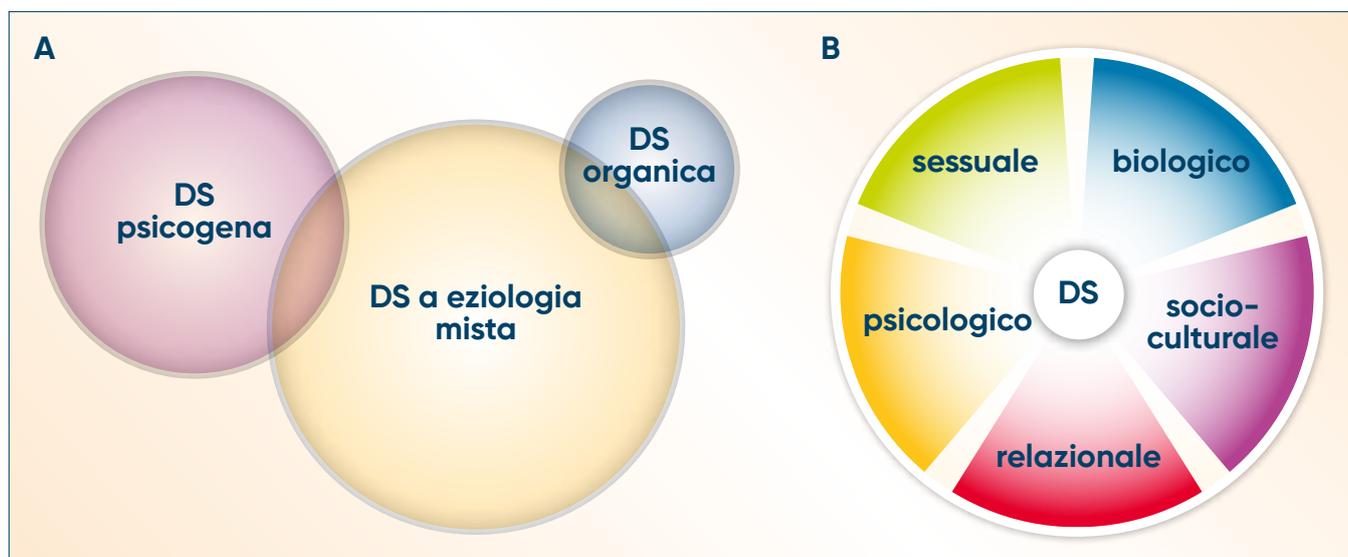


Figura 1. (A) Visione tradizionale e (B) visione integrata multifattoriale.

più critico e riguarda la storia, soprattutto sessuale, della persona (Fig.2). Sostanzialmente si mira a indentificare:

- i problemi sessuali;
- i possibili fattori bio-psicosociali concomitanti;
- le aspettative della persona che riferisce una disfunzione sessuale.

Seguono eventuali successivi esami specializzati (*step 2*), attività di informazione ed educazione riguardo alle DS (*step 3*) e si chiude il percorso valutando i possibili interventi terapeutici da mettere in atto (*step 4*) e

stabilendo un *follow-up* per valutare il benessere della persona (*step 5*).

Un altro aspetto importante da tenere in considerazione durante il processo diagnostico delle DS nelle persone con SM è l'impatto che queste possono avere sulla qualità di vita, nei suoi vari domini. Nonostante sia evidente che un'alterazione dell'attività sessuale porti a un forte stress, sono pochi gli studi che hanno investigato la relazione tra le DS e la qualità di vita.

Quello che è emerso è che negli uomini c'è una significativa correlazione negativa tra le DS e tutti i domini valutati con il test sulla qualità di vita per pazienti con SM (*Multiple Sclerosis*

Quality of Life, MSQoL-54), così come per le donne tranne che per la scala del dolore e, considerati insieme, tranne anche la scala del funzionamento cognitivo.

Nella tabella I è possibile trovare una lista dei *test* utilizzati a livello internazionale per valutare le funzioni sessuali e la loro qualità. Alcuni fra i più usati con le persone con SM sono: il questionario SM intimità e sessualità-19 (MSISQ-19), il questionario dell'indice internazionale per la funzione erettile (*International Index of Erectile Function*, IIEF), il questionario dell'indice di funzionalità sessuale femminile (*Female Sexual Function Index*, FSFI), la scala del disagio sessuale femminile (*Female Sexual Distress Scale*, FSDS) e recentemente il questionario SM femminile (*Multiple Sclerosis-Female*, SEA-MS-F).

La cura delle disfunzioni sessuali nei pazienti con sclerosi multipla: la necessità di un team multidisciplinare

Le DS sono caratterizzate da una molteplicità di fattori e differenti quadri clinici che possono anche sovrapporsi. La domanda a questo punto è: come possiamo curare le DS? Un approccio multidisciplinare è indispensabile per un adeguato intervento, coinvolgendo oltre al neurologo, altre figure professionali quali l'urologo, il ginecologo, lo psicologo e il fisioterapista.

Fin dall'inizio della diagnosi di SM bisognerebbe attivare un monitoraggio per la possibile insorgenza di DS che sappiamo avere una progressione temporale. Tuttavia, trovare un trattamento efficace per le DS nei pazienti con SM risulta tuttora piuttosto complesso e la loro gestione segue principalmente il quadro clinico che si delinea (primario, secondario o



Figura 2. Algoritmo revisionato dei cinque passaggi per la diagnosi e la gestione delle disfunzioni sessuali.

terziario). In alcuni pazienti con DS neurogena, come quelle determinate da un danno al midollo spinale (*Spinal Chord Injury*, SCI), l'erezione e l'eiaculazione possono essere raggiunte attraverso un comune vibratore applicato al glande oppure si possono attuare delle elettrostimolazioni, anche della zona rettale. A complemento, si possono usare dei farmaci che au-

mentano l'effetto di rigidità indotto dall'elettrostimolazione; il sildenafil citrato è un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) e induce l'erezione solo a seguito dello stimolo sessuale. Inibitori più recenti, il vardenafil e il tadalafil, permettono più erezioni spontanee e per un tempo maggiore ⁽¹¹⁾. Le iniezioni intracaver-

nativa, soprattutto se i farmaci orali sono poco tollerati.

Un altro aspetto da considerare è che la maggior parte dei pazienti con SM e difficoltà d'erezione neurogena sono giovani e quindi con un flusso sanguigno normale diretto ai corpi cavernosi. L'utilizzo di farmaci vasodilatatori, come l'alprostadil, possono determinare fino a un 95% di successo nel raggiungere un'adeguata erezione alla penetrazione ⁽¹²⁾. Altri approcci si sono focalizzati sulla muscolatura liscia del cavernoso e una cura promettente per trattare la disfunzione erettile prevede la stimolazione elettrica del plesso pelvico.

Nelle donne il trattamento richiede un approccio discreto in quanto dipende dalla sinergia di vari fattori, da quello vascolare a quello neurologico a quello ormonale e psicologico. Spesso gli squilibri ormonali (es. menopausa) possono determinare secchezza vaginale, bruciori e dispareunia e l'uso sistemico di ormoni (estrogeni) può essere una valida terapia per contrastare le DS. Sono stati osservati anche miglioramenti nella lubrificazione vaginale e nell'intensità del desiderio sessuale con trattamenti transdermici di testosterone. Tuttavia, l'uso di terapie ormonali per trattare le DS rimane controverso. L'uso dei PDE5 nelle donne non ha dato gli stessi risultati osservati negli uomini; infatti, non è emerso alcun miglioramento della secrezione vaginale, della sensibilità o dell'orgasmo rispetto al gruppo placebo. Per le pazienti con SM e ipoestesia vaginale la stimolazione vaginale può essere valida per aumentare la risposta periferica all'orgasmo ⁽¹³⁾. Si può iniziare con un semplice vibratore e, se l'effetto non è sufficiente, passare ad un'elettrostimolazione più intensa.

Possono verificarsi perdita di urine e incontinenza fecale durante l'attivi-

RACCOMANDAZIONI

Questionari sul funzionamento sessuale maschile e femminile

Female Sexual Function Index (FSFI)
Sexual Function Questionnaire (SFQ)
Female Sexual Distress Scale-Revised (FSDS-R)
Sexual Interest and Desire Inventory (SIDI)
International Index of Erectile Function (IIEF)
Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ)
Premature Ejaculation Profile (PEP)
Index of Premature Ejaculation (IPE)

Questionari sulla funzione sessuale per specifici gruppi di pazienti

PROMIS Sexual Function and Satisfaction (PROMIS SexFS)
UCLA Prostate Cancer Index (UCLA-PCI)
Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC)
Sexual Activity Questionnaire
Sexual Function-Vaginal Changes Questionnaire (SVQ)
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30
Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire (MSISQ-19)
Multiple Sclerosis-Female (SEA-MS-F)
Pelvic Organ Prolapse Incontinence Sexual Questionnaire (PISQ) e PISQ-IR
Spinal Cord Injury-Secondary Conditions Scale (SCI-SCS)
Sexual Function Questionnaire-Medical Impact Scale (SFQ-MIS)
 (per la valutazione dell'impatto del parto sulla funzione sessuale)
Antipsychotics and Sexual Functioning Questionnaire (ASFQ)
Peyronie's Disease Questionnaire (PDQ)
Female Genital Self-Image Scale (FGSIS)
Penile Dysmorphic Disorder Scale

Esiti del trattamento e questionari sulla qualità della vita sessuale

Erectile Dysfunction Inventory for Treatment and Satisfaction (EDITS)
Treatment Satisfaction Scale (TSS)
Psychological and Interpersonal Relationship Scale (PAIRS)
Self-Esteem and Relationship Scale (SEAR)
Sexual Quality of Life-Female (SQOL-F)
Sexual Quality of Life-Male (SQOL-M)

Tabella 1. Raccomandazioni sull'uso di DMTs in pazienti con SM in relazione all'attività di malattia.

tà sessuale, causando situazioni molto imbarazzanti che portano a evitare ogni forma d'intimità. Una strategia volta a gestire queste problematiche può favorire l'attività sessuale, così come la gestione di stipsi provocata da disfunzioni neurogene intestinali può migliorare il dolore pelvico e la dispareunia, permettendo di non rinunciare a una vita sessuale soddisfacente. Per quanto riguarda le DS secondarie, i trattamenti sono calibrati in base ai sintomi. Per la fatica si possono attivare sia trattamenti farmacologici con pochi effetti collaterali, sia un *management* fondato sul *counseling* e sull'educazione alle tecniche di conservazione dell'energia⁽¹⁴⁾. Ad esempio, se il paziente riferisce che al mattino ha un discreto livello di energie, può pensare di pianificare la sua attività sessuale in quella fascia oraria. Nel paziente in cui la spasticità è un sintomo importante si può integrare una terapia farmacologica, assunta

in maniera strategica, con esercizi di *stretching* e massaggio così come l'utilizzo di posizioni più confortevoli e l'uso eventualmente di cuscini. Nei casi di disfunzione vescicale, si raccomanda di svuotare la vescica prima di iniziare un'attività sessuale, specialmente per quei pazienti che si avvalgono del cateterismo intermittente⁽¹⁵⁾. Infine, nelle DS terziarie, il trattamento dei disturbi dell'umore risulta essere il più cruciale. Nell'affrontare quest'ambito, è importante fare un'attenta valutazione del rischio-beneficio attivando una terapia, ad esempio, antidepressiva. Spesso gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI) portano ad un peggioramento della funzione sessuale con eiaculazione ritardata, assenza o ritardo nell'orgasmo e riduzione del desiderio sessuale. Per questo tipo di DS diventa quindi cruciale attivare un percorso psicoterapeutico che possa, ove possibile, diventare una valida alternati-

va al trattamento farmacologico. Nel caso in cui non si possa fare a meno di uno stabilizzatore dell'umore, bisogna preferire quelli che hanno ridotti effetti collaterali a livello della funzionalità sessuale.

