

Effetti collaterali delle bioterapie nella sclerosi multipla e nelle malattie correlate

M. Lepetit, D.-A. Laplaud

La sclerosi multipla (SM) e la neuromielite ottica (NMO) di Devic sono malattie infiammatorie, disimmunitarie, del sistema nervoso centrale. Sul piano terapeutico, l'arsenale dei farmaci utilizzati è cresciuto notevolmente negli ultimi anni e continuerà a espandersi nei prossimi anni. Per ora, queste molecole sono soprattutto bioterapie mirate con una funzione immunosoppressiva e responsabili di effetti collaterali potenzialmente gravi. Il rapporto benefici/rischi per l'uso di questi trattamenti deve, dunque, essere ben noto ai neurologi.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tutti i diritti riservati.

Parole chiave: Immunità; LEMP; Anticorpi monoclonali; SM; NMO

Struttura dell'articolo

■ Introduzione	1
■ Natalizumab	2
Meccanismo d'azione	2
Studi	2
Effetti collaterali	2
Per finire	4
■ Alemtuzumab	4
Meccanismo d'azione	4
Studi	4
Effetti collaterali	5
Per finire	5
■ Anti-CD20	5
Rituximab	5
Ocrelizumab	6
Ofatumumab	6
Per finire	6
■ Daclizumab	6
Meccanismo d'azione	6
Effetti collaterali	6
Per finire	7
■ Eculizumab	7
Meccanismo d'azione	7
Studi	7
Effetti collaterali	7
Per finire	7
■ Tocilizumab	7
Meccanismo d'azione	7
Studi	7
Effetti collaterali	7
Per finire	7
■ Conclusioni	7

■ Introduzione

La sclerosi multipla (SM) è considerata una malattia disimmunitaria del sistema nervoso centrale. Mentre le SM di forma progressiva, a causa di una presunta componente degenerativa, rispondono generalmente moderatamente o non rispondono affatto ai trattamenti immunomodulanti o immunosoppressivi, molti trattamenti sono, ora, disponibili per le forme recidivanti. I pazienti sono, di solito, trattati precocemente, poiché una significativa attività infiammatoria della malattia è associata a un'evoluzione meno buona. Il fallimento del trattamento o la comparsa di effetti collaterali sono, quindi, un motivo frequente di cambiamento dei farmaci.

Attualmente, i trattamenti di prima linea coinvolgono gli immunomodulanti, gli interferoni, l'acetato di glatiramer e, più recentemente, il teriflunomide (classificato come immunosoppressivo nella classificazione anatomica, terapeutica e chimica [ATC]) e il BG12 o dimetil fumarato. Tutti questi trattamenti sono efficaci solo in parte.

Quando la malattia è attiva o immune a questi trattamenti, può essere proposta una seconda linea, con immunosoppressivi (già vecchi come il mitoxantrone o più recenti, come il fingolimod) o anticorpi monoclonali, come il natalizumab e l'alemtuzumab. Altri anticorpi monoclonali sono attualmente in corso di valutazione, come gli anti-CD20 o il daclizumab.

La neuromielite ottica (NMO), una malattia da molto tempo correlata con la SM, ha, infatti, una fisiopatologia diversa e sembra mediata da anticorpi. I trattamenti efficaci sono attualmente limitati, ma le bioterapie sono in fase di sviluppo.

L'arrivo di questi nuovi trattamenti nel mondo delle neuroscienze ha cambiato significativamente la gestione di questi pazienti. Tuttavia, questi nuovi trattamenti portano con sé il loro seguito di effetti collaterali e di rischi, che il neurologo dovrebbe conoscere bene per valutare il rapporto benefici/rischi più adatto per il paziente.

Le diverse terapie biologiche attualmente sul mercato o in fase di sviluppo vengono qui presentate, con l'indicazione dei principali effetti collaterali e la successiva gestione (Tabella 1).

