

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Gennaio 2006

numero 1

APPUNTI DI TERAPIA

Il Natalizumab nel trattamento della malattia di Crohn

di G.Bartolozzi

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

Membro della commissione nazionale vaccini

Nella patogenesi del morbo di Crohn assume un ruolo essenziale il reclutamento persistente dei leucociti all'interno della parete intestinale, come conseguenza del processo infiammatorio.

Il natalizumab (in commercio con il nome di **Tysabri** della Elan Pharmaceuticals and Biogen Idec) è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG4 che blocca l'adesione e la successiva migrazione dei leucociti nell'intestino, legandosi all'integrina α_4 ; esso è un membro di una nuova classe di molecole, che viene indicata come "inibitori selettivi delle molecole di adesione".

I primi studi hanno dimostrato che il Natalizumab può essere efficace nel trattamento del morbo di Crohn in fase attiva.

In uno studio multicentrico, al quale hanno partecipato ricercatori francesi, canadesi, statunitensi, australiani, tedeschi e belgi, sono state condotte due ricerche per valutare il natalizumab nel trattamento del morbo di Crohn attivo, sia nella fase induttorica che come mantenimento (**Sandborn WJ, Colombel JF, Enns E et al., Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 2005; 353:1912-25**).

Nella prima esperienza 950 pazienti sono stati assegnati a caso:

- a ricevere 300 mg di natalizumab a 0, 4 e 8 settimane
- o partecipare al gruppo placebo

Il primo obiettivo fu la valutazione della risposta favorevole, definita come una riduzione di almeno 70 punti dell'Indice di Attività della Malattia di Crohn (CDAI) alla 10^a settimana.

Nella seconda fase, i 339 pazienti che avevano risposto al natalizumab vennero rassegnati a caso:

- a ricevere 300 mg di natalizumab ogni 4 settimane per 56 settimane
- o a partecipare al gruppo placebo

L'obiettivo secondario in ambedue le prove fu la remissione della malattia (uno score CDAI inferiore a 150).

Nella prima fase il gruppo natalizumab e il placebo ebbero simili percentuali di risposta (56 e 49% rispettivamente con un $P = 0,05$) e remissioni (37 e 30% rispettivamente con un P

= 0.12) alla 10^a settimana. Continuando il natalizumab nella seconda fase, venne osservata una maggiore percentuale di risposte favorevoli durature (61% contro 28%, $P < 0,001$) e remissioni (44% contro 26%, $P = 0,003$), alla 36^a settimana.

Gravi effetti collaterali si sono osservati nel 7% di ogni gruppo nella prima fase, e nel 10% nel placebo e nell'8% nel gruppo natalizumab, durante la seconda fase. Un paziente trattato con natalizumab morì per una leucoencefalopatia multifocale progressiva, associata con il virus JC, un poliomavirus umano.

Concludendo, nell'induzione della remissione della malattia di Crohn, il natalizumab ha dimostrato miglioramenti di lieve entità e non significativi. I pazienti che hanno risposto hanno una maggiore probabilità di risposte prolungate, quando il natalizumab venne usato ogni 4 settimane. Secondo gli autori è necessario valutare i benefici del natalizumab rispetto ai rischi di gravi eventi avversi, inclusa la leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Casi simili di leucoencefalopatia multifocale progressiva sono stati infatti descritti altre volte in seguito all'uso prolungato di natalizumab anche per malattie diverse dalla malattia di Crohn (astrocitoma, sclerosi multipla e altre) (**Van Assche et al, NEJM 2005;362-8; Kleinschmidt BK et al. NEJM 2005;369-74; Langer-Gould et al., NEJM 2005, 353:375-81**).

Questo insieme di casi suggerisce che la terapia con l'anti-integrina α_4 può determinare una leucoencefalopatia multifocale progressiva, un'infezione virale opportunista, indotta dal virus JC; la malattia è risultata molto spesso mortale, ma in un caso è stato osservato un miglioramento dopo trattamento con citarabina.

Da quanto sopra esposto risulta evidente che nell'utilizzo dei nuovi farmaci biologici (natalizumab, infliximab ed etanercept) è necessario valutare accuratamente le eventuali conseguenze che essi possono determinare in seguito a un certo grado d'immunodeficienza, con aumento del rischio d'infezioni opportunistiche.

In particolare è risultato evidente l'aumento del rischio per alcune infezioni opportunistiche e non per altre: sono particolarmente associate le vecchie infezioni tubercolari e altre patologie infettive da agenti intracellulari. Come abbiamo visto, studi con il natalizumab hanno messo in evidenza la necessità del controllo immune del virus JC, un poliomavirus umano quasi ubiquitario: circa l'80% della popolazione umana è infatti infettata da questo virus; il virus viene incontrato durante l'infanzia e persiste in forma latente nell'epitelio del tratto gastro-intestinale e nel rene, per tutta la vita. L'attivazione del virus latente e la sua successiva disseminazione può portare alla leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Mentre in un primo tempo, secondo le esperienze acquisite in pazienti affetti da AIDS, si pensava che la disseminazione

fosse legata a una caduta dell'attività delle cellule T, dopo quanto è accaduto nei pazienti con morbo di Crohn, trattati con un farmaco anti-integrina, si pensa che le vie immunitarie integrina-dipendenti siano altrettanto importanti per mantenere il virus JC in forma latente.

Sono necessari ulteriori studi per stabilire il bilancio tra i rischi ed i benefici nell'uso del natalizumab nel morbo di Crohn (**Podolsky DK, NEJM 2005, 353:1965-7**).