

# **ANTI-TNF $\alpha$ E RISCHIO DI INFEZIONI SEVERE NEI GIOVANI CON MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI**

*A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa*

L'introduzione dei farmaci bloccanti il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) ha rappresentato senza dubbio una svolta nella terapia delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI). Infatti tali farmaci sono capaci di inibire l'azione della suddetta citochina pro-infiammatoria e pertanto hanno l'obiettivo di modificare la storia naturale della malattia [1, 2]. Parallelamente alle prove di efficacia degli anti-TNF- $\alpha$ , tuttavia, negli anni non si è interrotta la raccolta dati relativamente alla sicurezza del loro utilizzo [3, 4]. Le più recenti evidenze indicano come il rischio di neoplasie e quello di infezioni severe non siano aumentati in corso di terapia con anti-TNF- $\alpha$ , sebbene sia stata trovata un'associazione con le infezioni opportunistiche, cui vanno incontro più frequentemente i soggetti durante il trattamento [5, 6]. Un aspetto peculiare delle MICI è rappresentato dal fatto che la loro incidenza è maggiore nell'età giovanile tuttavia questa popolazione è spesso poco rappresentata negli studi condotti sulla sicurezza degli anti-TNF- $\alpha$ . Un recente studio di coorte retrospettivo, condotto negli Stati Uniti, ha avuto come obiettivo la valutazione del rischio di infezioni severe, associate al trattamento con anti-TNF- $\alpha$  e confrontato con farmaci immunomodulatori non biologici, in una popolazione di bambini e giovani adulti affetti da MICI [7].

## **DISEGNO DELLO STUDIO**

La ricerca è stata condotta nel periodo compreso tra luglio 2009 e giugno 2013. Attraverso un database nazionale, ricavato attraverso i dati di assicurazioni sanitarie, sono stati selezionati i pazienti affetti da MICI con età < 30 anni, e tra loro sono stati individuati i soggetti cui era stata prescritta almeno una dose di un farmaco anti-TNF- $\alpha$  (infliximab, adalimumab, golimumab o certolizumab) o di immunomodulatore (azatioprina, 6-mercaptopurina o metotrexato). Al fine di evitare fattori confondenti, sono stati esclusi i pazienti che presentavano comorbidità quali neoplasie, tubercolosi, malattie reumatologiche, infezione da HIV e pregressi trapianti. L'outcome primario dello studio era individuare il primo episodio di infezione sostenuta da batteri, che richiedeva ospedalizzazione del paziente e pertanto poteva classificarsi come infezione severa. Un'accurata valutazione statistica, eseguita mediante un modello definito "propensity score", ha elaborato il peso, sull'outcome primario (infezione severa in corso di trattamento con anti-TNF- $\alpha$ ), dei possibili fattori confondenti. Gli autori, pertanto, sono andati a valutare sia le caratteristiche demografiche di ogni paziente, sia le diagnosi, i farmaci prescritti e le procedure mediche eseguite, in un intervallo di tempo di 6 mesi precedenti all'evento infettivo. In un'ulteriore valutazione, è stato scorporato

il rischio di infezioni severe per i singoli anti-TNF- $\alpha$  adalimumab, certolizumab e golimumab, comparato all'infliximab.

## **RISULTATI**

Su un totale di 10.838 pazienti affetti da MICI, che rientravano nei criteri di inclusione dello studio (età < 30 anni e terapia con anti-TNF- $\alpha$  o immunomodulatori), 4502 erano in trattamento con anti-TNF- $\alpha$  e 6336 con immunomodulatori, con un follow-up medio di 260 e 208 giorni, rispettivamente. Nel gruppo in trattamento con anti-TNF- $\alpha$  era maggiore la presenza di individui tra 18 e 29 anni (67.8% vs 56.4%), erano più frequenti gli accessi alle cure sanitarie (65% vs 61%), ed era più elevata la percentuale di ospedalizzazione per infezioni (2.7% vs 4.2%), rispetto al gruppo in terapia con immunomodulatori. In generale, il riscontro di una infezione severa si aveva in 236 (5.25%) pazienti del gruppo anti-TNF- $\alpha$  e in 192 (3.59%) pazienti che assumevano immunomodulatori. Il rischio aggiuntivo (*Hazard ratio, HR*) di sviluppare infezioni severe, per i pazienti in terapia con anti-TNF- $\alpha$  rispetto a quelli trattati con immunomodulatori, era di 1.36. Andando a valutare i singoli anti-TNF- $\alpha$ , in confronto all'infliximab, l'HR di infezioni severe era di 1.33 e 3.38, rispettivamente, per i pazienti trattati con adalimumab e certolizumab. Non si è potuto valutare il rischio di infezione severa in corso di terapia con golimumab in quanto un solo paziente dello studio era in trattamento con tale farmaco, e questo fatto era probabilmente legato alla recente approvazione per il trattamento della rettocolite ulcerosa (solo nel 2013). Un ulteriore dato, significativo, emerso dall'analisi, riguardava il fatto che la somministrazione sottocutanea di anti-TNF- $\alpha$  risultava associata ad un maggiore rischio di infezioni severe rispetto alla somministrazione endovenosa di infliximab (*HR* 1.34). Le più comuni infezioni severe erano rappresentate, sia nei pazienti trattati con anti-TNF- $\alpha$  che in quelli che ricevevano immunomodulatori, da infezioni dei tessuti cutanei (42.7% e 43.6%, rispettivamente), prima tra tutte la cellulite (33.3% e 33.1%, rispettivamente). Seguivano le infezioni del tratto urinario (13.6% vs 14.6%), quelle del tratto respiratorio superiore (10.6% vs 9.4%) e le polmoniti (9.7% vs 7.8%). Andando a stratificare il rischio in base alle caratteristiche demografiche dei pazienti, si notava come lo stesso fosse aumentato nei soggetti con età compresa tra 18 e 29 anni (*HR* 1.49) e nelle donne (*HR* 1.85). Significativo era anche il fatto che le infezioni severe erano più frequenti nei pazienti esposti agli anti-TNF- $\alpha$  rispetto agli immunomodulatori nei primi 30 giorni dall'inizio della terapia (*HR* 1.89), mentre il dato non era più significativo in corso di follow-up a lungo termine (> 120 giorni). Non vi era alcuna differenza nell'esposizione al rischio di infezioni severe nei pazienti con morbo di Crohn ed in quelli con rettocolite ulcerosa, e pertanto il tipo di MICI non sembrava influenzare l'outcome dell'evento avverso.