■ Natalizumab

Meccanismo d'azione

Il natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato con immunoglobuline G₄ (IgG₄), antagonista delle subunità alpha 4 delle integrine alpha4-beta1 e alpha4-beta7 espresse sui linfociti T e B. Queste molecole di adesione di membrana servono a superare la barriera ematoencefalica (BEE), per associazione, principalmente, con la *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1) (proteina di membrana endoteliale). Si legano anche alla fibronectina e all'osteopontina, che modulerebbero l'attivazione dei linfociti nel sistema nervoso centrale [1]. Questo trattamento previene la migrazione attraverso la BEE dei linfociti T, specialmente CD4+, ma anche dei linfociti T CD8 o dei linfociti B [2]. Il natalizumab è utilizzato nella SM, ma, negli Stati Uniti, questo prodotto ha l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIM) anche per la malattia di Crohn.

Studi

Due importanti studi, AFFIRM [1] e SENTINEL [3], hanno dimostrato l'efficacia clinica nelle forme recidivanti di SM. Lo studio AFFIRM è uno studio randomizzato, in doppio cieco contro placebo su 627 pazienti trattati e 315 controlli. In questo studio, il tasso di recidiva è stato ridotto del 68% con il trattamento, la disabilità a due anni è stata ridotta del 42% e le nuove zone di assunzione del contrasto sono state ridotte del 90%. Lo studio SENTINEL compara l'interferone beta-1a con la combinazione interferone e natalizumab. Circa 580 pazienti sono stati inclusi in ciascun gruppo. La disabilità è stata ridotta del 24% e il tasso di ricaduta è diminuito del 54%, con una riduzione della presa di contrasto all'imaging mediante risonanza magnetica (RM) dell'89%. Lo studio GLANCE [4] era uno studio di fase II in doppio cieco contro placebo, che ha confrontato la combinazione natalizumab/acetato di glatiramer con acetato di glatiramer associato al placebo in 55 pazienti in ciascun gruppo. Questo studio ha dimostrato un'efficacia sul numero di nuove lesioni attive. Il natalizumab è stato recentemente testato nelle forme progressive secondarie, ma i risultati non sono ancora noti, fino a oggi, essendo lo studio appena concluso [5].

Effetti collaterali

Il 95-99% dei pazienti trattati con natalizumab ha effetti collaterali e la proporzione è la stessa nel gruppo placebo. Gli effetti collaterali sono minimi nel 10-15% dei casi, moderati nel 55% dei casi e gravi nel 23-35% dei casi, ma queste proporzioni sono state ritrovate nel gruppo placebo. Le reazioni sono molteplici e il principale effetto negativo è la comparsa di cefalea, di affaticamento e di artralgia. Sono riportati frequentemente anche disturbi gastrointestinali. Si rilevano anche sindromi depressive. Tutti questi effetti collaterali sono in proporzioni uguali nei gruppi controllo.

Diversi tumori maligni sono stati descritti con il trattamento con natalizumab, senza che sia possibile stabilire un collegamento. Sono stati segnalati dei casi di cancro al seno, cancro del collo dell'utero e melanoma e tre casi di linfoma di cui due esistevano prima di iniziare il trattamento [6].

Le reazioni allergiche comprendono delle reazioni di ipersensibilità (orticaria, dermatiti, ecc.) e delle reazioni anafilattiche sono descritte in meno dell'1% dei casi. Questi fenomeni avvengono entro due ore dall'iniezione, spesso alla seconda o alla terza infusione. Essi sono associati più frequentemente agli anticorpi antinatalizumab positivi.

Il natalizumab può causare una tossicità epatica che può essere grave e richiedere, pertanto, il trapianto di fegato. Questa tossicità può verificarsi dal sesto giorno dopo l'iniezione, ma anche dopo molteplici iniezioni [7].

Biologicamente, il natalizumab provoca un aumento periferico delle linee dei leucociti. Può anche verificarsi un'anemia [7, 8].

Gli anticorpi antinatalizumab sono associati a un'efficacia meno buona del prodotto e a più reazioni di ipersensibilità. Sono presenti in circa il 3-12% dei pazienti [9, 10]. Essi sono più comuni quando il trattamento è stato interrotto dopo una o due dosi e reintrodotta.

