

AGENȚII BIOLOGICI – UN NOU ÎNCEPUT ÎN TRATAMENTUL BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE ÎN ROMÂNIA

Cristina Cijevschi Prelipcean
Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T. Popa”, Iași

În România, boala inflamatorie intestinală (BII) are o distribuție extrem de heterogenă. Astfel, incidența rectocolitei ulcero-hemoragice (RCUH) variază regional de la 5,51 cazuri/100000 persoane/an în Mureș la numai 0,20 cazuri/100000 persoane în Caraș-Severin. Pentru boala Crohn (BC), incidența variază între 1,92/100000 persoane în Timișoara până la incidența de 0 cazuri/100000 de persoane în Caraș-Severin. Comparativ, în Europa, incidența este mai mare: 8,7-11,8 cazuri/100000 persoane/an pentru RCUH și respectiv 3,9-7 pentru BC, cu mențiunea că în Marea Britanie și țările Nordice incidența este cu 40% până la 80% mai mare față de restul țărilor europene [1,2]. În România, în ansamblu, incidența BII este scăzută, fiind de 0,23-4,32 cazuri/100000 persoane/an pentru RCUH și respectiv 0,12-1,71 cazuri/100000 de persoane pentru BC [3]. Se păstrează foarte bine gradientul est-vest și mai puțin bine cel nord-sud.

În prezent, în România pentru RCUH există tendința de stabilizare cu preponderența sexului masculin și a mediului urban. Incidența este bimodală în raport cu vârsta, cu un maxim la 18-35 de ani și un al doilea vârf mai mic între 55-65 de ani, cu toate că diagnosticul este posibil la orice vârstă. BC în România are în prezent incidență în creștere pe seama grupului de vârstă sub 40 de ani, predominând la femei în mediul urban.

Odată cu introducerea agenților biologici în tratamentul BII istoria naturală a acestor afecțiuni s-a schimbat radical, și în mod particular evoluția BC. Agentul biologic ideal trebuie să intervină precoce în cascada inflamatorie din BII, să fie selectiv, fără să crească morbiditatea și mortalitatea, să nu fie imunogenic și să asigure răspuns susținut în timp. Concret, agenții biologici în BII induc și mențin remisiunea, administrarea lor făcând posibilă diminuarea dozelor de steroizi, ameliorarea până la vindecare a fistulelor perianale, și nu în ultimul rând, prin toate aceste efecte benefice, creșterea calității vieții pacientului.

În 1998, primul agent biologic introdus în tratamentul BII a fost *Infliximab*-ul (anticorp chimeric anti-alfa TNF). Ulterior, în 2007, din aceeași clasă dar mai puțin antigenic, s-a început folosirea *Adalimumab* și din 2008, *Certolizumab* pegol (care prin pegylare poate fi administrat subcutan la 4 săptămâni). Din clasa agenților biologici, dar, de această dată anti-alfa-4-integrina, deci cu mecanism de acțiune diferit față de primii trei este *Natalizumab* [4-6]. *Infliximab*-ul este indicat în boala Crohn în următoarele situații:

1. forme active medii sau severe de boală care nu au răspuns sau sunt contraindicate pentru terapia adecvată (cortizon, imunosupresive) [7-9];
2. fistule cronice non-supurative sau fistule perianale care nu au răspuns la tratament adecvat (antibiotice, drenaj chirurgical și/sau terapie imunosupresivă) [7-9].

Inducția remisunii se face cu *Infliximab* (IFX) 5 mg/kg corp perfuzie lentă, săptămâna 0, 2, 6. Lipsa de răspuns la a treia administrare selectează non-responderii. Menținerea remisunii se face prin administrare de IFX 5 mg/kg corp la 8 săptămâni. Această administrare se poate face fie „regular” (este de preferat), fie „on demand” (se însoțește de creșterea anticorpilor anti-IFX) sau se poate asocia cu un imunomodulator (azatioprina). Această ultimă opțiune se însoțește de scăderea anticorpilor anti-IFX. Menținerea asocierii reprezintă o punte către tratamentul de lungă durată cu imunomodulator (azatioprina, 6 mercaptopurina); administrarea IFX la fiecare opt săptămâni, se însoțește, după o perioadă de timp, în aproximativ 40-50% din cazuri, de pierderea răspunsului [10-12]. În această situație una dintre opțiuni este creșterea dozei de la 5 la 10 mg/kg corp/zi. Fără o acceptare unanimă se încearcă, cu rezultate favorabile, în cazuri selecționate (tineri, cu durată scurtă a bolii), administrarea IFX în terapia „top-down” în loc de „step-up”. Studiile din literatură, în aceasta situație, arată un raport cost-eficiență favorabil comparativ cu „step-up”. Un alt termen întâlnit frecvent în terapia cu agenți biologici inclusiv cu IFX este „switch-ul” care se face în trei mari categorii de situații:

1. non-responder de primă intenție, context în care se reevaluează alte posibile cauze. Se schimbă IFX cu alt agent biologic din aceeași clasă sau din altă clasă de agenți biologici (*adalimumab*) cu efect favorabil în mai mult de 32% din cazuri;
2. pierderea răspunsului pe parcursul tratamentului impune fie mărirea dozei așa cum am amintit anterior, fie schimbarea cu un alt agent biologic din aceeași clasă sau dintr-o clasă diferită;
3. în caz de intoleranță la IFX se schimbă agentul biologic din aceeași clasă sau se schimbă clasa [7,10].

