

EFFETTI GASTROINTESTINALI PARADOSSALI ASSOCIATI ALL'USO DI INIBITORI DELL'INTERLEUCHINA-17

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- Gli inibitori dell'interleuchina-17, secukinumab, ixekizumab e brodalumab, sono attualmente considerati farmaci di prima scelta nel trattamento della spondilite anchilosante e dell'artrite psoriasica;
- Tuttavia, l'utilizzo in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali potrebbe determinare l'insorgenza di "effetti gastrointestinali paradossali", con conseguente aggravarsi delle condizioni patologiche.

INTRODUZIONE

Diversi farmaci biologici, tra cui gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF), sono approvati per il trattamento di diverse condizioni infiammatorie gastroenterologiche, reumatologiche e dermatologiche (1-5). Tuttavia, circa il 30%-40% dei pazienti trattati con tali farmaci non risponde al trattamento farmacologico (resistenza primaria) o perde la risposta nel tempo (resistenza secondaria), motivo per cui sorge la necessità di individuare nuovi farmaci, per contrastare tali condizioni patologiche (6). A tale scopo, negli ultimi anni, sono stati sviluppati gli inibitori dell'interleuchina-17 (IL-17), secukinumab, ixekizumab e brodalumab, che sono risultati efficaci nel trattamento della spondilite anchilosante e dell'artrite psoriasica, con conseguente regressione di tali condizioni patologiche e miglioramento della qualità della vita dei pazienti (7-9). In particolare, i promettenti risultati ottenuti in dermatologia e reumatologia hanno portato alla valutazione dell'utilizzo di tali farmaci nel trattamento della malattia di Crohn e della colite ulcerosa; tuttavia, l'insorgenza di "effetti paradossali", con conseguente aggravarsi della malattia a seguito del loro utilizzo, ha impedito che il loro uso venisse considerato efficace nei pazienti con malattie infiammatorie intestinali (Inflammatory bowel disease - IBD) (10-11). Attualmente, però, i meccanismi fisiopatologici alla base di questi effetti paradossali non sono ben definiti, e non esistono linee guida specifiche per la gestione dei pazienti con riacutizzazione della malattia o insorgenza di nuove IBD dopo terapia farmacologica anti-IL-17.

A tale scopo, è stato condotto uno studio per valutare tutti gli effetti gastrointestinali paradossali associati all'uso degli inibitori dell'IL-17, al fine di definire meglio questi eventi e fornire una valida guida per la gestione di tali effetti nella pratica clinica.

ASPETTI CLINICI CORRELATI ALL'USO DI INIBITORI DELL'IL-17

Diversi studi hanno preso in esame l'utilizzo di inibitori dell'IL-17 in pazienti con IBD e con malattie reumatologiche e dermatologiche, con risultati però spesso contrastanti. In pazienti con morbo di Crohn, la somministrazione di brodalumab (20) e di secukinumab (21) ha determinato, alla sesta settimana di terapia, un aumento dell'indice di attività della malattia in oggetto (Crohn's Disease Activity Index-CDAI) ed una maggiore incidenza di eventi avversi, rispetto ai pazienti trattati con placebo. L'utilizzo di inibitori dell'IL-17 in reumatologia e dermatologia ha, invece, determinato l'aggravarsi o l'insorgenza di nuovi casi di IBD. La somministrazione di brodalumab, secukinumab e ixekizumab in pazienti con psoriasi, artrite reumatoide, spondilite anchilosante e artrite psoriasica, durante un follow-up di 60 settimane, ha mostrato, infatti, un tasso di insorgenza di nuove IBD, corrispondente a 2.4 anni per 1000 pazienti con una maggiore incidenza a seguito del trattamento con ixekizumab e secukinumab (22-24).

"REAL WORLD EVIDENCE"

Dalle analisi di "Real world evidence" sono stati rilevati 19 casi di IBD di nuova diagnosi, a seguito del trattamento con secukinumab, e 2 dopo il trattamento con ixekizumab (25-26). Il tempo medio, prima della comparsa dei sintomi digestivi, è stato di 12.8 mesi. Inoltre, trattamenti alternativi per migliorare i sintomi gastrointestinali, si sono basati principalmente sull'uso di farmaci corticosteroidi e anti-TNF (58% dei casi); nello specifico 10 casi sono stati trattati con anti-TNF (5 infliximab, 3 adalimumab, 1 certolizumab, 1 golimumab), 9 con terapia corticosteroidica, 2 con ustekinumab, 2 con mesalazina e 1 rispettivamente con tofacitinib o azatioprina. In tutti i casi il trattamento con secukinumab è stato interrotto, con conseguente miglioramento di tutti i sintomi rilevati.