Il natalizumab è da evitare durante la gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre. Anche se sono descritti pochi casi, questi parlano di anemia e trombocitopenia nei neonati. Anche gli studi sugli animali vanno in questa direzione, con una teratogenicità [11].

Gli effetti collaterali infettivi sono probabili nei pazienti trattati con natalizumab. Le infezioni sono, di solito, poco gravi e comprendono principalmente rinofaringiti, influenza, bronchite, cistite, infezioni polmonari, vaginiti e gastroenterite. I pazienti sono facilmente soggetti alle infezioni erpetiche e sono state riportate meningiti ed encefaliti erpetiche o da zoster gravi. Un caso di encefalite da herpes è stato fatale per un paziente [6]. È stato segnalato un caso di infezione opportunistica: si trattava di un caso di gastroenterite da *Cryptosporidium* [7, 10]. Le infezioni opportunistiche sono state segnalate anche in pazienti con malattia di Crohn trattati con natalizumab (polmonite da *Pneumocystis carinii*, *Mycobacterium avium*, aspergillosi broncopulmonare e *Burkholderia cepacia*) [7].

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Lo studio SENTINEL è stato interrotto precocemente nel 2005, dopo due casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (LEMP) [12, 13]. Un paziente con malattia di Crohn trattato con natalizumab ha sviluppato contemporaneamente una LEMP [14] con il conseguente ritiro del prodotto dal mercato. Un programma di monitoraggio del rischio di LEMP è stato, poi, implementato, per valutare meglio il rischio e la ripresa della commercializzazione del trattamento. Nel mese di settembre del 2014, il numero di casi identificati di LEMP in terapia con natalizumab è stato pari a 495 in tutto il mondo.

La LEMP è una malattia infettiva del sistema nervoso centrale da poliovirus, il John Cunningham virus (JCV). Essa colpisce soprattutto i pazienti immunocompromessi (inclusi i pazienti con il virus HIV o trattati con immunosoppressivi). Nella SM, la LEMP si è manifestata a seguito dell'uso di natalizumab. È stata riportata anche in pazienti trattati con rituximab nel lupus, nell'artrite reumatoide e in malattie linfoproliferative [15, 16].

Clinicamente, la LEMP provoca vari deficit neurologici, tra cui, spesso, deterioramento cognitivo, confusione, disturbi del linguaggio, disturbi visivi, deficit motori, sindrome cerebellare e così via. La LEMP non interessa teoricamente né il nervo ottico né il midollo spinale, anche se sono stati descritti rari casi [17]. Possono subentrare delle crisi epilettiche [18].

La RM trova tipicamente delle lesioni nella sostanza bianca sottocorticale (fibrà U), in ipersegnale T2 e in iposegnale T1 [19]. Le lesioni sono raramente monofocali, ma sono, generalmente, multifocali asimmetriche e, poi, confluenti. Nel caso particolare delle LEMP sotto natalizumab, vi è un aumento dell'assunzione del contrasto in circa il 43% dei casi [6, 15]. La diagnosi è posta sulla *polymerase chain reaction* (PCR) nel liquido cerebrospinale. La sensibilità e la specificità sono, rispettivamente, del 60-80% e del 92-100% [20]. La sensibilità è migliorata con i test ultrasensibili [19]. Il test può essere negativo (con un numero troppo basso di copie), ma non esclude la diagnosi. La PCR nel siero o nelle urine non è sensibile né specifica e non è adatta per la diagnosi della malattia [21-23]. La ricerca di anticorpi anti-JCV intratecali potrebbe essere un aiuto diagnostico in aggiunta alla PCR [24]. Quando i prelievi sono negativi, una biopsia del cervello è in grado di stabilire la diagnosi.

Non esiste un trattamento specifico per la LEMP, se non il ripristino immunitario. I farmaci antivirali come il cidofovir non hanno dimostrato la loro efficacia e la meflochina e la mirtazapina, anche se, ancora una volta, non hanno alcuna prova della loro efficacia, sono utilizzate regolarmente [25-27]. In caso di LEMP che si instaura durante il trattamento con natalizumab, occorre immediatamente interrompere il trattamento e effettuare

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3049289>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3049289>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)