Conclusioni

La sessualità rimane un argomento molto delicato, intimo, nella maggior parte delle culture. Le persone inducono nel parlare dei propri problemi sessuali e d'intimità. Vari studi hanno evidenziato che la percentuale di uomini e donne che trovano il coraggio di parlarne con il proprio medico o con un amico è decisamente bassa. Questo innesca un circolo vizioso dove le DS portano ad una progressiva riduzione della qualità di vita, peraltro già scossa dal progredire della SM. Diventa imperativo recuperare ogni grado di libertà per poter mantenere, in ogni aspetto della vita, un adeguato livello di piacere di vivere ■

Bibliografia

- Zorzon M, Zivadinov R, Bosco A, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a case-control study. I. Frequency and comparison of groups. *Mult Scler*. 1999;5(6):418-27.
- Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, McDermott M. Multiple sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications. *Arch Neurol*. 1995;52(9):862-8.
- Zivadinov R, Zorzon R, Locatelli L, et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a MRI, neurophysiological and urodynamic study. *J Neurol Sci*. 2003;210(1-2):73-6.
- Janardhan V, Bakshi R. Quality of life and its relationship to brain lesion and atrophy on magnetic resonance images in 60 patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2000;57(10):1485-91.
- Fragalà E, Privitera S, Giardina R, et al. Determinants of sexual impairment in multiple sclerosis in male and female patients with lower urinary tract dysfunction: results from an Italian cross-sectional study. *J Sex Med*. 2014;11(10):2406-13.
- Rubin R. Communication about sexual problems in male patients with multiple sclerosis. *Nurs Stand*. 2005;19(24):33-7.
- Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41(5):685-91.
- Sanfilippo MP, Benedict RH, Weinstein-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(5):685-92.
- Feinstein A. Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*. 2011;17(11):1276-81.
- Hatzichristou D, Kirana PS, Banner L, et al. Diagnosing sexual dysfunction in men and women: sexual history taking and the role of symptom scales and questionnaires. *J Sex Med*. 2016;13(8):1166-82.
- Orasanu B, Frasure H, Wyman A, Mahajan ST. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2(2):117-23.
- Calabrò RS, De Luca R, Conti-Nibali V, et al. Sexual dysfunction in male patients with multiple sclerosis: a need for counseling! *Int J Neurosci*. 2014;124(8):547-57.
- Lombardi G, Nelli F, Celso M, et al. Treating erectile dysfunction and central neurological diseases with oral phosphodiesterase type 5 inhibitors. Review of the literature. *J Sex Med*. 2012;9(4):970-85.
- Delaney KE, Donovan J. Multiple sclerosis and sexual dysfunction: A need for further education and interdisciplinary care. *NeuroRehabilitation*. 2017;41(2):317-29.
- Proietti S, Giannantoni A, Sahai A, et al. Overactive bladder and sexual function: a nightmare couple. *BJU Int*. 2012;110(7):921-4.

Sclerosi multipla e infezione da virus di Epstein-Barr

Elena Tsantes

Centro Sclerosi Multipla, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria demielinizzante cronica del sistema nervoso centrale, a patogenesi autoimmune e ad eziologia ancora non pienamente chiarita. Nonostante gli enormi progressi compiuti in termini di conoscenze epidemiologiche e immunologiche, indagini diagnostiche e sviluppo di farmaci sempre più efficaci, gli eventi iniziali che stanno alla base della patologia rimangono tuttora controversi. Una delle ipotesi eziologiche più accreditate riguarda una complessa interazione tra fattori di predisposizione genetica e alcuni fattori ambientali, tra cui, in particolare, i più studiati sono rappresentati da: fumo di sigaretta, bassi livelli di vitamina D, obesità e infezione da virus di Epstein-Barr (EBV).

Secondo una *review* di Olsson *et al.* del 2017⁽¹⁾, l'infezione da EBV si configura come il più rilevante fattore di rischio ambientale per lo sviluppo della SM, tra tutti quelli studiati.

Biologia dell'infezione da EBV

L'EBV (Fig.1) è un virus a distribuzione ubiquitaria, trasmesso attraverso la saliva e ad elevata diffusione nella popolazione generale (oltre il 90% degli individui adulti presenta gli anticorpi contro il virus, a testimonianza di un pregresso contatto con EBV).

L'infezione primaria, che decorre in maniera spesso asintomatica quando contratta in età infantile, trova invece nella mononucleosi infettiva (sindrome clinica caratterizzata da febbre, astenia, faringodinia e linfadenopatie) la più frequente manifestazione, quando acquisita in epoca adolescenziale. Independentemente dal quadro

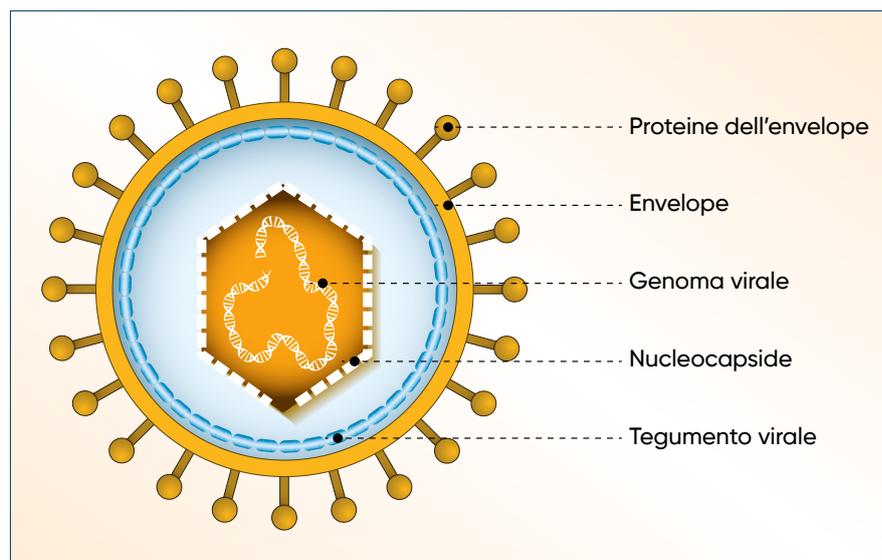


Figura 1. Modello strutturale di EBV. La struttura virale di EBV è illustrata secondo un modello bidimensionale. Le (glico)proteine dell'envelope virale sono incorporate sulla superficie esterna dell'envelope. All'interno dell'envelope, la matrice prende il nome di tegumento. Il genoma virale è costituito da DNA a doppia catena, incluso all'interno del nucleocapside.

clinico iniziale, il virus è in grado di permanere in forma latente all'interno dei linfociti B memoria e possiede la peculiare capacità di incrementare la sopravvivenza delle cellule infettate e di inibire in esse l'espressione di antigeni virali, in modo da sfuggire, così, alla sorveglianza immunitaria. Proprio grazie a queste sue peculiarità, l'EBV appare coinvolto in una serie di patologie, sia autoimmuni (SM, ma anche artrite reumatoide, sindrome di Sjögren e lupus eritematoso sistemico - LES), sia neoplastiche (linfomi, carcinomi).

EBV e sclerosi multipla

Aspetti epidemiologici

I primi studi riguardanti i rapporti tra EBV e SM risalgono agli anni '70, a seguito della constatazione di elementi epidemiologici simili nelle due condizioni, tra cui il coinvolgimento più frequentemente di una popolazione giovane adulta e di individui con più alto livello socio-economico e l'esistenza di un gradiente di latitudine (entrambe le patologie colpiscono più spesso i Paesi dell'Europa centro-settentrionale e del Nord America e sono molto rare nel sud-est asiatico e nell'Africa sub-sahariana). Tuttavia, un contributo particolarmente significativo alla comprensione del legame esistente tra queste due patologie lo dobbiamo ad alcuni studi epidemiologici longitudinali, in particolare agli studi di Ascherio *et al.*, condotti sui sieri prelevati in maniera seriatà da oltre 3 milioni di militari statunitensi. Tali studi hanno dimostrato che l'infezione da EBV contratta in età infantile incrementa di circa 10 volte il rischio di SM rispetto ai soggetti sieronegativi e tale divario arriva fino ad oltre 20 volte, se l'infezione viene acquisita in età adolescenziale-adulta (manifestandosi sotto forma di mononucleosi

infettiva) ⁽²⁾. Si è inoltre osservato come, tra i soggetti inizialmente negativi alla ricerca degli anticorpi per EBV, tutti coloro che hanno sviluppato in seguito la SM, si sono poi sieronegati prima dell'esordio della malattia ⁽³⁾.

È importante sottolineare come il già raro riscontro di SM nei soggetti sieronegativi per EBV potrebbe essere legato alle tecniche di laboratorio utilizzate per la ricerca degli anticorpi stessi. Alcuni studi ^(4,5) indicano che, ricorrendo ad una combinazione di metodiche laboratoristiche innovative e ricercando anticorpi diretti contro diversi antigeni di EBV, la prevalenza di sieronegatività tra le persone affette da SM risulterebbe sostanzialmente azzerata. È importante, però, considerare che, mentre i segni di una pregressa infezione da EBV sono riscontrabili, come detto, in oltre il 90% della popolazione adulta, la SM interesserà solo una minoranza dei soggetti (la patologia interessa poco più di 2,2 milioni di persone nel mondo). Inoltre, mentre l'infezione primaria da EBV si manifesta solitamente nell'infanzia, l'esordio della SM si colloca più frequentemente nell'età giovanile adulta.

