Infliximab: eventi avversi gravi in pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali

Data 17 ottobre 2009
Categoria gastroenterologia

esiste la possibilità di sviluppo di eventi avversi gravi nei pazienti con malattia infiammatoria cronica in trattamento con infliximab e potrebbe essere indicato lo screening per il cancro colon-rettale.

Infliximab, anticorpo monoclonale chimerico diretto contro la citochina tumor necrosis factor alpha (TNF-a) è inserito nelle linee guida per il trattamento di pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale (inflammatory bowel disease – IBD). Tuttavia l'associazione di questo farmaco con lo sviluppo di eventi avversi gravi a lungo termine quali infezioni opportunistiche (es. tubercolosi, polmonite da Pneumocystis jiroveci e actinomicosi polmonare) e neoplasie (soprattutto linfomi) rappresenta un argomento attualmente molto dibattuto.
L'obiettivo di questo studio di coorte retrospettivo della durata di 9 anni, è stato quello di valutare l'insorgenza di eventi avversi gravi durante il trattamento con infliximab in pazienti affetti da IBD.

Nello studio sono stati arruolati pazienti >18 anni di età con diagnosi di IBD che avevano iniziato il trattamento con infliximab presso il Dipartimento di Gastroenterologia ed Epatologia dell'Università Radboud di Nijmegen (Olanda), tra giugno 1999 e ottobre 2007. Pazienti che avevano già assunto in precedenza il farmaco sono stati esclusi dallo studio.

Infliximab è stato somministrato alla dose di 5 mg/kg con infusioni endovenose della durata di 2 ore. Nelle cartelle cliniche sono state registrate le seguenti informazioni relative alla terapia con infliximab: indicazione, dose, durata, farmaci concomitanti (corticosteroidi e immunosoppressori) e il tipo di trattamento (al bisogno vs trattamento di mantenimento programmato). Gli eventi avversi sono stati suddivisi per intensità e causalità. Il grado di intensità degli eventi avversi è stato assegnato facendo riferimento ai criteri adottati dal National Cancer Institute (da grado 0 ossia assenza di eventi avversi a grado 5 ossia decesso). La causalità della reazione (non correlata, dubbia, possibile e probabile) è stata attribuita utilizzando una versione modificata dell'algoritmo proposto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità - Uppsala Monitoring Centre. Tutti gli eventi sono stati correlati al trattamento con infliximab se la causalità della reazione risultava almeno possibile. I pazienti che hanno sviluppato neoplasie durante il follow-up sono stati confrontati con i rimanenti pazienti per gravità dell'IBD (definita dalla presenza di fistole), durata della malattia, dose cumulativa di infliximab e uso di farmaci concomitanti. La mortalità annuale e l'incidenza di infezioni sono state ottenute dividendo il numero di pazienti deceduti o con infezione per la durata del follow-up in anni.

Centoquarantasette pazienti (33% maschi;età media 38 anni e con una durata media della malattia di 16 anni,) hanno ricevuto un totale di 1924 infusioni di infliximab (numero mediano di infusioni per paziente: 10; range: 1-70; follow-up mediano: 59 mesi; range 1-99). Le indicazioni principali sono state morbo di Crohn fistolizzante (80 pazienti; 54%), morbo di Crohn luminale (55 pazienti; 37%), colite ulcerosa (9 pazienti, 6%) e colite indeterminata (3 pazienti, 2%).

Sono state registrate 16 reazioni acute correlate all'infusione, la maggior parte insorte tra la 5° e la 6° infusione, che hanno richiesto sospensione della somministrazione e trattamento con corticosteroidi o antistaminici. In questi pazienti, infliximab è stato somministrato ad una velocità di infusione ridotta nelle sedute successive di trattamento e definitivamente sospeso in caso di ricomparsa dei sintomi.

Ottantanove pazienti (61%) sono stati ricoverati durante il follow-up, per un totale di 300 ospedalizzazioni. Di queste, 60 ospedalizzazioni (20%) sono state attribuite all'uso di infliximab (periodo mediano di degenza: 8 giorni; range 1-48). Su un totale di 57 ricoveri (36 pazienti) avvenuti per insorgenza di infezione grave, 21 sono stati associati all'uso di infliximab. Le infezioni sono state classificate come ascesso (58%), gastroenterite (16%), infezione delle vie urinarie (11%), polmonite (5%), sepsi (9%), e non classificabili (5%). Di tutti i pazienti ospedalizzati, 70 (79%) sono stati sottoposti a 139 interventi chirurgici dei quali il 50% ha interessato il tratto gastrointestinale.

Nove pazienti (6%) hanno sviluppato neoplasie durante il follow-up: 4 casi di carcinoma colon-rettale, 1 tumore carcinoide con un altro carcinoma primario con cellule ad anello con castone del piccolo intestino, 1 cancro della mammella, 2 cutanei (1 carcinoma delle cellule basali e 1 delle cellule squamose) e 1 melanoma superficiale. Tutti gli eventi neoplastici eccetto 1 (adencarcinoma nella regione ileo-rettale) sono stati giudicati correlati all'uso di infliximab. L'insorgenza di tumore non è risultata correlata all'età di insorgenza dell'IBD, ai farmaci concomitanti, alla presenza di fistole o alla dose cumulativa di infliximab ricevuta. Al contrario, i pazienti che hanno sviluppato neoplasie presentavano una durata media dell'IBD superiore rispetto ai pazienti che non avevano sviluppato tumori (29 vs 15; $p < 0.001$)

Durante il follow-up, 8 pazienti (5%) sono deceduti: 6 in seguito allo sviluppo di neoplasia, uno a causa di una complicanza della sindrome dell'intestino corto e un paziente per cause sconosciute. La mortalità è stata del 1.2% in accordo con altri studi clinici condotti su infliximab.

L'incidenza di eventi avversi osservati in questo studio è certamente elevata. Tuttavia la mancanza di una popolazione di controllo (pazienti con caratteristiche patologiche simili ma trattati con farmaci diversi da infliximab) rende impossibile una stima corretta del rischio. Inoltre non è possibile escludere il contributo di farmaci concomitanti (principalmente corticosteroidi e immunosoppressori) allo sviluppo di almeno una parte degli eventi. Infine la natura retrospettiva del

protocollo ha reso impossibile la raccolta di informazioni sulla risposta al trattamento con infliximab nei singoli pazienti.

Sebbene infliximab abbia acquisito una ruolo di primo piano nel trattamento delle IBD, i clinici che prescrivono farmaci biologici dovrebbero essere consapevoli della possibilità di sviluppo di eventi avversi gravi.

Nei pazienti in trattamento con infliximab potrebbe essere indicato lo screening per il cancro colon-rettale.

Prima di considerare la possibilità di somministrare infliximab in pazienti con IBD che non rispondono alla terapia convenzionale, dovrebbero essere sempre valutate tutte le possibili cause alternative di aggravamento dei sintomi.

Dottoressa Sabrina Montagnani e Dottor Marco Tuccori

Riferimentobibliografico

de Vries HS et al. Serious events with infliximab in patients with inflammatory bowel disease. Drug Safety 2008; 31: 1135-44.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]