

REAZIONI INFUSIONALI ALL'INFLIXIMAB IN PAZIENTI PEDIATRICI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI E RUOLO DELLA PREMEDICAZIONE CON STEROIDI

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

TAKE HOME MESSAGES

- In una coorte di 226 bambini trattati con infliximab perché affetti da MICI l'incidenza di reazioni infusionali è stata molto bassa
- La premedicazione con steroidi non ha influenzato la probabilità di manifestare una reazione infusione all'infliximab
- La premedicazione con steroidi, pertanto, non dovrebbe ritenersi una procedura standard nei bambini affetti da MICI da trattare con infliximab.

INTRODUZIONE

L'infliximab è un anticorpo monoclonale diretto contro il TNF α , citochina pro-infiammatoria che svolge un ruolo molto importante nella patogenesi delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) [1]. Per tale motivo, l'infliximab si è rivelato un potente farmaco capace di indurre e mantenere la remissione sia negli adulti che nei bambini affetti da MICI [2]. Le reazioni infusionali sono relativamente frequenti nei pazienti trattati con infliximab, specialmente nei bambini, con una prevalenza compresa tra il 12% ed il 38% [3,4]. Nonostante ciò, ancora non esiste un consenso comune sulla definizione di reazione infusione, sebbene siano comunemente accettata una sintomatologia caratterizzata da dispnea, rossore e prurito diffusi [5]. Inoltre, le evidenze riguardanti i fattori di rischio potenzialmente associati al verificarsi delle reazioni infusionali sono limitate [6]. Si ritiene che l'utilizzo della premedicazione, con antistaminici e/o steroidi, possa limitare l'incidenza delle reazioni infusionali all'infliximab [7]. Tuttavia, gli stessi antistaminici e steroidi possono causare delle reazioni avverse, ed inoltre la premedicazione in sé predispone ad un allungamento delle tempistiche di somministrazione della terapia. In aggiunta, un ampio studio di coorte condotto su popolazione adulta, ha evidenziato un maggior rischio di reazioni infusionali nei pazienti che avevano ricevuto la premedicazione con antistaminici, mentre gli steroidi non sembravano influenzare l'occorrenza di tale evento avverso [3].

Nei bambini, il beneficio della premedicazione nei confronti del verificarsi delle reazioni infusionali non è stato evidenziato nell'ambito di diversi studi retrospettivi, che tuttavia raccoglievano casistiche ridotte [8]. Pertanto, considerando che le reazioni infusionali rappresentano spesso una causa di interruzione definitiva del trattamento con infliximab [9], è auspicabile fare chiarezza sul ruolo della premedicazione nel prevenire o limitare l'insorgenza delle reazioni infusionali all'infliximab, in particolare in un *setting* delicato quale quello delle MICI in età pediatrica [10]. A tal proposito, è stato pubblicato di recente uno studio caso-controllo condotto in Olanda, in una popolazione pediatrica di pazienti affetti da MICI trattati con infliximab, con l'obiettivo di valutare l'influenza degli steroidi come strategia di premedicazione per evitare l'insorgenza di reazioni infusionali [11].

METODI

Sono stati presi in esame i pazienti afferenti presso due centri di riferimento olandesi, l'Amsterdam University Medical Centers ed il VU medical center, affetti da MICI e con età inferiore a 18 anni, trattati con infliximab nel periodo compreso tra il 1998 ed il 2018. Uno dei due centri praticava la premedicazione con steroidi di routine, mentre l'altro centro non prevedeva l'utilizzo della premedicazione. La somministrazione di infliximab nei pazienti arruolati, ha seguito lo schema approvato in scheda tecnica, consistente in un dosaggio di 5 mg/Kg alla settimana 0, alla settimana 2 ed alla settimana 6, seguiti da una dose di mantenimento (sempre 5 mg/Kg) ogni 8 settimane. La premedicazione veniva eseguita di routine nell'ospedale VU medical center, 30 minuti prima della somministrazione di infliximab, con 100 mg di idrocortisone per via endovenosa per i pazienti con più di 5 anni, e con 50 mg di idrocortisone per via endovenosa per i pazienti con meno di 5 anni. Le reazioni infusionali sono state distinte in moderate o severe (moderata se autolimitante, oppure se si riduceva fino a scomparire con il rallentamento dell'infusione o con la temporanea sospensione; severa se necessitava dell'interruzione definitiva della somministrazione in corso).

RISULTATI

Un totale di 226 pazienti pediatrici hanno ricevuto 3433 infusioni di infliximab, con una media di 15 infusioni a paziente. Il gruppo dei pazienti che ricevevano la premedicazione era composto da 91 soggetti, mentre 135 soggetti nel gruppo senza premedicazione. Il gruppo senza premedicazione differiva significativamente dall'altro perché la percentuale di pazienti affetti da MC era maggiore, così come la

percentuale di pazienti in terapia con immunomodulatori (azatioprina o mercaptopurina); inoltre, questo gruppo aveva ricevuto un numero maggiore di infusioni. Nel gruppo con premedicazione, sono state registrate 15 (1.4% di tutte le infusioni) reazioni infusionali in 13 pazienti, rispetto a 34 reazioni infusionali (1.4% di tutte le infusioni) in 23 pazienti del gruppo che non riceveva premedicazione. Le reazioni severe (di grado 4) sono state tre, tutte nel gruppo di pazienti che ricevevano la premedicazione. Il numero di pazienti che manifestava una reazione infusione non differiva nel gruppo con premedicazione rispetto a quello senza premedicazione (13/91 vs 23/135, $p = 0.58$). La probabilità di manifestare una reazione infusione dopo aver ricevuto la premedicazione, corretta per la presenza di co-medieazioni con immunomodulatori, era di 1.06 (IC 95% 0.49-2.27, $p=0.89$). Inoltre, la probabilità di sviluppare una reazione infusione di grado severo era di 0.90 (IC 95% 0.24-3.39, $p=0.88$).