Questi due elementi suggeriscono che ulteriori fattori (sia genetici, che ambientali) siano necessari ai fini dell'insorgenza della patologia.

Aspetti patogenetici

Una delle ipotesi più accreditate riguarda una disregolazione del sistema immunitario indotta dal virus stesso, che sarebbe in grado, in soggetti geneticamente predisposti, di scatenare la SM, grazie anche ad un effetto additivo con altri fattori di rischio ambientale (obesità, bassi livelli di vitamina D e fumo di sigaretta tra i più rilevanti). Tale disregolazione sa-

rebbe responsabile, a livello periferico, di risposte immunitarie in grado di favorire la comparsa delle ricadute cliniche di malattia, e, a livello centrale, di quadri di infiammazione compartmentalizzata, che secondo studi recenti, sarebbero coinvolti in particolare nella patogenesi delle forme progressive di sclerosi multipla. Per quanto riguarda quest'ultimo aspetto, è opportuno ricordare che una delle scoperte più affascinanti degli ultimi anni nell'ambito della SM è rappresentata proprio dalla caratterizzazione di strutture simil-follicolari nelle meningi di pazienti con SM ⁽⁶⁾.

Tali strutture, una sorta di follicoli linfoidi ectopici, potrebbero costituire un *reservoir* di attivazione linfocitaria persistente e indipendente dall'innescio autoimmune iniziale. All'interno di tali aggregati, che sono stati correlati con una più severa patologia corticale e con una maggiore aggressività di malattia, sono stati evidenziati segni di infezione da EBV in una quota significativa dei linfociti B e delle plasmacellule presenti ⁽⁷⁾.

Una delle ipotesi è che tali follicoli deriverebbero da un'espansione incontrollata di cloni di cellule B infettate da EBV, anche in ragione della capacità unica che il virus ha di indurre un'infezione latente nei linfociti B, guidarne i processi di proliferazione e maturazione e riattivarsi in seguito. A questo proposito, ulteriori prove indirette a conferma dell'importanza di EBV nella patogenesi della malattia verrebbero anche dal recente riscontro del ruolo chiave dei linfociti B nella patogenesi della malattia (Fig.2) ⁽⁸⁾ e dai sorprendenti risultati di efficacia nella SM, ottenuti da alcuni farmaci di recente sviluppo (cladribina e anticorpi monoclonali anti-CD20), che sono in grado di ridurre significativamente le cellule B circolanti.

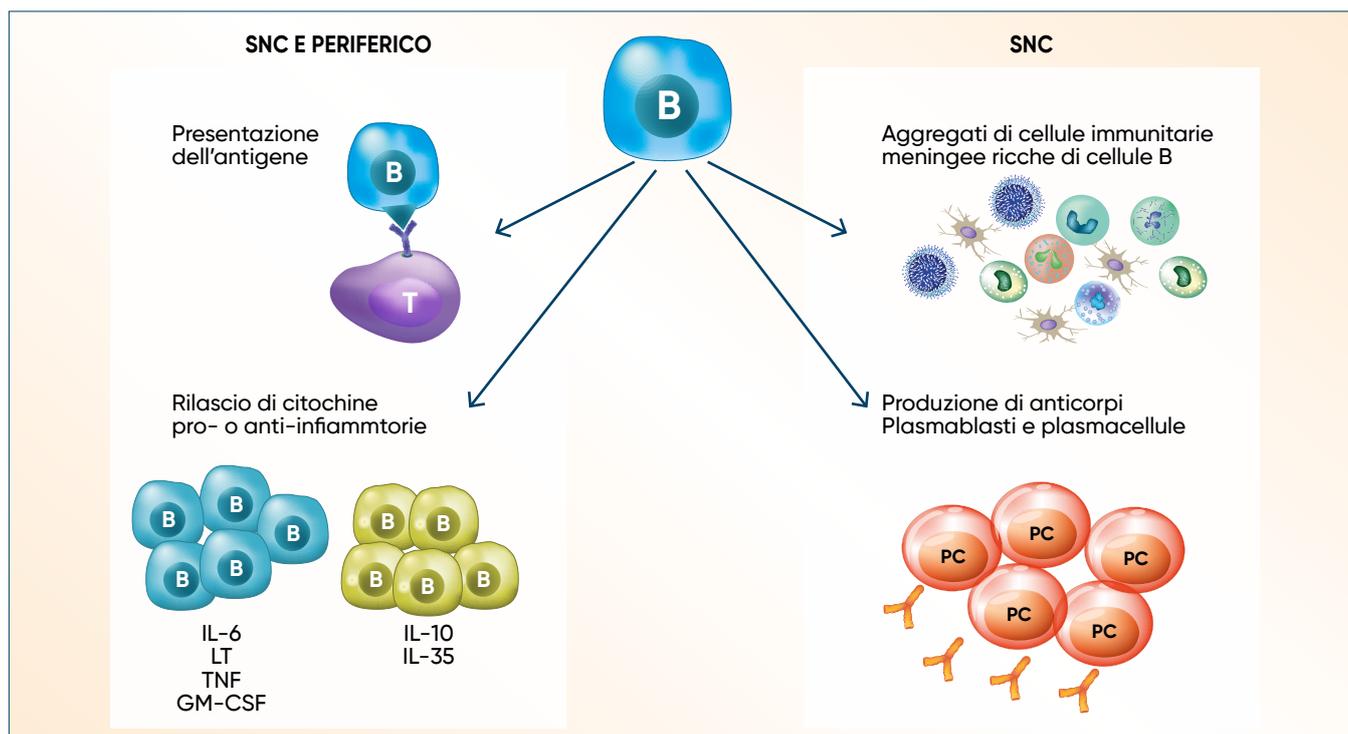


Figura 2. Funzioni delle cellule B potenzialmente rilevanti nella SM. Le cellule B possono svolgere un ruolo importante nella patogenesi della SM, come cellule presentanti l'antigene (cellule APC), in particolare nell'interazione tra linfociti B e T. Sono in grado, inoltre, di produrre vari tipi di citochine, ad azione sia pro-, sia anti-infiammatoria e nei pazienti con SM è stato descritto uno sbilanciamento di tale equilibrio, in favore di una maggiore produzione di citochine pro-infiammatorie. All'interno del sistema nervoso centrale l'azione delle cellule B può contribuire al quadro di infiammazione compartimentalizzata, connesso alla presenza di strutture simil-follicolari meninge. Infine, le cellule B possono differenziarsi in plasmacelle e plasmablasti, responsabili della produzione di autoanticorpi, i quali possono essere coinvolti nei meccanismi patogenetici dell'attacco agli oligodendrociti e ai neuroni.

Interazione tra EBV e altri fattori di rischio

Per quanto riguarda l'interazione tra EBV e altri fattori di rischio, alcuni studi, condotti in particolare nel nord Europa, hanno evidenziato un effetto additivo tra l'infezione da EBV e alcuni noti loci di suscettibilità genetica per la SM, di cui il più conosciuto e diffuso nella popolazione europea affetta è rappresentato da HLA-DRB1*1501. Stando ai risultati di uno studio caso-controllo svedese, condotto su oltre 2.000 persone, tale interazione sarebbe in grado di incrementare enormemente il rischio di sviluppare la patologia, rispetto alla somma dei rischi legati ai due fattori, considerati singolarmente⁽⁹⁾.

In sostanza, uno dei meccanismi con cui l'allele HLA-DRB1 influenzerebbe la suscettibilità allo sviluppo della

SM includerebbe la risposta del sistema immunitario all'infezione da EBV. Analoghi riscontri, con marcato incremento del rischio di SM, sono stati ottenuti studiando l'interazione tra obesità adolescenziale e anamnesi positiva per mononucleosi infettiva⁽¹⁰⁾. Più controverso e meritevole di ulteriori indagini risulta essere, invece, il rapporto tra anticorpi anti-EBV e livelli sierici di vitamina D, così come quello tra il virus e il fumo di sigaretta.

Aspetti controversi

Da quanto detto finora emerge, dunque, come l'infezione da EBV sia in grado di svolgere un ruolo di primaria importanza nello scatenamento della patologia. Molto più dibattuto e incerto appare invece il rapporto del virus stesso con l'attività clinico-radiologica di malattia^(11,12). I pochi studi disponi-

bili sono stati condotti su popolazioni di pazienti numericamente esigue e hanno fornito risultati contrastanti, sia per quanto riguarda la possibile riattivazione del virus parallelamente alle manifestazioni clinico-radiologiche dell'attività infiammatoria di malattia, sia per quanto concerne la possibilità di utilizzare i livelli anticorpali anti-EBV quali marcatori dell'effetto di terapie *disease-modifying*^(13,14).

Risvolti terapeutici

Il legame esistente tra EBV e sclerosi multipla ha portato ad ipotizzare un possibile effetto benefico di farmaci antivirali sull'andamento della SM e questa ipotesi è sfociata, già dalla fine degli anni '90, in alcuni *trials* clinici. Tali sperimentazioni, condotte principalmente su acyclovir e valacyclovir, non hanno però dato risultati sod-

disfacenti ⁽¹⁵⁾. Più recentemente sono stati studiati sia vaccini per EBV, sia terapie a cellule T EBV-specifiche, in particolare nei pazienti progressivi. Possibili strategie future potrebbero essere rappresentate da anticorpi monoclonali anti-EBV e terapie basate sull'utilizzo di piccoli frammenti di RNA, aventi come bersaglio alcuni geni del virus, con l'obiettivo di "downregolare" l'espressione genica e indurre apoptosi nelle cellule infettate. Si tratta, tuttavia, di ipotesi di studio, che non si sono ancora tradotte in sperimentazioni cliniche.

Conclusioni

L'EBV rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio ambientali nell'insorgenza della SM (se non addirittura il più importante). L'infezione da parte del virus sarebbe, in sostanza, un elemento necessario, ma non sufficiente per l'insorgenza della SM. Molto, tuttavia, rimane ancora da scoprire, per quanto riguarda sia il preciso meccanismo patogenetico alla base di tale interazione, sia l'eventuale coinvolgimento di EBV anche nel decorso della malattia, quale possibile bersaglio di terapie mirate a modi-

ficare il decorso della SM. Quello che appare difficile da comprendere è la scarsa attenzione ricevuta da EBV nel corso degli anni, nonostante le numerose prove a supporto di un legame stretto con la SM.