## CONCLUSIONI

Lo studio riportato ha l'enorme vantaggio di aver effettuato un'analisi mirata al rischio infettivo legato agli anti-TNF- $\alpha$  quando usati in pazienti giovani (< 30 anni), andando quindi a colmare un vuoto importante nel panorama scientifico, poiché gli studi attualmente disponibili sull'argomento sono relativi a casistiche ridotte o a sotto analisi ricavate da trials clinici controllati. Il potere statistico raggiunto dall'ampia casistica esaminata permette quindi di rendere valido il messaggio finale, circa un aumento del rischio di infezioni severe nei giovani adulti trattati con anti-TNF- $\alpha$ , rispetto agli immunomodulatori. Altrettanto condivisibile, visti i numeri riportati, è il confronto tra i singoli anti-TNF- $\alpha$ , che ha visto una relativa maggiore sicurezza di infliximab rispetto ad adalimumab e certolizumab. I risultati forniti dagli autori, da ricondurre ad una casistica di adolescenti e giovani adulti (< 30 anni) inoltre, si trovano in accordo con i dati degli studi disponibili su casistiche composte esclusivamente da soggetti adulti (età media 44 anni) adulti [8, 9]. Tuttavia, è bene sottolineare come sia nello studio di Lichtenstein et al. del 2012 che in quello di Nyboe Andersen et al. del 2015, a differenza del presente lavoro, il gruppo in trattamento con immunomodulatori era anche affetto da MICI con gradi di severità minori, rispetto a coloro che erano in terapia con anti-TNF- $\alpha$ , e pertanto il dato fornito da questi autori circa la maggior frequenza di infezioni severe nei soggetti trattati con anti-TNF- $\alpha$  va considerato con riserva. Circa il confronto tra anti-TNF- $\alpha$ , una precedente metanalisi aveva segnalato un rischio maggiore di infezioni severe per il certolizumab, rispetto ad adalimumab e golimumab, tuttavia si trattava di una metanalisi includente trials clinici in cui l'uso degli anti-TNF- $\alpha$  era previsto non solo per le MICI ma anche per altre condizioni di natura reumatologica [10].

### WARNING BOX

- ✓ La terapia con gli anti-TNF- $\alpha$  è frequente negli adolescenti e nei giovani adulti;
- ✓ Il rischio di infezioni severe in questa categoria di pazienti è maggiore con gli anti-TNF- $\alpha$  rispetto al trattamento con gli immunomodulatori;
- ✓ L'Infliximab sembra avere un migliore profilo di sicurezza, relativamente alle infezioni severe, rispetto gli anti-TNF- $\alpha$  somministrati per via sottocutanea;
- ✓ Anche la via di somministrazione (sottocutanea o endovenosa) va individuata considerando il profilo di sicurezza del singolo farmaco

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther.* 2008; 117:244–279.
2. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9.
3. Lichtenstein GR, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. A pooled analysis of infections, malignancy, and mortality in infliximab- and immunomodulator-treated adult patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107:1051-63;
4. 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;
5. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Infliximab for Crohn's Disease: More Than 13 Years of Real-world Experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24:490-501;
6. 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;
7. Lee WJ, Lee TA, Calip GS, et al. Risk of Serious Bacterial Infection Associated with Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors in Children and Young Adults with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24:883-891;
8. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107:1409–1422;
9. Nyboe Andersen N, Pasternak B, Friis-Møller N, et al. Association between tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *BMJ.* 2015;350:h2809;
10. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *CMAJ.* 2009; 181:787-96.