

ALEMTUZUMAB E TIROIDE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Alemtuzumab (Lemtrada) è un **anticorpo monoclonale anti-CD52 utilizzato nei pazienti adulti con sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente attiva**. Tale terapia si è dimostrata efficace e viene recentemente sempre più utilizzata. Deve essere conosciuta anche da noi endocrinologi, in quanto il trattamento con alemtuzumab **augmenta il rischio di insorgenza di patologie autoimmuni**, tra cui anche quelle di pertinenza tiroidea.

Una descrizione dettagliata della tipologia di disfunzione tiroidea correlata ad alemtuzumab è stata effettuata nello **studio CAMMS223**, nel quale sono stati coinvolti pazienti con SM recidivante-remittente attiva, non sottoposti a precedente trattamento (1). In questo studio **334 pazienti** con SM sono stati **randomizzati** in un rapporto 1:1:1 a **interferone β -1a** (44 μ g sc x 3/settimana) o ad **alemtuzumab** a due diversi dosaggi (12 o 24 mg/d in 3-5 giorni consecutivi, una volta all'anno).

Nel corso di un **follow-up** medio di **57.3 mesi** nei pazienti in terapia con alemtuzumab sono emersi i seguenti risultati:

- il **34%** ha sviluppato **distiroidismo** (ipotiroidismo, ipertiroidismo o tiroidite subacuta), vs il 6.5% con interferone ($p < 0.0001$) e il **10%** ha avuto **più di un episodio di alterata funzione tiroidea** (vs il 3% con interferone);
- nel **22%** è stato riscontrato **ipertiroidismo da m. di Basedow**:
 - il 23% è ritornato eutiroideo senza nessuna terapia;
 - il 15% ha sviluppato spontaneamente ipotiroidismo permanente;
 - i pazienti in ipertiroidismo conclamato sono stati trattati unicamente con terapia farmacologica nel 40% dei casi, con anti-tiroidei e radioiodio nel 12%, unicamente con radioiodio nel 6%, con chirurgia nel 4%.
- nel **7%** dei casi si è verificato **ipotiroidismo** e nel **4%** **tiroidite subacuta**;
- l'incidenza annuale di patologia tiroidea è cresciuta significativamente nei primi 3 anni, per poi diminuire.

Gli autori hanno concluso che alemtuzumab può produrre alterazione della funzione tiroidea con maggior frequenza rispetto all'interferone β -1a (34% vs 6.5%), con elevata prevalenza di ipertiroidismo da m. di Basedow (22%) e con tireopatie frequentemente recidivanti.

Anche altri studi hanno affrontato questo aspetto (2,3).

In **conclusione**, appare pertanto utile ricordare che:

- negli studi clinici sulla SM sono state osservate tireopatie autoimmuni (sia ipertiroidismo che ipotiroidismo) in circa il 36% dei pazienti trattati con alemtuzumab 12 mg nei 48 mesi successivi alla prima esposizione al farmaco. La maggior parte degli eventi è stata classificata di grado lieve-moderato;
- nella maggioranza dei pazienti che hanno manifestato tireopatie (circa l'80%), gli Ab anti-TPO non erano presenti in condizioni basali. Pertanto, **i pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening periodico** perché potrebbero sviluppare una patologia tiroidea **indipendentemente dallo stato anticorpale anti-TPO pre-trattamento**;
- poiché vari studi, tra i quali uno molto recente (3), hanno dimostrato che le patologie tiroidee hanno un picco di incidenza dai primi mesi fino al 3° anno post-terapia con alemtuzumab (e poi si osserva un calo, sino al 5° anno), è consigliato il **dosaggio del TSH prima di intraprendere il trattamento e successivamente ogni 3 mesi fino a 48 mesi dall'ultima somministrazione**. Dopo questo periodo, i test devono essere eseguiti in funzione dei risultati clinici.

Bibliografia

1. Daniels GH, et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. J Clin Endocrinol Metab [2014, 99: 80-9](#).
2. Mahzari M, Arnaout A, Freedman MS. Alemtuzumab induced thyroid disease in multiple sclerosis: a review and approach to management. Can J Neurol Sci [2015, 42: 284-91](#).
3. Coles AJ, et al. Alemtuzumab CARE-MS II 5-year follow-up: efficacy and safety findings. Neurology [2017, 89: 1117-26](#).



Barbara Piralì (barbara.pirali3@gmail.com) & **Commissione Farmaci AME**
Agostino Paoletta (Coordinatore) (scandiffio@libero.it)

Enrica Ciccarelli, Alfonso Massimiliano Ferrara, Angelo Gasparre, Vincenzo Novizio, Agostino Specchio