Ci auguriamo che, in considerazione del peculiare legame esistente tra il virus stesso e i linfociti B e della crescente attenzione per il ruolo dei linfociti B nella patogenesi della malattia, si possa risvegliare l'interesse di clinici e ricercatori, al fine di intensificare lo studio di questo affascinante ambito ■

Bibliografia

1. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13(1):25-36.
2. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007; 61(4):288-99.
3. Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, et al. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;67(6):824-30.
4. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2013;19(2):162-6.
5. Ruprecht K. Absence of Epstein-Barr virus seronegativity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *ECTRIMS Online Library*. 10/12/18;232073:320.
6. Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004; 14(2):164-74.
7. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007;204(12):2899-912.
8. Michel L, Touil H, Pikor NB, et al. B Cells in the Multiple Sclerosis Central Nervous System: Trafficking and Contribution to CNS-Compartmentalized Inflammation. *Front Immunol*. 2015;6:636.
9. Sundqvist E, Sundström P, Lindén M, et al. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: interaction with HLA. *Genes Immun*. 2012;13(1):14-20.
10. Hedström AK, Lima Bomfim I, Hillert J, et al. Obesity interacts with infectious mononucleosis in risk of multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2015;22(3):578-e38.
11. Farrell RA, Antony D, Wall GR, et al. Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI. *Neurology*. 2009; 73(1):32-8.
12. Ingram G, Bugert JJ, Loveless S, Robertson NP. Anti-EBNA-1 IgG is not a reliable marker of multiple sclerosis clinical disease activity. *Eur J Neurol*. 2010;17(11):1386-9.
13. Marni G, Cossu D, Cocco E, et al. EBNA-1 IgG titers in Sardinian multiple sclerosis patients and controls. *J Neuroimmunol*. 2013;264(1-2):120-2.
14. Raffel J, Dobson R, Gafson A, et al. Multiple sclerosis therapy and Epstein-Barr virus antibody titres. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(3):372-4.
15. Lycke J. Trials of antivirals in the treatment of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2017;136 Suppl 201:45-48.

Il ruolo dei *deficit* cognitivi nell'attività lavorativa dei pazienti con sclerosi multipla

Flavia Mattioli

Unità di Neuropsicologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia

La sclerosi multipla (SM), oltre a causare *deficit* motori e sensoriali nei pazienti, è responsabile di alcuni disturbi nelle abilità cognitive, in particolare della velocità nell'elaborare le informazioni, nella memoria, nell'attenzione e nelle capacità di *decision making*. Tali *deficit* si manifestano nel 45-60% dei casi ⁽¹⁾, anche se non sono ubiquitariamente riconosciuti e spesso insufficientemente diagnosticati.

I deficit cognitivi sono prevalentemente di lieve o media gravità, non configurando generalmente un vero e proprio quadro di demenza; tuttavia, interessano pazienti di tutte le tipologie di SM, dalle CIS (*Clinically Isolated Syndromes*), alle forme a ricadute e remissioni o progressive ⁽²⁾, con una maggiore frequenza e severità in queste ultime.

Di norma le funzioni linguistiche e le prassie non vengono interessate, così come le cosiddette abilità intellettive e di ragionamento non verbale; molto spesso, invece, vi sono nei pazienti difficoltà nella memoria epis-

dica, nell'attenzione, con conseguente perdita di informazioni o incapacità a portare avanti un doppio compito. Spesso coesistono deficit nelle capacità organizzative, con conseguente riduzione della capacità di organizzare il proprio lavoro, nella gestione della casa e delle decisioni complesse; infine, possono essere compromesse le abilità visuo-spaziali, con conseguente minore capacità di trovare immagini in scene complesse o di orientarsi velocemente negli spazi nuovi (Fig.1). È importante effettuare un'accurata valutazione delle funzioni cognitive in tutti i pazienti con SM, anche in assenza di un'evidente o riferita compromissione delle stesse da parte dei soggetti. Infatti, si è visto che la consapevolezza dei propri *deficit* cognitivi spesso non è del tutto obiettiva ed esiste una certa discrepanza tra quanto è autoriportato e quanto effettivamente si misura con una valutazione neuropsicologica formale ⁽³⁾.

La valutazione neuropsicologica consiste nella somministrazione di test

atti a misurare le abilità di memoria, attenzione, velocità di elaborazione delle informazioni, delle abilità visuo-spaziali ed esecutive. È possibile utilizzare batterie di test estese, come la batteria di Rao ⁽⁴⁾ o la MACFIMS ⁽⁵⁾ o batterie più brevi come la BICAMS ⁽⁶⁾. Inoltre esistono valutazioni mirate alle sole funzioni esecutive - DKEFS ⁽⁷⁾ ed altre che approfondiscono l'impatto funzionale della disabilità anche cognitiva della SM sulla vita sociale e personale dei pazienti ⁽⁸⁾ (Figg. 2, 3).

Rao Brief Repeatable Battery

- *Selective Reminding Test* con per memoria verbale,
- *Spatial Recall Test* per memoria spaziale,
- *Paced Auditory Serial Addition Test* (PASAT) per information processing speed
- *Symbol Digit Modality Test* (SDMT) per l'attenzione
- *World List Generation* per la fluidità verbale su stimolo semantico.

I deficit cognitivi hanno un notevole impatto sulle abilità lavorative nei pazienti con SM ⁽⁹⁾, oltre che su altre funzioni sociali, quali la capacità di guidare l'automobile, di fare la spesa, di mantenere relazioni amicali.

Mentre nelle fasi avanzate della storia di malattia, caratterizzate da maggiore disabilità motoria, sono i disturbi mo-

tori (forza/destrezza/equilibrio), visivi, l'intolleranza al caldo ed i disturbi sfinterici a limitare le abilità lavorative dei pazienti con SM, nelle fasi iniziali sono proprio i lievi ed iniziali deficit cognitivi, che spesso sono sottostimati e sottodiagnosticati, che interferiscono con le capacità attentive, di organizzazione e di memorizzazione,

determinando una minore efficienza lavorativa, specie nelle attività non manuali, determinando spesso episodi di depressione o sensazione di fatica nei pazienti. Per questo motivo, un'accurata diagnosi di eventuali deficit cognitivi, associata ad una adeguata riabilitazione neuropsicologica, che si è dimostrata efficace nel migliora-

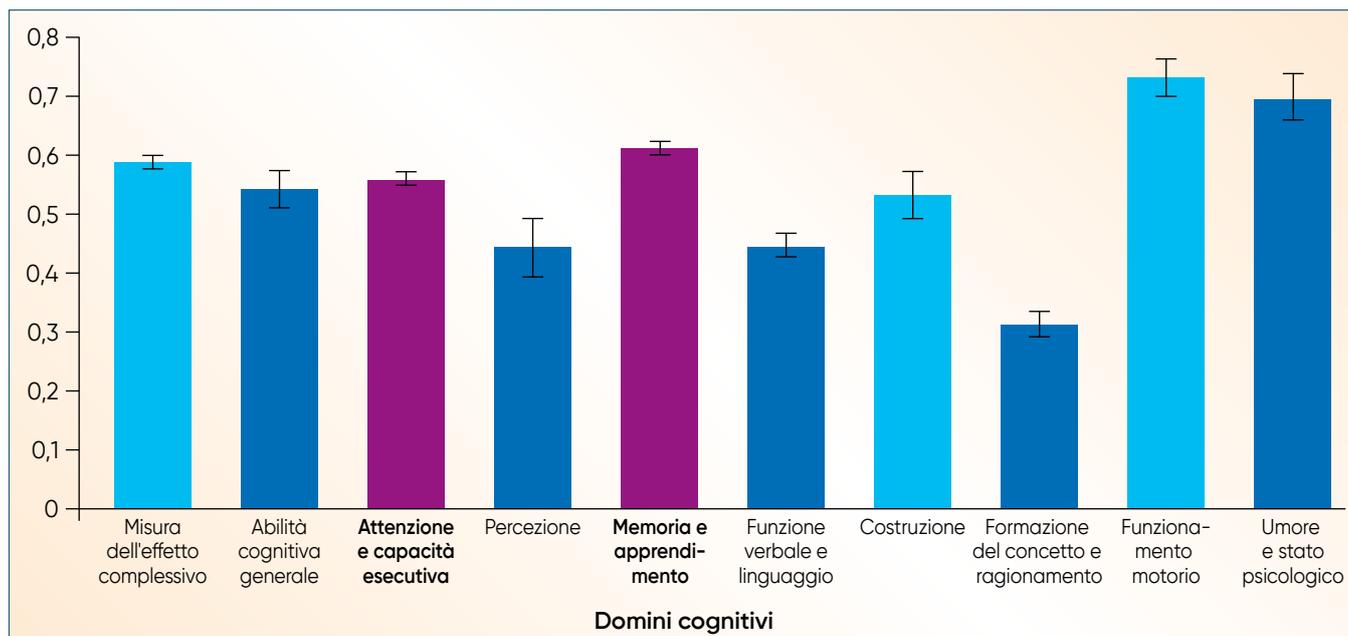


Figura 1. Domini cognitivi (mod. da Ref. 1).

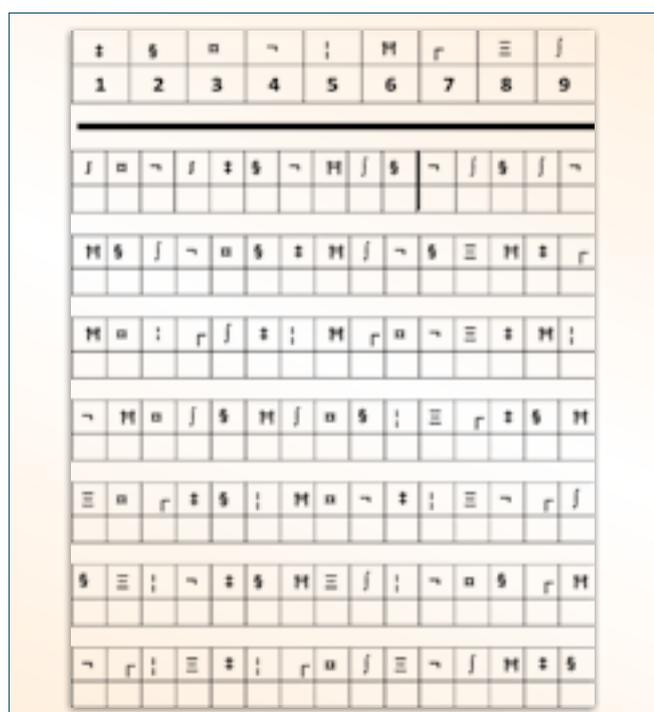


Figura 2. Symbol Digit Modality Test.

