

# LA SICUREZZA DEI FARMACI BIOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI)

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

I farmaci biologici hanno modificato in maniera radicale la gestione dei pazienti affetti da morbo di Crohn e colite ulcerosa. Al di là della loro comprovata efficacia, rimangono tuttavia dubbi relativi al loro profilo di sicurezza a lungo termine e alla ottimizzazione del loro utilizzo, soprattutto in relazione ad una sempre maggiore individualizzazione della terapia [1]. Le terapie biologiche agiscono direttamente sulla cascata infiammatoria, e pertanto possono essere definite delle “*target therapy*”. Grazie ad esse è stato introdotto un terzo *goal* terapeutico, rappresentato dall’induzione e dal mantenimento della guarigione mucosale e istologica [2]. Gli agenti biologici attualmente in commercio in Italia per le MICI includono gli anticorpi monoclonali diretti contro il TNF alpha, infliximab, adalimumab e golimumab, ed il più recente vedolizumab, anticorpo monoclonale anti-integrina alpha4 beta7 con azione selettiva sul traffico linfocitario intestinale [3]. Tali farmaci presentano un profilo di sicurezza accettabile e gli effetti collaterali più frequentemente osservati sono rappresentati dalle reazioni di ipersensibilità, acute o ritardate, legate a fenomeni di immunogenicità. Tuttavia, l’azione sul sistema immunitario predispone l’organismo ad una maggiore suscettibilità nei confronti di agenti infettivi, talora anche opportunisti, e tale rischio aumenta esponenzialmente se vi è un trattamento concomitante con agenti immunosoppressori. Inoltre anche il rischio di sviluppare neoplasie in corso di terapia biologica non è da sottovalutare, essendo l’immunosoppressione un fattore favorente i processi di tumorigenesi [4].

## Infezioni severe

Recentemente una metanalisi ha valutato 44 trials condotti sull’uso di farmaci biologici nelle MICI non evidenziando una significativa associazione con il rischio di sviluppare infezioni severe. In particolare, dall’analisi di sottogruppo non è emersa correlazione né con la patologia di base (morbo di Crohn o colite ulcerosa) né con il tipo di farmaco biologico somministrato [5]. Tale dato è stato confermato ulteriormente da un’altra recente metanalisi che ha stimato l’efficacia e la sicurezza dell’adalimumab nella colite ulcerosa [6]. Sempre nel *setting* della colite ulcerosa, su 1064 pazienti trattati con golimumab nel corso dello studio PURSUIT, i tassi di infezione grave sono stati 1.8% e 0.5%, rispettivamente nei gruppi placebo e golimumab [7]. Uno studio spagnolo condotto su 152 pazienti in trattamento con infliximab per MICI, con *follow-up* a 9 anni, ha evidenziato solo 11 casi di infezioni virali e/o batteriche tali da necessitare l’ospedalizzazione del paziente [8]. Un altro studio monocentrico, che ha coinvolto 734 pazienti con MICI trattati con infliximab, non ha messo in luce differenze statisticamente significative, relativamente alle infezioni, rispetto ai 666 controlli non trattati con biologico. Da sottolineare come unico fattore indipendente per la maggiore suscettibilità alle infezioni fosse la concomitante terapia steroidea [9]. Una casistica coreana di 175 pazienti

in trattamento con biologici, di cui 54 affetti da MICI, ha evidenziato una percentuale di infezioni severe del 6%, senza osservare differenze rispetto all'utilizzo di infliximab o di adalimumab [10]. Al contrario, è stata evidenziata una maggiore incidenza di infezioni severe nei pazienti trattati con adalimumab rispetto ad infliximab da un gruppo di ricercatori danesi che ha valutato 1719 soggetti con colite ulcerosa al loro primo trattamento con biologici. Dati provenienti da Australia e Nuova Zelanda su oltre 5000 pazienti individuano una percentuale di infezioni severe del 2.2%, inclusi due casi di infezione primaria da Varicella Zoster, sottolineando quindi l'importanza di una vaccinazione elettiva dei pazienti *naive*, prima di iniziare la terapia biologica [11]. Infine, seppure su una casistica ridotta (33 pazienti), il golimumab non ha indotto infezioni severe in pazienti con colite ulcerosa seguiti prospetticamente per un anno in diversi centri spagnoli [12].

