NEW

Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

I segnali di Farmacovigilanza – I semestre Anno 2012

Data di pubblicazione
Febbraio 2013

Natalizumab e trombocitopenia

Introduzione

Natalizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro l'integrina α4β1, che impedisce l'adesione e la migrazione linfocitaria dal letto vascolare al sistema nervoso centrale ed all'intestino. In Italia è registrato per il trattamento della Sclerosi Multipla (MS) recidivante-remittente in pazienti che non abbiano risposto ad almeno un anno di trattamento con altri farmaci immunomodulatori o con malattia in fase rapidamente ingravescente, anche se non precedentemente trattati con immunosoppressori.

I dati della segnalazione

Al 30/06/2012 sulla Rete Nazionale di Farmacovigilanza risultano 4 segnalazioni che riportano l'insorgenza di trombocitopenia temporalmente associata al trattamento con natalizumab. I casi sono riassunti nella tabella sottostante

PAZIENTE Sesso/Età	INSORGENZA	FARMACI CONCOMITANTI	GRAVITÀ	REGIONE
A: F / 45	4 settimane	nessuno	no	Lazio
B: F / 43	4 mesi	nessuno	no	Lazio
C: F/ 19	1 anno e 7 mesi	nessuno	no	Marche

D: F/ 37	2 anni e 11 mesi	bromazepam, escitalopram, zolpidem	no	Lombardia

I casi A e B sono stati riportati dallo stesso segnalatore. Nel primo caso si è manifestata una riduzione della conta piastrinica sino a 61.000/µL, il farmaco non è stato sospeso. La seconda segnalazione riporta un valore delle conta piastrinica di 769.000/µL e l'attuazione di una terapia antiaggregante piastrinica incompatibili con la diagnosi di trombocitopenia.
Nel caso C è stata descritta una lieve riduzione della conta piastrinica (130.000/µL) senza sospensione del trattamento con natalizumab.
Nel caso D è stata riportata trombocitopenia (102.000/µL) unitamente a neutropenia, febbre, cefalea e dolori articolari; la risoluzione completa della trombocitopenia si è verificata due mesi dopo la sospensione di natalizumab.

Altre fonti di informazioni

In letteratura sono stati recentemente descritti 2 casi di porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) associati alla somministrazione di natalizumab [1,2]. Stosic et al. [1] hanno riportato il caso di una donna afroamericana di 25 anni che ha sviluppato ITP con manifestazioni petecchiali sulla mucosa orale ed ematomi agli arti associate ad una conta piastrinica di 6.000/µL tre settimane dopo la prima infusione di natalizumab. L'eziologia è stata confermata dall'insorgenza di una ulteriore riduzione della conta piastrinica sino 1.000/µL due settimane dopo la successiva infusione di natalizumab effettuata tre mesi dopo la presentazione del primo episodio. La reazione avversa si è risolta dopo la sospensione del farmaco ed una terapia a base di prednisone. Midaglia et al. [2] hanno osservato il caso di una donna di 61 anni che ha presentato una grave trombocitopenia (conta piastrinica 2.000/µL) associata a petecchie ed ematomi in diversi distretti corporei tre settimane dopo la decima infusione di natalizumab. Dopo 8 giorni di trattamento con prednisone e immunoglobuline umane mormali i.v., le piastrine sono risalite fino a 164.000/µL. Al 08/10/2012 sulla banca dati Eudravigilance risultano 35 casi di trombocitopenia associati alla somministrazione di natalizumab [3].

Perché accade

Le trombocitopenie iatrogene sono reazioni idiosincrasiche, il cui meccanismo eziopatologico è riconducibile alla formazione di anticorpi anti-piastrine farmaco-dipendenti Si ipotizza che tali anticorpi possano derivare da un pool di autoanticorpi dotati di una debole affinità verso strutture glicoproteiche presenti sulla superficie della membrana piastrinica (di solito GP IIb-IIIa e/o GP Ib-V-IX). Secondo questo modello l'interazione tra epitopi piastrinici ed autoanticorpi potrebbe avvenire solo in presenza delle molecole del farmaco responsabile nel sito di legame [4].

Commento

La trombocitopenia non è riportata nella schede tecnica di Tysabri. Il segnale che emerge dalla RNF appare piuttosto debole. Due dei quattro casi sono stati riportati dallo stesso segnalatore e il caso B riporta informazioni non coerenti, che lasciano presupporre non si tratti di una trombocitopenia. Nei casi A e C il farmaco non è stato sospeso, mentre nel caso D è stato riportato un quadro sintomatologico complesso insorto dopo un lungo

periodo di trattamento con natalizumab in presenza di farmaci concomitanti. Tuttavia, sulla base dei due casi di letteratura, uno dei quali [2] confermato da rechallenge, potrebbe essere opportuno approfondire il segnale attraverso l'analisi dei casi gravi presenti in Eudravigilance.

Come comportarsi

La diagnosi differenziale in caso di trombocitopenia acuta immunomediata dovrebbe sempre comprendere la possibilità di una reazione avversa da farmaci, indipendentemente da una conferma eziologica ottenibile solo attraverso l'isolamento di anticorpi anti-piastrine farmaco-indotti. Alcuni autori [2] propongono il monitoraggio dell'emocromo e degli enzimi epatici da effettuarsi dopo ogni infusione di natalizumab durante i primi 6 mesi di trattamento e, successivamente, ogni 4 mesi.

Per saperne di più

1. Stosic M, De Jesus P, McCarthy J, Hutton G, Rivera V. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with multiple sclerosis treated with natalizumab. Neurology. 2011 Aug 2;77(5):505-7
2. Midaglia L, Rodriguez Ruiz M, Muñoz-García D. Severe haematological complications during treatment with natalizumab. Mult Scler. 2012 Mar 21. [Epub ahead of print].
3. http://www.adrreports.eu/dashboards/20121008/substance/NATALIZUMAB.pdf
4. George JN, Aster RH. Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:153-8.