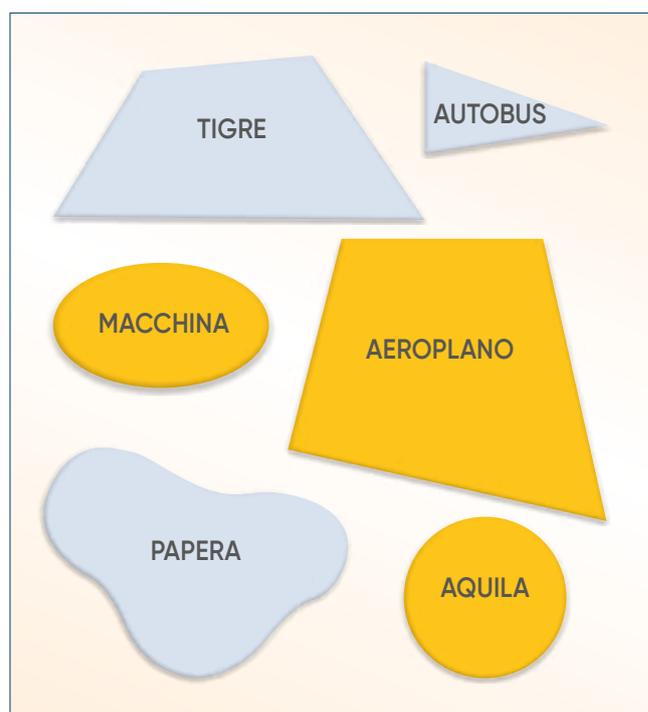


Figura 3. D-KEFS Sorting test.

re tali *deficit*, è di grande utilità per il paziente ⁽¹⁰⁾, proprio per consentire il mantenimento dell'attività lavorativa o la possibilità di eventuali aggiustamenti (ad esempio, *part-time*, *home working*). Si è visto che, se le persone con SM che trovano almeno un lavoro nel mondo sono circa il 95%, le percentuali di mantenimento nel tempo dell'impiego si riducono molto; in particolare, negli Stati Uniti risultano essere del 23-32%, mentre in Europa del 51-80%. La situazione americana è ulteriormente complicata dal fatto che l'80% delle persone con SM che perdono il lavoro entro dieci anni dalla diagnosi sono a rischio di inadeguata pensione sociale. In Australia la "capacità

di trovare, mantenere a lungo termine un lavoro" (ICF d845) per i pazienti con SM è del 72,2% e l'"autosufficienza economica" (ICF d870) dell'83,1% ⁽¹¹⁾. Le politiche di *welfare* più inclusive della nostra nazione fortunatamente rappresentano un utile antidoto a queste situazioni presenti nel mondo, tuttavia è necessario a livello mondiale un approccio multiprofessionale, che preveda la collaborazione del neurologo, del neuropsicologo, del medico del lavoro, dei servizi sociali e delle associazioni, per ottimizzare quelli che oggi vengono considerati gli scopi della cosiddetta *Vocational Rehabilitation*, ovvero della riabilitazione alla propria vocazione lavorativa ottimale, con il

fine, per il paziente con SM, di mantenere o riottenere il proprio lavoro, poter effettuare un adeguato *training* per un lavoro alternativo oppure avere un percorso adeguato al pensionamento con eventuale riconoscimento di indennità.

In questo contesto, la valutazione delle funzioni cognitive e della cosiddetta disabilità invisibile è indispensabile tanto quanto la valutazione della disabilità motoria, più direttamente percepita, per poter definire quali abilità funzionino meglio o peggio per poter intervenire e guidare alla scelta della tipologia di lavoro più adatta al paziente, identificando quali compensi siano più utili per ciascuno ■

Bibliografia

1. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008;7(12):1139-51.
2. Ruano L, Portaccio E, Goretti B, et al. Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler.* 2017;23(9):1258-67.
3. Stuifbergen AK, Morris M, Becker H, et al. Self-report versus performance measure in gauging level of function with multiple sclerosis. *Disabil Health J.* 2014;7(4):413-8.
4. Rao SM and the Cognitive Function Study Group of the National Multiple Sclerosis Society. (1990) A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in multiple sclerosis Medical College of Wisconsin: Milwaukee, WI.
5. Argento O, Incerti CC, Quartuccio ME, et al. The Italian validation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS) and the application of the Cognitive Impairment Index scoring procedure in MS patients. *Neurol Sci.* 2018;39(7):1237-44.
6. Corfield F, Langdon D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Neurol Ther.* 2018;7(2):287-306.
7. Mattioli F, Stampatori C, Bellomi F, et al. Assessing executive function with the D-KEFS sorting test: normative data for a sample of the Italian adult population. *Neurol Sci.* 2014;35(12):1895-902.
8. Nowinski CJ, Miller DM, Cella D. Evolution of Patient-Reported Outcomes and Their Role in Multiple Sclerosis Clinical Trials. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):934-44.
9. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology.* 1991;41(5):692-6.
10. Mattioli F, Stampatori C, Scarpazza C, et al. Persistence of the effects of attention and executive functions intensive rehabilitation in relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2012;1(4):168-73.
11. Khan F, Pallant JF. Use of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) to identify preliminary comprehensive and brief core sets for multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* 2007;29(3):205-13.

Recenti acquisizioni sulla riabilitazione dei disturbi cognitivi nella sclerosi multipla

Annalisa Lattuada

U.O.C. Neurologia - Centro Sclerosi Multipla, Ospedale Valduce, Como

Introduzione

La compromissione delle funzioni cognitive è molto frequente nelle persone con SM: la prevalenza che emerge dagli studi fino ad oggi compiuti si situa in un *range* piuttosto ampio, compreso tra il 43-46% (studi di coorte) e il 54-65% (studi multicentrici).

Recenti studi sull'evoluzione dei *deficit* nella SM sembrano suggerire un progressivo deterioramento delle funzioni cognitive nel tempo; quest'ultimo talvolta sembra essere già presente a pochissimi anni dall'esordio della malattia e nei soggetti con CIS⁽¹⁾. Tali dati amplificano l'importanza della valutazione neuropsicologica del paziente già all'esordio di malattia, finalizzata ad una diagnosi precoce del *deficit* e alla conseguente strutturazione di un adeguato programma d'intervento che riduca l'impatto del declino cognitivo sulla vita quotidiana⁽²⁾.

I *deficit* cognitivi nella SM sono solitamente selettivi, a carico cioè di singoli domini cognitivi; raramente si assiste ad un coinvolgimento polisettoriale, fino a configurare quadri di compro-

missione diffusa. Le funzioni cognitive più frequentemente compromesse sono la memoria, l'attenzione sostenuta, la velocità di elaborazione delle informazioni e le funzioni esecutive. Tra queste la velocità nel processare le informazioni, che mostra dei legami con la memoria di lavoro, sembra la più indicativa di danno neuropsicologico⁽³⁾.

Altre funzioni cognitive deficitarie riguardano la memoria a lungo termine, esplicita ed episodica, la memoria prospettica, l'attenzione sostenuta, le funzioni esecutive, la capacità di ragionamento logico e giudizio, la percezione visuo-spaziale. Altri Autori hanno evidenziato una relazione tra compromissione delle funzioni esecutive ed errata valutazione delle proprie abilità di memoria (metamemoria)⁽⁴⁾. Depressione, ansia, fatica aggravano i sintomi, mentre la riserva cognitiva agisce come fattore protettivo. I *deficit* cognitivi hanno un significativo impatto funzionale su vari aspetti della vita dei pazienti, dalla qualità della vita all'attività professionale, anche in

considerazione dell'età mediamente giovane o giovane-adulta dei pazienti. Tali compromissioni, infatti, possono interferire con il comportamento, la vita sociale, le relazioni familiari, l'attività lavorativa e con un maggior livello di dipendenza nelle attività della vita quotidiana.

L'efficacia degli approcci farmacologici sul *deficit* cognitivo nella SM non sembra essere provata, sebbene si ipotizzi che le *Disease-Modifying Therapies* (DMTs) abbiano un qualche effetto sulla cognizione. Solo recentemente, uno studio clinico in doppio cieco controllato vs. placebo ha evidenziato nei pazienti con SM trattati con dalfampridina un beneficio nella velocità di elaborare le informazioni, funzione chiave per il deterioramento cognitivo in questa patologia⁽⁵⁾. La scarsa efficacia delle terapie farmacologiche, unita allo studio dei meccanismi neurali che sono alla base del recupero spontaneo o dovuto alla stimolazione cerebrale (neurogenesi e angiogenesi; plasticità cerebrale come effetto dell'apprendimento; rimap-

paggio corticale dopo lesione periferica; riorganizzazione cerebrale dopo lesione centrale), sono state tra i motivi più importanti che hanno portato ad un crescente interesse per la riabilitazione cognitiva.

Per riabilitazione cognitiva si intende “lo studio delle opportunità riorganizzative assunte dal cervello che è stato lesa”; parte dal presupposto che le capacità neuroplastiche del nostro cervello, presenti dopo la lesione, siano guidabili per ottimizzare il trattamento riabilitativo orientato al raggiungimento del massimo grado possibile di autonomia e di indipendenza attraverso il recupero e/o la compensazione delle abilità cognitive e comportamentali compromesse. Tale provvedimento, pertanto, risulta essere finalizzato al miglioramento delle qualità della vita del paziente ed al

reinserimento dell'individuo nel proprio ambiente familiare e sociale ⁽⁶⁾.

A partire dalle esperienze cliniche di inizio XX secolo sulla “rieducazione” dell'afasia e, via via, agli studi più recenti sugli interventi riabilitativi della memoria, dell'attenzione, delle aprasie, del *neglect*, nel trauma cranico e nel *post-stroke*, si sono moltiplicate le evidenze che la riabilitazione funzione-specifica possa ridurre il *deficit* funzionale ⁽⁷⁾.