Riguardo eventuali fattori predisponenti alle infezioni severe nei pazienti con MICI in corso di terapia biologica, è interessante il dato fornito da un gruppo di ricercatori italiani, che hanno segnalato l'età avanzata come unica variabile indipendentemente associata alla maggiore suscettibilità alle infezioni gravi [13]. Risulta evidente, tuttavia, come la maggior parte dei dati disponibili sulla terapia biologica provengano da trials clinici randomizzati controllati, spesso con durata a breve termine e svolti in ambienti "protetti". Di fatto, è plausibile che in una situazione "real life" le condizioni di utilizzo dei farmaci possano subire influenze da più fattori, tali da modificarne il profilo di sicurezza. Pochi sono i dati nella popolazione pediatrica affetta da MICI sottoposta a terapia con infliximab ed adalimumab. In generale, dalle metanalisi è emerso un buon profilo di sicurezza dei farmaci biologici, sebbene sia da subito ben chiara la necessità di trials clinici sul lungo termine per meglio caratterizzare il fenomeno [14].

In uno studio retrospettivo statunitense, su 111 bambini trattati solo 4 avevano sviluppato infezioni severe, di cui 1 herpes zoster e 3 infezioni cutanee fungine [15]. Una *survey* giapponese, condotta su 181 pazienti pediatrici affetti da morbo di Crohn con decorso particolarmente aggressivo, ha segnalato 12 casi di infezioni severe, con un decesso per shock settico [16]. In Europa, la prevalenza di infezioni severe in popolazioni pediatriche trattate con infliximab si assesta intorno al 3% [17,18]. L'esperienza con adalimumab in pediatria sembra ancora più rassicurante, poiché nessun caso di infezione severa si è registrato nel corso dello studio RESEAT, condotto negli Stati Uniti nel 2009 su 115 pazienti affetti da morbo di Crohn, analogamente a quanto riportato da uno studio retrospettivo italiano su 78 pazienti [19,20]. Di particolare interesse è l'assenza di infezioni severe da biologici anche in pazienti affetti da MICI con età inferiore a 7 anni [21].

### **Infezioni opportunistiche**

Nonostante le evidenze di una disregolazione della risposta immunitaria mucosale nei pazienti affetti da MICI, non sussistono prove relative ad un deficit immunitario sistemico, in assenza di una terapia concomitante con farmaci immunomodulatori. Pochi sono i dati epidemiologici circa i fattori predisponenti allo sviluppo di

infezioni opportunistiche nei pazienti con MICI, e le variabili principalmente coinvolte sembrano essere l'età avanzata, la malnutrizione, le comorbidity associate, la nutrizione parenterale totale e la chirurgia intestinale [22]. Di fatto, i dati di letteratura mostrano come l'esposizione ad agenti biologici aumenti in maniera significativa il rischio di infezioni opportunistiche nei pazienti affetti da MICI [5].