CONCLUSIONI

In una coorte di pazienti pediatrici affetti da MICI, la premedicazione con steroidi non era associata con una riduzione nell'incidenza delle reazioni infusionali. Del resto, l'utilizzo della premedicazione sia in pazienti adulti che pediatrici, prima di somministrare infliximab, è oggetto di ampio dibattito [7, 12]. In ambito pediatrico, inoltre, sono davvero pochi gli studi condotti sull'argomento e non omogenei, visto che frequentemente non si fa distinzione, nell'analisi, tra i differenti tipi di premedicazione [9]. Un recente studio retrospettivo che includeva una più ampia coorte di pazienti pediatrici con MICI ha valutato l'influenza della premedicazione con corticosteroidi, antistaminici e paracetamolo sul rischio di reazioni infusionali [13], dimostrando un maggiore rischio di tali reazioni per i pazienti premedicati con steroidi, mentre coloro che ricevevano paracetamolo avevano una minore incidenza di reazioni infusionali. I risultati dello studio olandese, invece, sono in linea con quelli di un ampio studio prospettico di coorte su pazienti adulti con MICI, trattati con infliximab e, alcuni di loro, con premedicazione. Infatti, nel 22.5% delle infusioni, gli steroidi venivano somministrati come premedicazione, ma questa strategia non sembrava garantire una riduzione dell'incidenza di reazioni infusionali [3]. Le limitazioni dello studio olandese comunque risiedono nel fatto che si tratta di uno studio retrospettivo, e come tale non ha permesso di ottenere una puntuale segnalazione di ogni reazione infusione, portando ad una potenziale sottostima degli eventi. Per lo stesso motivo, la caratterizzazione degli eventi avversi, la descrizione delle loro manifestazioni e i dettagli di ciascun episodio possono essere riportati con difficoltà in uno studio retrospettivo. Pertanto, ai fini di una più approfondita conoscenza del ruolo della premedicazione nella terapia con infliximab, soprattutto nelle popolazioni di pazienti pediatrici affetti da MICI, è auspicabile che siano disegnati studi prospettici su larga scala, per ottenere dati riproducibili e affidabili.

BIBLIOGRAFIA

1. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H et al. (1995) Chimeric anti-TNF α monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- α and activates immune effector functions. *Cytokine* 7: 251–259.
2. Corica D, Romano C (2017) Biological therapy in pediatric inflammatory bowel disease a systematic review. *J Clin Gastroenterol* 51:100–110.
3. Choquette D, Faraawi R, Chow A, et al. (2015) Incidence and management of infusion reactions to infliximab in a prospective real-world community registry. *J Rheumatol* 42:1105–1111.
4. Kolho KL, Ruuska T, Savilahti E (2007) Severe adverse reactions to infliximab therapy are common in young children with inflammatory bowel disease. *Acta Paediatr Int J Paediatr* 96:128–130.
5. Vande Casteele N, Breyneart C, Vermeire S, et al. (2011) Incidence of acute severe infusion reactions to infliximab depends on definition used rather than assay. *Aliment Pharmacol Ther* 34:401–403.
6. Crandall WV, Mackner LM (2003) Infusion reactions to infliximab in children and adolescents: frequency, outcome and a predictive model. *Aliment Pharmacol Ther* 17:75–84.
7. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, et al. (2015) Infliximab related infusion reactions: systematic review. *J Crohn's Colitis* 9:806–815.
8. Hutsell SQ, Wu M, Park KT (2017) Frequency of severe infusion reactions associated with outpatient infusion of infliximab without premedications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 65:430–431.
9. Jacobstein DA, Markowitz JE, Kirschner BS, et al. (2005) Premedication and infusion reactions with infliximab: results from a pediatric inflammatory bowel disease consortium. *Inflamm Bowel Dis* 11:442–446.
10. Adler J, Sandberg KC, Shpeen BH, et al. (2013) Variation in infliximab administration practices in the treatment of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 57:35–38.
11. van Wassenae EA, Meester VL, Kindermann A, et al. Premedication with intravenous steroids does not influence the incidence of infusion reactions following infliximab infusions in pediatric inflammatory bowel disease patients-a case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Oct;75(10):1445-1450.
12. Hutsell SQ, Wu M, Park KT (2017) Frequency of severe infusion reactions associated with outpatient infusion of infliximab without premedications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 65:430–431.
13. El-Matary W, Dykes DMH, Bauman L et al (2017) Rapid infliximab infusion in children with inflammatory bowel disease:a multicenter North American experience. *Inflamm Bowel Dis* 23:2104–2108.