CONCLUSIONE

Il trattamento con brodalumab, ixekizumab e secukinumab è stato, dunque, associato a una bassa incidenza di morbo di Crohn e colite ulcerosa, in pazienti con malattie autoimmuni reumatologiche e dermatologiche sia negli studi clinici che nella pratica clinica. Tuttavia, l'insorgenza di effetti gastrointestinali paradossali, a

seguito dell'uso di tali farmaci, non può essere trascurata e richiede un monitoraggio continuo e attento. Sebbene l'insorgenza di IBD possa verificarsi in pazienti che non hanno mai manifestato sintomi gastrointestinali e che non presentano familiarità per IBD, prima di iniziare il trattamento con inibitori dell'IL-17, è necessario, infatti, effettuare un'attenta ricerca della storia familiare di ogni paziente e informarlo del possibile rischio di insorgenza di eventi avversi gastrointestinali in cui potrebbe incorrere (27). E' necessario, inoltre, rilevare i livelli di calprotectina presente nelle feci (Faecal calprotectin - FC), in modo da valutare l'entità dell'infiammazione intestinale. Valori normali di FC (<250 µg/g) dovrebbero autorizzare il trattamento con farmaci anti-IL-17, mentre valori di FC (>250 µg/g) richiedono l'utilizzo di trattamenti alternativi (agenti anti-TNF, ustekinumab, apremilast), in quanto l'aumento dei livelli di FC è stato associato alla presenza di IBD (21,28). La gestione di questi pazienti dovrebbe, inoltre, basarsi su un approccio multidisciplinare, che possa coinvolgere gastroenterologi, dermatologi e reumatologi, al fine di identificare tutti i possibili effetti collaterali legati a questa classe di farmaci e prevenire eventuali complicanze. Infine, sono necessari studi di farmacovigilanza a lungo termine per ottenere dati aggiuntivi sulla sicurezza degli inibitori dell'IL-17 e per comprendere meglio i meccanismi alla base di questi eventi.

BIBLIOGRAFIA

1. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, et al. Crohn's disease. *Lancet* 2017;389:1741–55.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;389:1756–70.
3. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020;14:4–22.
4. Anonymous. Remicade [Internet]. European Medicines Agency, 2018. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade> [Accessed 13 Mar 2020].
5. Anonymous. Stelara [Internet]. European Medicines Agency, 2018. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara> [Accessed 13 Mar 2020].
6. Singh S, George J, Boland BS, et al. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2018;12:635–43.
7. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:978–91.
8. Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-17 and IL-17R: an auspicious therapeutic target for psoriatic disease. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105 Suppl 1:21–33.
9. Wendling D, Verhoeven F, Prati C. Anti-IL-17 monoclonal antibodies for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:55–64.
10. Silfvast-Kaiser A, Paek SY, Menter A. Anti-IL17 therapies for psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2019;19:45–54.
11. Puig L. Paradoxical reactions: anti-tumor necrosis factor alpha agents, ustekinumab, Secukinumab, ixekizumab, and others. *Curr Probl Dermatol* 2018;53:49–63.
12. Fauny M, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1132–1138. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217927
13. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y. The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008;28:454–67.
14. Moseley TA, Haudenschild DR, Rose L, et al. Interleukin-17 family and IL-17 receptors. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003;14:155–74.
15. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell* 2014;157:121–41.
16. Zambrano-Zaragoza JF, Romo-Martínez EJ, Durán-Avelar MdeJ, et al. Th17 cells in autoimmune and infectious diseases. *Int J Inflam* 2014;2014:1–12.
17. Browne SK. Anticytokine autoantibody-associated immunodeficiency. *Annu Rev Immunol* 2014;32:635–57.
18. Ogawa A, Andoh A, Araki Y, et al. Neutralization of interleukin-17 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Clin Immunol* 2004;110:55–62.
19. Wang J, Bhatia A, Krugliak Cleveland N, et al. Rapid onset of inflammatory bowel disease after receiving Secukinumab infusion. *ACG Case Rep J* 2018;5:e56
20. Targan SR, Feagan B, Vermeire S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of Brodalumab in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1599–607.

21. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, et al. Secukinumab, a human anti-IL- 17 monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. [Gut](#) 2012;61:1693–700.
22. Yamada A, Wang J, Komaki Y, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of new onset IBD with the use of anti-interleukin- 17 agents. [Aliment Pharmacol Ther](#) 2019;50:373–85.
23. Hohenberger M, Cardwell LA, Oussedik E, et al. Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. [J Dermatolog Treat](#) 2018;29:13–18.
24. Schreiber S, Colombel J-F, Feagan BG, et al. Incidence rates of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis treated with secukinumab: a retrospective analysis of pooled data from 21 clinical trials. [Ann Rheum Dis](#) 2019;78:473–9.
25. Smith MK, Pai J, Panaccione R, et al. Crohn's-like disease in a patient exposed to anti-interleukin- 17 blockade (ixekizumab) for the treatment of chronic plaque psoriasis: case report. [BMC Gastroenterol](#) 2019;19:162.
26. Hilipose J, Ahmed M, Idiculla PS, et al. Severe de novo ulcerative colitis following ixekizumab therapy. [Case Rep Gastroenterol](#) 2018;12:617–21.
27. Anonymous. Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de maladies chroniques inflammatoires intestinales ? Club Rhumatismes et Inflammation [Internet], 2017. Available: http://www.cri-net.com/ckfinder/userfiles/files/fiches-pratiques/secukinumab/SEC_11_%20MICI_V2.Pdf
28. D'Amico F, Bonovas S, Danese S, et al. Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis. [Aliment Pharmacol Ther](#) 2020;51:689–98