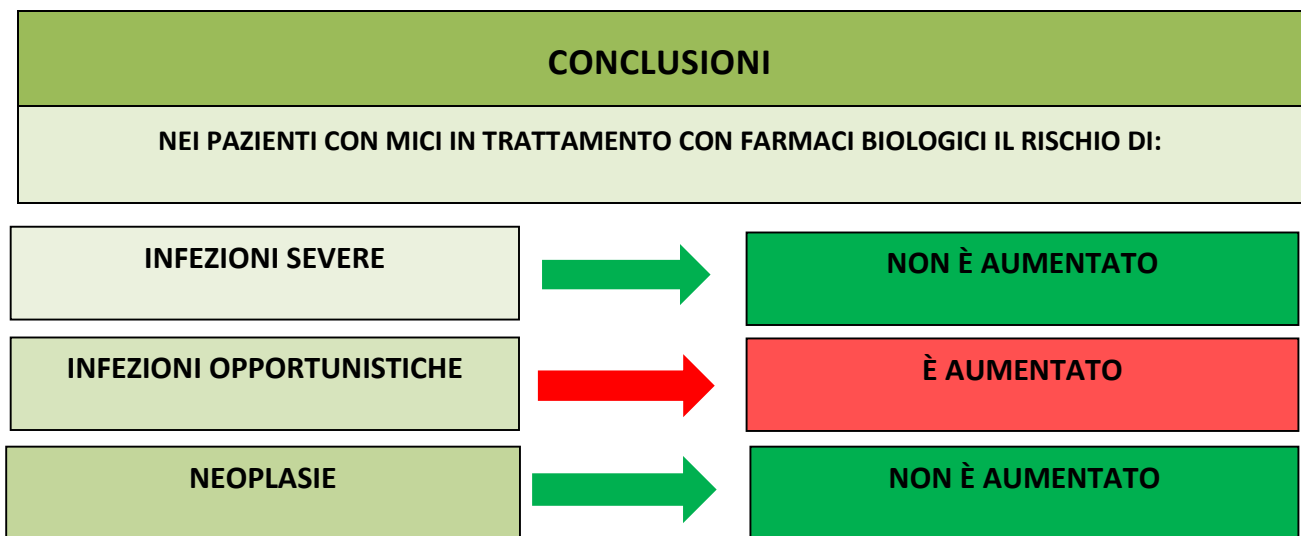
I microrganismi coinvolti sono svariati, e gli eventi più comunemente registrati sono rappresentati dalla riattivazione di herpesvirus, HBV, tubercolosi, affezioni del tratto respiratorio e infezioni fungine [23]. La riattivazione subclinica del Cytomegalovirus (CMV) è comune in corso di terapie immunosoppressive con biologici, tuttavia rappresenta molto spesso un fenomeno autolimitantesi che raramente porta a quadri di infezione complicata tali da richiedere trattamento con farmaci antivirali per via parenterale al fine di scongiurare la comparsa di complicanze quali meningoencefalite o polmonite [24]. È stato altresì documentato, attraverso ampi studi retrospettivi, un maggiore rischio di sviluppare herpes zoster e polmoniti nei pazienti affetti da MICI in trattamento con anti-TNF alpha, specie se in associazione a steroidi e tiopurine [25,26]. La vaccinazione sistematica dei pazienti affetti da MICI sieronegativi per HBV è ormai una raccomandazione forte, visto il potenziale rischio di riattivazione virale durante terapia con infliximab. Due ampi studi di coorte retrospettivi hanno indagato gli *outcomes* dell'infezione da HBV in pazienti con MICI in terapia immunosoppressiva, mostrando come più del 50% dei pazienti con riattivazione virale andasse incontro ad un danno epatico severo, registrando anche un caso di decesso [27,28]. Infine, resta alto il rischio di tubercolosi nei pazienti in trattamento con agenti biologici, da intendersi come una riattivazione del microrganismo presente nell'individuo in maniera latente. Pertanto, lo *screening* pre-biologico deve sempre comprendere un'attenta anamnesi, una radiografia del torace e l'esecuzione di intradermoreazione di Mantoux o IGRA test. L'inizio della terapia biologica in un paziente con tubercolosi latente deve sempre essere accompagnato da un trattamento profilattico, con isoniazide, da attuarsi sotto stretto monitoraggio clinico vista la potenziale epatotossicità del farmaco [29].

Nonostante le numerose evidenze circa la frequenza elevata di infezioni opportunistiche nei pazienti con MICI in corso di terapia biologica, resta tuttavia poco definita la strategia di prevenzione di tali eventi, essendo ancora non stimabile il rischio a priori di tali infezioni per ciascun paziente [30].

## **Neoplasie**

Relativamente al rischio di malattie linfoproliferative e neoplasie, i dati della letteratura sono spesso contrastanti, in parte a causa delle diverse condizioni con cui gli studi sono stati condotti. Infatti la presenza di *bias* di selezione e di rilevazione è di frequente un fattore limitante nei trials clinici, e questo tende a far sovrastimare il rischio di cancro. Al contrario, gli studi di popolazione su coorti di pazienti non selezionati sono più rappresentativi del reale rischio di cancro nei pazienti con MICI e pertanto si prestano

all'acquisizione di informazioni prognostiche e stime di rischio. Da una recente metanalisi comprendente 23 studi, per un totale di 9455 pazienti, non è emerso un significativo incremento del rischio neoplastico nei pazienti con MICI trattati con anti-TNF alpha [5]. In un recente studio di coorte danese condotto su 56.146 pazienti con MICI, l'uso di anti-TNF alpha non è stato associato ad un aumento del rischio di neoplasie ematologiche [31]. Dati rassicuranti arrivano anche da studi condotti su popolazioni pediatriche, dai quali si evince che l'esposizione all'infliximab non è associata allo sviluppo di neoplasie né disordini ematologici [32]. Anche per quanto riguarda i tumori della cute, dai dati presenti in letteratura si può supporre che i farmaci biologici non espongano ad un rischio maggiore [33]. Benché sia stata segnalata una frequenza aumentata di tumori ematologici in uno studio condotto in Minnesota su 122 pazienti trattati con biologici, i dati non erano statisticamente significativi [34].



