

**PROFILO DI SICUREZZA DELLA CICLOFOSFAMIDE E DELL'AZATIOPRINA NELLA SCLEROSI MULTIPLA**

**L. La Mantia**  
**Centro Sclerosi Multipla**  
**Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C Besta . Milano**

**ABSTRACT**

Le terapie immunosoppressive rappresentano una risorsa da tempo utilizzata nella terapia della Sclerosi Multipla (SM). L'azatioprina e la ciclofosfamide sono farmaci immunosoppressivi ad azione non selettiva, attualmente impiegati nella pratica clinica nei centri Sclerosi Multipla. Numerosi studi clinici dimostrano per entrambi una tollerabilità accettabile, ma un rischio di tossicità tardiva.

L'impiego della CFX è associato ad un significativo rischio di tossicità riproduttiva e di infezioni. Il trattamento con azatioprina è gravato da intolleranza gastroenterica e da un alto indice di tossicità ematologica. Il loro impiego richiede l'adozione di strategie per gestire gli eventi avversi attesi e il rispetto delle indicazioni relative alla dose complessiva e alla durata, per prevenire in particolare il rischio di oncogenesi.

**Introduzione**

Le terapie immunosoppressive (IS) rappresentano una risorsa da tempo utilizzata nella terapia della Sclerosi Multipla (SM). Nella pratica clinica nei centri SM, l'azatioprina (AZA) è il farmaco più frequentemente utilizzato (62%), dopo il mitoxantrone (71%), seguita dal metotrexate (52%) e dalla ciclofosfamide (CFX) (35%) [Hommes, 2004]. L'AZA è impiegata prevalentemente nelle forme a decorso recidivante remittente e secondariamente progressivo, la CFX, dopo il mitoxantrone, nelle forme aggressive o nel caso di mancata risposta alle terapie immunomodulanti convenzionali.

L'insorgenza di eventi avversi inattesi documentata da recenti trials, ha risvegliato particolare interesse al profilo di sicurezza dei farmaci e ha sollecitato il problema di meglio definire il rapporto rischio-beneficio. Vengono qui rivisti i dati di letteratura sulla tollerabilità e sicurezza di impiego dei farmaci AZA e CFX nel trattamento della SM.

**Metodi**

Gli studi clinici pubblicati sono stati individuati utilizzando i data base elettronici, compresa The Cochrane Library. Sono stati inclusi tutti gli studi controllati e gli studi osservazionali pubblicati dal '99 al 2006 rivolti alla valutazione dell'effetto della CFX nella SM.

Per l'AZA si è fatto principalmente riferimento alla revisione sistematica di Casetta et al (Casetta, 2007). È stata messa a punto una scheda per la registrazione degli eventi avversi (EA), riportando il tipo di EA, incidenza (N° casi sul numero totale dei trattati), compresi casi di pazienti deceduti o affetti da tumore. L'EA è stato definito come qualsiasi evento sfavorevole di natura medica (inclusa anomalia di laboratorio) temporalmente associato all'uso di un trattamento medico e segnalato dagli autori come correlato al trattamento. Le incidenze sono state espresse secondo le classi: molto comune > 10%; comune > 1%-< 10%; non comune > 0.1% < 1%; raro > 0.01% < 0.1%, molto raro < 0.01%. In caso di difformità nelle incidenze riportate dai vari studi è stata considerata la media delle frequenze riportata nei singoli studi nei quali l'EA era registrato.

**La Mantia Loredana .**

Dipartimento di Neuroscienze. Centro Sclerosi Multipla  
Fondazione IRCCS Istituto Neurologico C Besta  
.Via Celoria 11 Milano  
Tel 02-23942548  
Fax 02-70638217  
E mail : msgroup@istituto-besta.it

### Ciclofosfamide

Sono stati identificati 9 studi controllati (N° pazienti trattati 190) e 11 studi osservazionali (N° trattati 1077). Lo schema di trattamento utilizzato è stato quello di "induzione" (alte dosi in pochi giorni) seguite e no da boli seriatati in 7 studi controllati e 2 osservazionali e quello a boli seriatati in 2 controllati e 9 osservazionali.