Circa gli approcci nella riabilitazione cognitiva, generalmente si distingue tra un approccio basato su strategie compensatorie, per cui si cercano strategie alternative di compenso, come l'utilizzo di ausili esterni, e si tende ad incrementare una maggiore autoconsapevolezza delle proprie capacità e del loro funzionamento e un approccio restitutivo, che si pone come

obiettivo il ripristino della funzione deficitaria. Nella pratica riabilitativa, i due approcci spesso si sovrappongono e si completano.

Nella tradizione neuropsicologica gli strumenti sono costituiti da esercizi scritti o orali, studiati per stimolare specifiche funzioni, o da ausili esterni, quali agende, diari, cartine geografiche, mappe, lavagne, timer, liste ed elenchi. Si utilizzano, inoltre, le mnemotecniche e le strategie cognitive fondate sul reperimento dei nessi associativi, sull'organizzazione logica delle informazioni e sull'acquisizione di tecniche di metamemoria.

Nell'ultimo decennio, molti esercizi in formato cartaceo sono stati tradotti in *software* riabilitativi computerizzati, con un significativo aumento della *compliance* e un grado di soddisfazione maggiore da parte dei pazienti.

IT/NOINI/0719/0021 - 08/07/2019



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

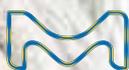
Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM

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

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

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



MERCK

Infatti, l'uso del PC o dei dispositivi mobili permette di regolare con esattezza il numero e la velocità di presentazione degli stimoli, graduando così il livello di difficoltà del compito; inoltre, alcuni di questi *software* sono dotati di un sistema di *feed-back* visivo o uditivo delle risposte fornite e utilizzano la tecnologia *touch-screen* in modo da offrire al paziente la possibilità di auto-monitorarsi e motivarsi all'esercizio, oltre alla possibilità di impostare sessioni di *training* domiciliare su piattaforma informatica condivisa con il neuropsicologo.

Gli esercizi computerizzati si sono dimostrati efficaci nel riabilitare le *performances* cognitive relative alla memoria di fissazione e recupero e, soprattutto, alle capacità attentive.

Diversi studi monocentrici sulla riabilitazione cognitiva *PC-based* hanno incluso misure di risonanza magnetica, riscontrando scarse o nessuna differenza strutturale in termini volumetrici; studi in fMRI hanno evidenziato che la riabilitazione cognitiva promuove meccanismi di plasticità cerebrale soprattutto in specifiche regioni, come la corteccia cingolata anteriore e posteriore, il precuneo, la corteccia frontale dorso-laterale, il talamo e il cervelletto;

Bonavita *et al.* ⁽⁸⁾ hanno dimostrato che la riabilitazione cognitiva mediante PC in pazienti SM migliora le *performances* cognitive e aumenta la *functional connectivity* della corteccia posteriore cingolata e della corteccia parietale posteriore nel *default mode network* (DMN), *network* comune tra il circuito motorio e cognitivo.

A conferma di ciò, è stato recentemente dimostrato da Barbarulo *et al.* ⁽⁹⁾ che le riabilitazioni cognitive e motoria somministrate in combinazione (*dual task*) hanno un effetto di potenziamento reciproco sull'*outcome* mo-

torio rispetto alla somministrazione delle stesse in maniera indipendente. L'ipotesi del meccanismo determinante tale vantaggio è quello dell'induzione positiva di plasticità circuitale, in particolare relativa ai domini dell'attenzione e dell'esecutività con maggiore beneficio.

Tuttavia, in letteratura non esistono studi che dimostrino il substrato funzionale di tali evidenze cliniche e quindi del miglioramento della *dual task* (sotteso dalla *working memory*), dato che le conoscenze attuali sulla plasticità cerebrale favorita dalla riabilitazione, sono ancora frammentate e incomplete, sia per studio sperimentale che per l'assenza di gruppi controllo o di randomizzazione, oltre che esigui nel numero dei pazienti coinvolti e per la presenza di *outcomes* motori e/o cognitivi spesso non adatti.

Attualmente, sono in espansione le tecnologie applicate alla riabilitazione cognitiva che consentono di rappresentare la realtà creando ambienti virtuali, tridimensionali, complessi e interattivi. Infatti, la principale caratteristica degli ambienti *Virtual Reality* (VR) è quella della relazione inclusiva che è possibile determinare tra utente e ambiente virtuale. Tra questi, la versione VR del *Multiple Errand Test* (MET) è stata utilizzata come *training* per le funzioni esecutive (pianificazione strategica, flessibilità cognitiva e inibizione) ed è stata validata su pazienti con ictus e con lesioni da trauma cranico ⁽¹⁰⁾.

Ulteriori studi hanno confermato l'efficacia del *training* riabilitativo nella SM, sia motorio che cognitivo, condotto con l'utilizzo della Realtà Virtuale ⁽¹¹⁾.

Una recente *review* di studi condotti tra il 2010 e il 2017 sulla riabilitazione tramite VR *training* in pazienti SM, evidenzia un risultato significativo

sulle funzioni motorie e cognitive (in particolar modo sulle funzioni esecutive, le abilità visuo-spaziali, le competenze mnestiche e attentive). Queste conclusioni supportano l'idea che la riabilitazione con i nuovi strumenti VR apporti ricadute positive sulla motivazione e la partecipazione dei pazienti SM, con una migliore risposta al trattamento ⁽¹²⁾.

Un diverso filone di ricerca indaga l'utilizzo di tecniche innovative come la stimolazione transcranica a corrente diretta (tDCS, *transcranial Direct Current Stimulation*) per il trattamento dei sintomi correlati alle patologie neurologiche progressive, in particolare la SM.

Uno studio clinico randomizzato controllato ha evidenziato miglioramenti nei punteggi ai test neuropsicologici in un gruppo di pazienti a cui era stata applicata la tDCS alla corteccia cerebrale pre-frontale dorsolaterale, un'area cerebrale collegata con senso di stanchezza, depressione e funzioni cognitive ⁽¹³⁾.

In particolare, i soggetti con SM che hanno utilizzato la tDCS mentre eseguivano un *training* cognitivo di giochi al computer per l'incremento delle abilità di elaborazione delle informazioni, l'attenzione e la memoria di lavoro, mostravano miglioramenti significativi nelle misure cognitive, rispetto ai soggetti che eseguivano lo stesso *training* senza stimolazione. Inoltre, come sottolineato dagli Autori, la possibilità di svolgere il *training* cognitivo e la tDCS nella propria abitazione, potrebbe produrre un miglioramento della qualità della vita dei soggetti. I risultati sono dunque promettenti, anche se richiedono ulteriori conferme, oltre a stabilire la durata nel tempo di questi effetti e l'identificazione dei criteri per selezionare i candidati ideali al trattamento.

In conclusione, benché la riabilitazione cognitiva in pazienti affetti da SM sia una realtà molto recente, negli ultimi anni il panorama delle ricerche sulla riabilitazione cognitiva si è ampliato di nuovi approcci teorici e strumenti che sembrano avvalorarne l'efficacia, pur nell'eterogeneità metodologica e qualitativa. Le evidenze più accreditate indicano che gli interventi più efficaci riguardano la riabilitazio-

ne della memoria (ad esempio, *story memory technique*) e, a seguire, i programmi *PC-based* per l'attenzione. Ci sono documentati cambiamenti nella plasticità neuronale, in termini di attivazione e aumento delle connessioni. Le sfide aperte riguardano ancora molte aree: ad esempio, le ricerche sulla riabilitazione cognitiva nelle forme progressive, sugli effetti a lungo termine della riabilitazione, sull'in-

cidenza delle variabili psicologiche sugli effetti della riabilitazione, e viceversa, e sulle modalità di selezione dei pazienti che maggiormente potrebbero beneficiarne (come ad esempio, pazienti in età pediatrica, riserva cognitiva). Non si deve mai dimenticare che gli effetti del trattamento cognitivo specifico dovrebbero considerare e avere come obiettivo finale il benessere del paziente e la sua qualità di vita ■

Bibliografia

1. Amato MP, Portaccio E, Goretti B, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2010;31(Suppl 2):S211-4.
2. Mattioli F, Stampatori C, Zanotti D, et al. Efficacy and specificity of intensive cognitive rehabilitation of attention and executive functions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2010;288(1-2):101-5.
3. Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Mult Scler*. 2012;18(6):891-8.
4. Janowski JS, Shamamura AP, Squire LR. Memory and metamemory: comparisons between patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Psychobiology*. 1998;17:3-11.
5. De Giglio L, De Luca F, Gurreri F, et al. Effect of dalfampridine on information processing speed impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2019; 93(8):e733-e746.
6. Mazzucchi A. La riabilitazione neuropsicologica. Premesse teoriche e applicazioni cliniche. 3a Edizione, Elsevier, 2012.
7. Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, et al. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Systematic Review of the Literature From 2009 Through 2014. *Arch Phys Med Rehabil*. 2019;100(8):1515-33.
8. Bonavita S, Sacco R, Della Corte M, et al. Computer-aided cognitive rehabilitation improves cognitive performances and induces brain functional connectivity changes in relapsing remitting multiple sclerosis patients: an exploratory study. *J Neurol* 2015;262(1):91-100.
9. Barbarulo AM, Lus G, Signoriello E, et al. Integrated Cognitive and Neuromotor Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Pragmatic Study. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:196.
10. Raspelli S, Pallavicini F, Carelli L, et al. Validating the Neuro VR-based virtual version of the multiple errands test: Preliminary results. *Presence: Teleoperators and Virtual Environments*. 2012;21(1):31-42.
11. Jonsdottir J, Perini G, Ascolese A, et al. Unilateral arm rehabilitation for persons with multiple sclerosis using serious games in a virtual reality approach: Bilateral treatment effect? *Mult Scler Relat Disord*. 2019;35:76-82.
12. Maggio MG, Russo M, Cuzzola MF, et al. Virtual reality in multiple sclerosis rehabilitation: A review on cognitive and motor outcomes. *J Clin Neurosci*. 2019;65:106-11.
13. Charvet L, Shaw M, Dobbs B, et al. Remotely Supervised Transcranial Direct Current Stimulation Increases the Benefit of At-Home Cognitive Training in Multiple Sclerosis. *Neuromodulation*. 2018;21(4):383-9.