### TAKE HOME MESSAGES

Prima di iniziare una terapia con farmaci biologici è necessario valutare la presenza di alcune condizioni:

- TUBERCOLOSI ATTIVA O LATENTE, visto il rischio indotto di una riattivazione della patologia che può essere fatale. I pazienti devono eseguire Rx torace, intradermoreazione di Mantoux o IGRA test
- INFEZIONE CRONICA DA HBV, visto il rischio di riattivazione, anche fatale, nei carrier HBs-Ag e nei pazienti HBs-Ag negativi ma anti-HBcAb

## **Bibliografia**

1. D'Haens GR, Sartor RB, et al. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis*. 2014; 8:726-734
2. Olesen CM, Coskun M, et al. Mechanisms behind efficacy of tumor necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel diseases. *Pharmacol Ther*. 2016;159:110-119
3. Coskun M, Vermeire S, et al. Novel Targeted Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2017; 38:127-142
4. Fiorino G, Bonovas S, Cicerone C, et al. The safety of biological pharmacotherapy for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 16:437-443
5. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14:1385-1397
6. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and Safety of Adalimumab in Moderately to Severely Active Cases of Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis of Published Placebo-Controlled Trials. *Gut Liver*. 2016; 10:262-274
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146:85-95
8. Zabana E, Domenech M, Manosa E, et al. Infliximab safety profile and long-term applicability in inflammatory bowel disease: 9-year experience in clinical practice *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31:553-60
9. Fidder H, Schnitzler F, Ferrante M, et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. *Gut*. 2009;58:501-508.
10. Yoo IK, Choung RS, Hyun JJ, et al. Incidences of serious infections and tuberculosis among patients receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy. *Yonsei Med J*. 2014; 55:442-448.
11. Lawrance IC, Radford-Smith GL, Bampton PA, et al. Serious infections in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor-necrosis-factor-alpha therapy: An Australian and New Zealand experience. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25:1732-1738.
12. Bosca-Watts MM, Cortes X, Iborra M, et al. Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: Observational multicenter study. *World J Gastroenterol*. 2016; 22:10432-10439.
13. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patients given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:30-35
14. Corica D, Romano C. Biological Therapy in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *J Clin Gastroenterol*. 2017;51:100-110
15. Friesen CA, Calabro C, Christenson K, et al. Safety of infliximab treatment in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39:265-269.

16. Hosoi K, Ohtsuka Y1, Fujii T Et al. Treatment with infliximab for pediatric Crohn's disease: Nationwide survey of Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32:114-119
17. Cameron FL, Wilson ML, Basheer N, et al. Anti-TNF therapy for pediatric IBD: The Scottish national experience. *Arch. Dis. Child.* 2015; 100:399–405
18. de Bie C, Esher JC, de Ridder L. Antitumor necrosis factor treatment for pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012; 18:981–998.
19. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:3042-3049
20. Nuti F1, Viola F, Civitelli F, et al. Biological therapy in a pediatric Crohn disease population at a referral center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58:582-587
21. Kelsen JR1, Grossman AB, Pauly-Hubbard H, et al. Infliximab therapy in pediatric patients 7 years of age and younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59:758-762
22. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Infection-related hospitalizations are associated with increased mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2013; 7:107-112
23. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, et al. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut.* 2008; 57:549-558
24. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2014;8:443-468
25. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37:420-429
26. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of pneumonia among patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108:240-248
27. Park SH, Yang SK, Lim YS et al. Clinical courses of chronic hepatitis B virus infection and inflammatory bowel disease in patients with both diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18:2004-2010
28. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut.* 2010; 59:1340-1346
29. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: S221-247
30. Toruner M1, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008; 134:929-936
31. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S, et al. Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA.* 2014; 311:2406-2413
32. Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN, et al. Infliximab Is Not Associated with Increased Risk of Malignancy or Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2017 Feb 11. pii: S0016-5085(17)30148-8

33. Scott FI, Mamtani R, Brensinger CM, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer Associated with the Use of Immunosuppressant and Biologic Agents in Patients with a History of Autoimmune Disease and Nonmelanoma Skin Cancer. *JAMA Dermatol.* 2016; 152:164-172
34. Yadav S, Singh S, Harmsen WS, et al. Effect of Medications on Risk of Cancer in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Population-Based Cohort Study from Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90:738-746.