**Eventi avversi** Il tipo e frequenza degli EA sono riportati nella tabella 1. L'interruzione del trattamento per EA si è verificata nel 25 % (studi controllati) e 5.9 % (studi osservazionali). Lo schema a boli seriatati non preceduti da induzione sembra presentare una migliore tollerabilità rispetto allo schema con "induzione" per quanto riguarda gli effetti gastrointestinali (7 versus 55%) e genito-urinari (3 vs 6%), ma non per quanto riguarda il rischio di tossicità riproduttiva (50 vs 55%) o di infezioni (10.7 vs 8%).

**Mortalità** Sono stati riportate 4 morti, di cui 1 per SM dopo 18 mesi, 1 per Ca polmonare dopo 20 mesi e 1 per infarto miocardico dopo 15 mesi dalla fine del trattamento e 1 a seimesi dopo randomizzazione per broncopolmonite.

**Tumori** Sono stati riportati 5 pazienti che hanno sviluppato neoplasie: 1 Ca endometrio, 1 Ca mammario, 1 melanoma, 1 basalioma e 1 Ca polmonare. Tre casi erano stati trattati in precedenza con azatioprina [Portaccio 2003].

**Commento** I risultati di questa revisione suggeriscono una sostanziale buona tollerabilità del trattamento con CFX somministrata a boli seriatati. I decessi segnalati riguardano per lo più pazienti affetti da forme progressive con alto grado di invalidità.

Diversamente da quanto segnalato in altre patologie trattate con CFX [Kinlen 1979, Talar-Williams, 1996] gli studi non hanno mai registrato casi di linfomi o carcinomi vescicali. Uno studio di tipo retrospettivo in pazienti con SM ha segnalato l'occorrenza tardiva di ca vescicale (7 casi su 2351), 5 dei quali occorsi in pazienti trattati con CFX [De Ridder 1988]. L'Autore ha sottolineato l'importanza di fattori di rischio quali la dose complessiva (> 60gr), l'occorrenza di ematuria, e la cateterizzazione cronica urinaria, oltre alla necessità di monitoraggio a lungo termine mediante cistoscopia. La frequenza di amenorrea è simile a quella osservata nei pazienti con nefrite lupica in terapia con CFX (40%), ma più alta rispetto a quanto osservato nei pazienti con SM non trattati (20%).

### Azatioprina

Il trattamento con AZA nella SM è stato fino ad oggi valutato in trials condotti nell'era pre-interferon [Yudkin, 1991]. L'efficacia e il profilo di sicurezza sono stati oggetto di una recente revisione sistematica, che ha incluso 698 partecipanti, 346 trattati e 352 controlli (Casetta, 2007). Pochi studi osservazionali sono stati pubblicati, principalmente rivolti all'analisi del rischio di oncogenesi [Craner 2001; Amato, 2003; Taylor 2004].

**Eventi avversi:** Il tipo e la frequenza degli EA sono riportati nella tabella 1. L'interruzione del trattamento per EA si è verificata nel 5% (studi controllati) e 16.9 % (studi osservazionali), per lo più per intolleranza gastroenterica occorsa entro il primo anno.

La principale tossicità è quella ematologica, di tipo midollare ed epatico.

**Mortalità** La mortalità nei pazienti trattati non è significativamente diversa nei trattati rispetto ai controlli.

**Tumori** I dati riportati nei trials indicano che il rischio oncogenico non è significativamente aumentato nei pazienti trattati rispetto ai controlli. Indagini retrospettive di casistiche seguite prospetticamente segnalano tuttavia che l'occorrenza può essere tardiva e correlata alla dose (> 300 mg) e alla durata del trattamento (> 5 anni). Si tratta per lo più di tumori solidi. Recenti segnalazioni indicano un netto incremento del rischio di sindromi mielodisplastiche.

**Commento** I dati emersi suggeriscono una sostanziale tollerabilità della terapia, purché vengano garantiti un attento monitoraggio ematologico, e il rispetto delle indicazioni posologiche relative alla dose e alla durata del trattamento.