RASSEGNA BIBLIOGRAFICA



a cura della Redazione

Cladribina: nuove evidenze di efficacia e sicurezza nella *real life*

L'emergenza COVID-19 ha costretto l'*American Academy of Neurology* (AAN) e l'*European Academy of Neurology* (EAN) ad annullare i Congressi 2020, rispettivamente programmati a Toronto (25 aprile – 1° maggio) e Parigi (23-26 maggio). Entrambe le Società hanno quindi optato – è la prima volta che accade – per Congressi “totalmente” virtuali in modalità *streaming* e, d'accordo con gli *sponsor*, senza alcun costo d'iscrizione. Una scelta imposta e coraggiosa, che ha costretto a “ripensare” i *format*, in particolare delle sessioni educative, e che è stata premiata da un enorme successo:

Le attività *online* hanno infatti messo a dura prova le piattaforme predisposte. Numerosi e interessanti i contributi presentati, focalizzati principalmente su nuove terapie e innovativi approcci gestionali, come ben sintetizzato dal tema generale del Congresso EAN: “*Time for Action: Predict, Prevent, Repair*”. Per la sclerosi multipla meritano la segnalazione due studi *post-commercializzazione*, di seguito riportati, che confermano l'efficacia e la sicurezza di cladribina nel *real world*.



Cook S, et al.

Updated safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: Integrated safety analysis and post-approval data

Neurology April 2020, 94. 15 Supplement: 1656. Anche in *Eur J Neurol* 2020, 27. Supplement 1.

Objective To provide an update to the previously reported treatment-emergent adverse event (TEAE) profile for cladribine tablets (CT) using the latest integrated safety data from clinical studies including final data from the PREMIERE registry, and report post-approval safety data from Europe.

Background Pooling of long-term safety data for integrated analysis from the clinical trial program allows comprehensive characterization of the CT 10 mg (3.5 mg/kg cumulative dose over 2 years [CT3.5]) safety profile in patients with relapsing multiple sclerosis (RMS).

**Design/
Methods**

The monotherapy oral cohort (CT3.5, N=923, patient-years [PY]=3936.69; placebo [PBO], N=641, PY=2421.47) was derived from the CLARITY, CLARITY Extension, and ORACLE MS trials, and the PREMIERE registry. Incidences per 100PY were calculated for adverse events, cumulative to the end of PREMIERE. Adverse drug reactions (ADRs) including serious ADRs (SADRs; implied causality) from post-approval sources are summarized.

Results

Demographics at first dosing date were balanced among treatment groups: mean age (CT3.5=37.8 years; PBO=37.2 years); proportion of females (CT3.5=66.3%; PBO=66.1%); and patients with prior disease modifying drug experience (CT3.5=19.9%; PBO=20.4%). Incidences per 100PY for: ≥ 1 serious TEAE were 3.80 (CT3.5) and 3.05 (PBO); serious lymphopenia (preferred term [PT]) were 0.10 (CT3.5) and 0 (PBO); serious infections and infestations (system organ class) were 0.60 (CT3.5) and 0.42 (PBO) (serious herpes zoster [PT]: 0.05 [CT3.5] and 0 [PBO]); malignant tumors were 0.26 (CT 3.5) and 0.12 (PBO). The Periodic Benefit-Risk Evaluation Report reported 922 post-approval ADRs, including 136 SADRs; none of which are new safety findings for CT3.5.

Conclusions

This integrated analysis of trial data, exclusively focused on the frequency of serious TEAEs, further establishes the safety profile of CT3.5 in RMS patients, which is consistent with the previously published integrated safety analysis. No new major safety findings were identified in this latest dataset. The pattern of post-approval ADRs was consistent with the clinical safety profile for CT3.5.

È l'analisi aggiornata a gennaio 2020 sulla sicurezza della monoterapia orale con cladribina compresse (CT3.5, ovvero dose cumulativa 3.5 mg/kg nei due anni di trattamento) in soggetti con sclerosi multipla recidivante. I dati degli studi clinici registrativi CLARITY, CLARITY *Extension* e ORACLE MS sono stati infatti integrati con quelli di *real life* del registro PREMIERE (*cut-off* ad ottobre 2018) e dei *safety report* mondiali *post-commercializzazione*. Sono state calcolate le incidenze di eventi avversi gravi in corso di trattamen-

to (TEAEs, *treatment emergent adverse events*) aggiustate per 100 pazienti-anno. I risultati dell'analisi cumulativa integrata sono del tutto rassicuranti: non sono infatti emersi nuovi TEAEs, restando quindi il profilo di sicurezza a lungo termine della monoterapia CT3.5 coerente con quello già emerso nei *trials*. In particolare, in era COVID-19, va sottolineato che le infezioni respiratorie virali hanno un'incidenza simile nei pazienti trattati rispetto al gruppo placebo e che "similarità" emerge anche nel *real world*.

**SITO WEB**

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

**TEAM**

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

**APP**

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

**PROGRAMMA**

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

Da sempre
ti siamo vicini.

Ora, ancora di più.

adveva
PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO REBIF®

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

Al fianco del paziente e del centro SM.

Patti F, et al.

Long-term efficacy of Cladribine tablets in patients with relapsing-remitting or secondary progressive multiple sclerosis: analysis of real world data from the Italian multiple sclerosis registry (CLARINET-MS)

Neurology April 2020, 94. 15 Supplement: 1511.

Objective	To assess the long-term efficacy of cladribine tablets in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) or secondary progressive MS (SPMS).
Background	Analysis of real-world data from patient registries provides insights into the long term effectiveness of cladribine tablets, extending beyond the clinical trials.
Design/ Methods	CLARINET-MS was a non-interventional, retrospective investigation of data from the Italian MS Registry, which includes patients who participated in the cladribine tablets clinical development programme (ONWARD, CLARITY, CLARITY Extension and ORACLE-MS), who had received ≥ 1 dose of cladribine tablets and had active disease defined by relapse or attack history prior to screening. Data on the primary endpoint, time to treatment change, were previously reported. For this analysis, the observation period was from the last dose of cladribine tablets recorded in the trial, ending at the last visit or the date of the last recorded observation. Estimates of patients being event-free are based on Kaplan Meier (KM) analysis with associated 95% confidence intervals (CI), with data presented at 12 and 36 months from last treatment.
Results	This sub-analysis comprised 70 patients (RRMS, n=60; SPMS, n=10). The percentage of patients free from 3-month confirmed disability progression at 12 and 36 months for RRMS was 96.5 (95% CI 91.8–100.0%) and 72.0 (60.9–85.2%), respectively; for SPMS, 100.0 (100.0–100.0%) and 51.9 (26.7–100.0%), respectively. Percentage free from expanded disability status scale score ≥ 6.0 at 12 and 36 months was: RRMS, 100.0 (100.0–100.0%) and 96.1 (91.0–100.0%), respectively; SPMS, 100.0 (100.0–100.0%) and 51.9 (26.7–100.0%), respectively. Percentage free from first relapse at 12 and 36 months was: RRMS, 83.2 (74.2–93.3%) and 65.7 (54.5–79.1%), respectively; SPMS, 100.0 (100.0–100.0%) and 68.6 (44.5–100.0%), respectively.
Conclusions	Cladribine tablets remain effective up to 4 years after the first dose in patients with RRMS and SPMS.

Anche il CLARINET-MS è uno studio di *real life*. Mirato a verificare l'efficacia a lungo termine della monoterapia orale con cladribina compresse (CT3.5, ovvero dose cumulativa 3.5 mg/kg nei due anni di trattamento) in soggetti con sclerosi multipla recidivante (SM-RR) o secondariamente progressiva (SM-SP), il CLARINET-MS analizza i dati del Registro Italiano di malattia. Creato nel 2014, il Registro conserva attualmente dettagliate informazioni su circa 55.000 italiani affetti da sclerosi multipla, condivise da 134 Centri nazionali. La subcoorte analizzata (70 soggetti) include pazienti già arruolati e monitorati nei *trials* registrativi CLARITY, CLARITY Extension, ONWARD e ORACLE-MS. Definendo preliminarmente il periodo di osservazione quello compreso tra l'ultima assunzione di cladribina nello studio clinico "originario" e l'ultima visita/annotazione nel Registro, i risultati

appaiono estremamente significativi. Emerge infatti che:

- a 3 anni dal termine del trattamento, il 72% dei pazienti SM-RR e oltre la metà di quelli con SM-SP non manifesta progressione della disabilità confermata a 3 mesi;
- sempre a 3 anni dall'ultimo ciclo di cladribina, la percentuale di soggetti liberi da recidiva è del 65,7% nel gruppo SM-RR e del 68,6 nel gruppo SM-SP.

In definitiva, si confermano dati precedenti sull'effetto terapeutico prolungato di cladribina, che persiste fino a 4 anni dopo la sua sospensione.

I Registri di malattia restano dunque uno strumento insostituibile per confermare l'efficacia reale (*effectiveness*) di una terapia approvata sulla base dei dati di efficacia clinica (*efficacy*) emersa dai *trials* registrativi.

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

Compresa.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

La dose raccomandata cumulativa di MAVENCLAD è di 3,5 mg/kg di peso corporeo in 2 anni, somministrata come 1 ciclo di trattamento da 1,75 mg/kg per anno.

Ogni ciclo di trattamento consiste di 2 settimane di trattamento, una all'inizio del primo mese e una all'inizio del secondo mese dell'anno di trattamento corrispondente.

Ogni settimana di trattamento consiste di 4 o 5 giorni in cui il paziente assume 10 mg o 20 mg (una o due compresse) come singola dose giornaliera, in base al peso corporeo.

Per informazioni dettagliate, vedere le Tabelle 1 e 2 riportate di seguito. Dopo il completamento dei 2 cicli di trattamento, negli anni 3 e 4 non è necessario un ulteriore trattamento con cladribina (vedere paragrafo 5.1).

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

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

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'ematocrito, 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 attentamente 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.

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	
	Settimana 1	Settimana 2
kg		
da 40 a < 50	40 mg (4 compresse)	40 mg (4 compresse)
da 50 a < 60	50 mg (5 compresse)	50 mg (5 compresse)
da 60 a < 70	60 mg (6 compresse)	60 mg (6 compresse)
da 70 a < 80	70 mg (7 compresse)	70 mg (7 compresse)
da 80 a < 90	80 mg (8 compresse)	70 mg (7 compresse)
da 90 a < 100	90 mg (9 compresse)	80 mg (8 compresse)
da 100 a < 110	100 mg (10 compresse)	90 mg (9 compresse)
110 e oltre	100 mg (10 compresse)	100 mg (10 compresse)

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.