Terapia cu *Infliximab* în rectocolita ulcerohemoragică în Europa este nuanțată. *Infliximabul* este considerat terapie de rezervă eficientă în 70% din formele de rectocolită severă refractară la corticoterapie sau contraindicată la aceasta. Răspunsul se obține după 5-7 zile, remisuniunea fiind de obicei de lungă durată. Numărul de perfuzii nu este clar stabilit, de obicei sunt necesare de la o singură doză de 5mg/kgc i.v . până la 2-3 doze pentru prevenirea colectomiei. Se indică de asemenea în timpul tratamentului profilaxia cu antibiotice pentru infecții oportuniste [7].

Efectele secundare ale tratamentului cu IFX constau în:

1. reactivarea unei tuberculoze latente (totdeauna înaintea deciziei de administrare se face un bilanț anamnetic al bolnavului și obligatoriu radiografie toracică);
2. infecții respiratorii, urinare, activarea hepatitelor virale B sau C în 24% din cazuri. Se impune anterior tratamentului cu IFX vaccinare antigripala, anti-virusul A și B și anti- papiloma virus;
3. precipitarea unei insuficiențe cardiace cât și a afecțiunilor neurologice demielinizante;
4. poate determina hipersensibilitate de tip acut (2-4 ore) sau de tip întârziat (3-14 zile); pentru prevenirea reacției de hipersensibilitate se administrează antiinflamatorii, antitermice sau corticoterapie pe perioadă scurtă;
5. anticorpii anti-infliximab pot apărea în special în tratamentul on-demand și pot fi combătuți prin administrarea corticoterapiei +/- imunomodulator;
6. discutabile sunt afecțiunile limfoproliferative precipitate de tratamentul cu *Infliximab*. De actualitate este limfomul T hepato-splenic apărut la tânăr sub tratament cu *Infliximab* și tiopurine;

7. mortalitatea secundară tratamentului cu IFX apare în 1% din cazuri și este legată de administrarea agentului biologic la vârstă înaintată, prin comorbidități sau stare septicemică [11-14].

Din 2007, așa cum am amintit anterior se folosește și un alt agent biologic anti-TNF alfa: *adalimumabul*. Este mai puțin antigenic. Se folosește în doze de inducție de 160 mg subcutan, apoi 80 mg la 2 săptămâni. Pentru menținerea remisiunii se administrează 40 mg la 2 săptămâni. Este indicat la pacienții care nu tolerează *infliximab* sau au dezvoltat anticorpi anti-*infliximab*.

Din 2008 se folosește *certolizumabul* pegol 4 mg subcutan la 4 săptămâni. La fel ca *adalimumabul*, este puțin antigenic păstrând în rest efectele secundare ale clasei din care face parte (anticorpi anti-alfa TNF) [10,14]. Pentru *natalizumab* – agent biologic anti-alfa 4 integrină – experiența este doar în trialuri clinice și nu poate fi recomandat în practica curantă. În România în prezent în BII se pot folosi agenți biologici, și anume *infliximab* și *adalimumab*. Rolul acestui editorial este de a face, pe de o parte, cunoscută folosirea agenților biologici în BII și în România, iar, pe de alta parte, de a face cunoscută existența unui protocol care ghidează pașii folosirii acestor agenți în experiența românească a BII [15].

BIBLIOGRAFIE

1. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1505-1517.
2. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted county, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13: 254-261.
3. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentric study *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16: 1153-115.
4. van Assche G. Biological Agents in IBD, Present and Future, *7th ECCO Consse on IBD – 4th Congress of ECCO, Abstract book*; Hamburg: 2009. p. 41-54.
5. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 129: 807-818.
6. Osterman MT, Lichtenstein GR. Current and future anti-TNF therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2007; 10: 195-207.
7. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis*. 2008; 2: 1-23.
8. Stange EF, Travis S. The European consensus on ulcerative colitis: new horizons? *Gut* 2008; 57: 1029-1031.
9. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(2): 465-483.
10. Rutgeerts P, Vermeire S, van Assche G. Biological therapies for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009; 136: 1182-1197.
11. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2006; 130: 935-939.
12. Calabrese E, Pallone F. It is always necessary to treat CD Patients?; Clinician's Guide IBD, *Crohn's and Colitis Foundation of America Inflammatory Bowel Dis*. 2008; 14 (S 2A).
13. Erm T, Lurix E, Casho F. Current medical therapies for Crohn disease. *Gastroenterology and Hepatology*. 2009; 5(5): 348-252.
14. Scherl EJ. Crohn's and colitis: Treatment of 5-ASA. Responders and non-responders. *Gastroenterology & Endoscopy News*. 2008; Special Edition. p. 69-73.
15. Protocol privind recomandarea și monitorizarea terapiei biologice în Bolile Inflamatorii Intestinale Nespecifice (Rectocolia ulcerohemoragica și boala Crohn); 2009. p. 40-51.