L'analisi genetica dei polimorfismi della tiometil trasferasi potrebbe consentire l'individuazione precoce di soggetti a rischio di tossicità. Non sono riportati dati sul rischio di tossicità riproduttiva.

### Discussione

Ciclofosfamide e azatioprina hanno un profilo di tollerabilità accettabile per i pazienti con SM.

Essi si differenziano per il profilo di tossicità. L'impiego della CFX è associato ad un significativo rischio di tossicità riproduttiva e di infezioni. Il trattamento con azatioprina è gravato da un alto indice di tossicità ematologica e intolleranza gastroenterica, che può impedire la prosecuzione del trattamento. Il loro impiego richiede l'adozione di strategie per gestire gli eventi avversi attesi e il rispetto delle indicazioni relative alla dose e alla durata, per prevenire in particolare il rischio di oncogenesi. E' da sottolineare la necessità di una chiara registrazione degli EA nei trials e di studi prospettici atti a definire la tollerabilità a lungo termine soprattutto per quanto riguarda il rischio di oncogenesi e di tossicità riproduttiva per entrambi i farmaci.

### REFERENZE

1. Hommes OR, Weiner HL (2004). Clinical practice of immunosuppressive treatments in multiple sclerosis: results of a second questionnaire. *J Neurol Sci* 223:65-67
2. Casetta I, Iuliano G, Filippini G (2007) Azathioprine for multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. In press (2007,3).

**Tabella 1** . Frequenza degli eventi avversi nei pazienti trattati con ciclofosfamide e azatioprina.

	<b>Frequenza sintomi</b>				
	<b>Molto comune &gt; 10%</b>	<b>Comune 1%- 10%</b>	<b>Non comune 0.1% - 1%</b>	<b>Raro &lt;0.1%</b>	<b>Segnalazioni isolate</b>
<b>Ciclofosfamide</b>					
	Alopecia	Cistite emorragica	Embolismo polmonare	Inappropriata secrezione ADH	Neuropatia
	Nausea e vomito	Microematuria	Angina		Insufficienza cardiaca transitoria
	Amenorrea transitoria	Sepsi e infezioni gravi			
	Amenorrea permanente	Orticaria			
	Infezioni	Cefalea			
	Leucopenia	Epatite/Aumento degli enzimi epatici			
		Ipogammaglobulinemia			
<b>Azatioprina</b>					
	Leucopenia	Alopecia transitoria	Pancreatite		
	Anemia macrocitica	Sintomi gastrointestinali			
		Rash cutanei/reazioni di ipersensibilità			
		Infezioni			
		Epatite /Incremento enzimi epatici			
		Pancitopenia			
		Trombocitopenia			

- Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G et al (2003). Safety and tolerability of cyclophosphamide 'pulses' in multiple sclerosis: a prospective study in a clinical cohort . Multiple Sclerosis 9:446-450.
- Kinlen LJ, Sheil AG R, Peto J et al (1979) Collaborative United Kingdom- Australasian study of cancer in patients treated with immunosuppressive drugs . British Med J 2:1461-1466.
- Talar- Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al (1996) Cyclophosphamide -induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis . Ann Intern Med 124:477-484.
- De Ridder D, Van Poppel H, Demonty L et al (1998) Bladder Cancer in patients with multiple sclerosis treated with cylophosphamide Journal of Urology 159:1881-1889
- Yudkin PL, Ellisson GW, Ghezzi A et al (1991) Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. The Lancet 338:1051-1055.
- Craner MJ, Zajicek JP (2001) Immunosuppressive treatments in MS-side effects from azathioprine. J Neurol 248:625-626
- Amato MP, Pracucci G, Ponziani G et al (1993) Long- term safety of azathioprine therapy in Multiple Sclerosis. Neurology 43:831-833.
- Taylor L, Hughes RAC, McPherson K (2004) . The risk of cancer from azathioprine as a treatment of multiple sclerosis. Eur J Neurol 11:141-142