La Tabella 2 mostra lo schema di distribuzione del numero totale di compresse per settimana di trattamento nei singoli giorni. Si raccomanda di assumere la dose giornaliera di cladribina in ogni settimana di trattamento ad intervalli di 24 ore, ogni giorno approssimativamente alla stessa ora.

Se una dose giornaliera consiste di due compresse, queste vanno assunte insieme come dose singola.

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 attentamente monitorati riguardo a segni e sintomi suggestivi di infezioni, in particolare da Herpes zoster. In presenza di tali segni e sintomi deve essere iniziato un trattamento anti-infettivo come da indicazione clinica. L'interruzione o il rinvio del trattamento con MAVENCLAD deve essere preso in considerazione fino alla risoluzione appropriata dell'infezione. Sono stati segnalati casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) in pazienti affetti da leucemia a cellule capellute trattati con cladribina parenterale con un diverso regime terapeutico. Nella banca dati degli studi clinici sulla cladribina nella SM (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. 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).

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). 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>.

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

Mecanismo d'azione

La cladribina è un analogo nucleosidico della deossiadenosina. Una sostituzione del cloro nell'anello purinico protegge la cladribina dalla degradazione da parte dell'adenosina deaminasi e aumenta così il tempo di permanenza intracellulare del profarmaco cladribina. La successiva fosforilazione della cladribina alla forma trifosfato attiva, 2-clorodeossiadenosina trifosfato (Cd-ATP), è particolarmente efficace nei linfociti, a causa dei livelli costitutivamente elevati di deossicitidina chinasi (DCK) e ai livelli relativamente bassi di 5'-nucleotidasi (5'-NTasi). Un rapporto DCK/5'-NTasi elevato favorisce l'accumulo di Cd-ATP e rende i linfociti particolarmente suscettibili alla morte cellulare.

A causa di un rapporto DCK/5'-NTasi più basso, altre cellule di origine midollare sono meno interessate 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 deossiadenosina trifosfato per l'incorporazione nel DNA da parte delle DNA polimerasi. Nelle cellule in fase di riposo, la cladribina induce rotture del DNA a singola elica, consumo rapido di nicotinamide 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 naturali 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) p = 0,018	0,69 (0,49; 0,96) p = 0,026

* 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 ≥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'esenzione 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 i suoi metaboliti fosforilati si accumulano e sono trattenuti in misura notevole nei linfociti umani. *In vitro*, il rapporto tra accumulo intra- ed extracellulare varia da 30 a 40 già 1 ora dopo l'esposizione alla cladribina.

Biotrasformazione

Il metabolismo della cladribina è stato studiato nei pazienti con SM dopo la somministrazione di una singola compressa da 10 mg e di una singola dose endovenosa da 3 mg.

Dopo somministrazione sia orale sia endovenosa, il composto originario cladribina è risultato il componente principale nel plasma e nelle urine. Il metabolita 2-cloroadenina è risultato un metabolita minore sia nel plasma sia nelle urine, rappresentando, per esempio, solo <3% dell'esposizione plasmatica del farmaco originario dopo somministrazione orale.

Altri metaboliti sono stati reperiti solo in tracce nel plasma e nelle urine. Nei sistemi epatici *in vitro* è stato osservato un metabolismo trascurabile della cladribina (almeno il 90% della cladribina è rimasto immutato).

La cladribina non è un substrato rilevante del sistema dei citocromi P450 e non mostra un potenziale significativo di agire da inibitore degli enzimi CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4. Non è atteso che l'inibizione di questi enzimi o il polimorfismo genetico (ad es. CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19) abbiano effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica o sull'esposizione alla cladribina.

La cladribina non ha alcun effetto induttivo clinicamente significativo sugli enzimi CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4. Una volta entrata nelle cellule target, la cladribina è fosforilata a cladribina monofosfato (Cd-AMP) dalla DCK (e anche dalla deossiguanosina chinasi nei mitocondri).

Cd-AMP viene ulteriormente fosforilata a cladribina difosfato (Cd-ADP) e cladribina trifosfato (Cd-ATP).

La defosforilazione e disattivazione della Cd-AMP è catalizzata dalla 5'-NTasi citoplasmatica.

In uno studio riguardante la farmacocinetica intracellulare di Cd-AMP e Cd-ATP in pazienti con leucemia mieloidica cronica, i livelli di Cd-ATP sono stati approssimativamente la metà dei livelli di Cd-AMP.

L'emivita intracellulare di Cd-AMP è stata di 15 h.

L'emivita intracellulare di Cd-ATP è stata di 10 h.

Eliminazione

In base ai dati aggregati di farmacocinetica derivanti dalla popolazione dei vari studi, i valori mediani di eliminazione sono stati di 22,2 L/h per la clearance renale e 23,4 L/h per la clearance non renale.

La clearance renale superava il tasso di filtrazione glomerulare, il che indica una secrezione renale tubulare attiva della cladribina. La parte non renale dell'eliminazione della cladribina (approssimativamente 50%) consiste in un metabolismo epatico trascurabile e in una distribuzione e intrappolamento intracellulare ampi della cladribina attiva (Cd-ATP) nel compartimento intracellulare (cioè nei linfociti), con successiva eliminazione del Cd-ATP intracellulare secondo il ciclo vitale e le vie di eliminazione di queste cellule.

L'emivita terminale stimata per un paziente tipo derivato dall'analisi farmacocinetica di popolazione è di circa 1 giorno. Tuttavia, non ne deriva un accumulo del farmaco dopo somministrazione una volta al giorno, perché questa emivita riguarda solo una piccola parte dell'AUC.

Dipendenza da dose e tempo

C_{max} e AUC sono aumentate in modo proporzionale alla dose dopo somministrazione orale di cladribina in un intervallo di dose compreso tra 3 e 20 mg; ciò indica che l'assorbimento non è influenzato da processi velocità- o capacità-limitati (*rate- or capacity-limited processes*) fino a una dose orale di 20 mg.

Dopo somministrazione ripetuta non è stato osservato alcun accumulo significativo della concentrazione di cladribina nel plasma. Non vi sono indizi di una possibile variazione tempo-dipendente della farmacocinetica della cladribina dopo somministrazione ripetuta.

Popolazioni particolari

Non sono stati condotti studi per valutare la farmacocinetica della cladribina in pazienti anziani o pediatrici con SM o in soggetti con disfunzione renale o epatica.

Un'analisi cinetica di popolazione non ha mostrato alcun effetto dell'età (intervallo compreso tra 18 e 65 anni) o del sesso sulla farmacocinetica della cladribina.

Disfunzione renale

La clearance renale della cladribina è risultata dipendente dalla clearance della creatinina.

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

Disfunzione epatica

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

Interazioni farmacocinetiche

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le analisi non cliniche di sicurezza farmacologica e tossicologica su cladribina in modelli animali, rilevanti per la valutazione della sicurezza della cladribina non hanno prodotto risultati significativi diversi da quelli previsti sulla base del meccanismo farmacologico della cladribina. Gli organi bersaglio primari identificati negli studi di tossicologia a dose ripetuta somministrata per via parenterale (endovenosa o sottocutanea) di durata massima pari a 1 anno e condotti su topi e scimmie erano rappresentati dal sistema linfoidale 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 embriofetale se somministrata a topi in gravidanza e teratogena nel topo (anche dopo trattamento dei soli maschi) e nel coniglio. Gli effetti embriofetali e teratogeni osservati sono coerenti con il meccanismo farmacologico della cladribina. In uno studio di fertilità su topi maschi sono state osservate malformazioni fetali con agenesia di parti dell'appendice/delle appendici distali dell'omero e/o del femore. L'incidenza di feti colpiti in questo studio è stata compresa nell'intervallo di incidenza spontanea di amelia e focomelia in questo ceppo di topi. Tuttavia, considerata la genotossicità della cladribina, non possono essere esclusi effetti mediati dai maschi in termini di potenziali alterazioni genetiche degli spermatozoi in fase di differenziazione. La cladribina non ha alterato la fertilità dei topi maschi, ma sono stati osservati effetti sul testicolo: peso testicolare ridotto e aumento degli spermatozoi non mobili.

Anche nella scimmia sono state osservate degenerazione testicolare e riduzione reversibile degli spermatozoi con motilità progressiva rapida. All'esame istologico è stata osservata degenerazione testicolare soltanto in una scimmia maschio in uno studio di tossicità della durata di 1 anno con somministrazione sottocutanea.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Idrossipropilbetadex (2-idrossipropil- β -ciclodestrina)

Sorbitolo

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

01/2020

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

MAVENCLAD 10 mg

Classe A NRNL - PT - PHT

1 compressa - Prezzo al pubblico vigente € 3.166,64

4 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 12.666,59

6 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 18.999,89

Nasce adveva®

Vicinanza e supporto al paziente con SM



SITO WEB

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



TEAM

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



APP

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



PROGRAMMA

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

adveva®

PER LE PERSONE A CUI È STATO PRESCRITTO MAVENCLAD®

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

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

Basso carico

di monitoraggio

per il paziente e per il neurologo

Schema di somministrazione e monitoraggio¹

	PRIMA DEL TRATTAMENTO	MESE 1	MESE 2	MESE 3	MESE 4	MESE 5	MESE 6	MESE 7	MESE 8	MESE 9	MESE 10	MESE 11	MESE 12
ANNO 1	 MRI	 CONTA EMOCITARIA	 SE NECESSARIO E SAGUNO SALAMMETO	 SE NECESSARIO E SAGUNO SALAMMETO	 CONTA EMOCITARIA				 CONTA EMOCITARIA				
ANNO 2		 CONTA EMOCITARIA	 SE NECESSARIO E SAGUNO SALAMMETO	 SE NECESSARIO E SAGUNO SALAMMETO	 CONTA EMOCITARIA				 CONTA EMOCITARIA				
ANNO 3	DOPO IL COMPLETAMENTO DEI 2 CICLI DI TRATTAMENTO, NEGLI ANNI 3 E 4 NON È NECESSARIO ULTERIORE TRATTAMENTO CON MAVENCLAD®												
ANNO 4													

Esempio illustrativo basato sul peso medio dei pazienti nello studio CLARITY (57 kg)

1. MAVENCLAD® Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto - RMI: Risonanza magnetica per immagini

Breve ciclo di trattamento orale.
Non è necessario recarsi in ospedale
per effettuare la terapia.

MAVENCLAD 10 mg

Classe A RNRL - PT - PHT

1 compressa - Prezzo al pubblico vigente € 3.166,64

4 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 12.666,59

6 compresse - Prezzo al pubblico vigente € 18.999,89

