

## TERAPIA CU AGENȚI BIOLOGICI ÎN BOALA INFLAMATORIE INTESTINALĂ – PROFILUL PACIENTULUI

Cristina Cijevschi, Cătălina Mihai  
Universitatea de Medicină și Farmacie “Gr. T. Popa” Iași  
Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie  
Spitalul Universitar “Sf. Spiridon” Iași

Bolile inflamatorii intestinale (BII) constituie o patologie mereu în actualitate, atât prin creșterea constantă a incidenței bolii Crohn (BC), cât și prin progresele diagnostice și terapeutice [1]. Acestea din urmă au dus la necesitatea abordării multidisciplinare a cazurilor de BII, în care doar o echipă format din gastroenterolog, chirurg, radiolog, anatomopatolog, infecționist, pneumoftiziolog poate realiza cu succes managementul pacienților.

Agenții biologici au revoluționat practic abordarea terapeutică a pacienților cu BII. Dacă în urmă cu câțiva ani ne propuneam pentru pacientul cu BC sau rectocolită ulcero-hemoragică (RCUH) inducerea și menținerea remisiunii clinice, literatura ultimilor ani vorbește despre așa numita “deep remission” care presupune, pe lângă remisiunea clinică și biologică și “vindecarea mucoasei” [2]. Acest ultim deziderat se poate obține cu ajutorul agenților biologici care, priviți în această perspectivă, au capacitatea de a modifica evoluția și istoria naturală a BII.

Piramida terapeutică clasică în BII pornește de la derivați de 5 – aminosalicilic (în RCUH), budesonid și antibiotice (în BC) în formele ușoare și moderate de boală, trece apoi la corticosteroizi parenteral și imunomodulatoare (azatioprină, metotrexat), în “vârful” piramidei situându-se agenții biologici și terapia chirurgicală. Întrebarea firească, în lumina celor enunțate anterior, este dacă a sosit momentul “inversării” piramidei terapeutice, conform strategiei “top down” , prin introducerea precoce a terapiei cu agenți biologici.

Pe de o parte agenții anti-TNF (infliximab, adalimumab, certolizumab) acționează țintit pe mediatorii inflamației intestinale și și-au dovedit eficiența în inducerea și menținerea remisiunii, în închiderea fistulelor, în manifestările extraintestinale (artrite, pyoderma gangrenosum, eritem nodos), în reducerea necesarului de corticosteroizi, a intervențiilor chirurgicale și spitalizărilor [3]. Mai mult decât atât ei pot asigura vindecarea mucoasei și pot modifica evoluția bolii pe termen lung. Pe de altă parte terapia biologică aduce cu sine costuri însemnate și, nu în ultimul rând, efecte secundare numeroase, dintre care infecțiile severe și limfomul hepato-splenic cu celule T pot pune în primejdie viața pacientului [4].

Ghidurile și protocoalele de terapie în BII (atât cele internaționale cât și protocolul românesc) stipulează că terapia biologică este clar indicată la pacienții cu BC cortico-refractară sau cortico-dependentă, la cei refractari sau în caz de eșec al terapiei imunomodulatoare, la cei cu fistule complexe, precum și în RCUH refractară – forme moderat-severe. Agenții biologici sunt contraindicați în caz de infecții (infecții acute, abcese sau infecții latente netratate cum ar fi tuberculoza sau hepatita virală B), stenoze fibroase, istoric de neoplazie sau boli limfoproliferative, insuficiență cardiacă severă, boli demielinizante [5-7].

Există însă o categorie specială de pacienți pe care ghidurile internaționale îi identifică ca având un prognostic nefavorabil la care introducerea precoce a terapiei biologice ar putea influența evoluția și prognosticul bolii. Cercetările ultimilor ani se focalizează pe identificarea parametrilor clinici, endoscopici, ai markerilor inflamatori, serologici și genetici care ar putea individualiza acești pacienți.

Din punct de vedere **clinic** există numeroase studii care încearcă să definească “BC debilitantă” sau “BC severă”. Concluziile acestor studii arată că fumatul, vârsta tânără la debut, boala extensivă, localizările “cu risc” (gastroduodenală, rectală), interesarea ano-perianală, fistulele și stenozele, nevoia inițială de corticoterapie și manifestările extraintestinale (artrita, uveita, pyoderma gangrenosum) sunt principalii factori de risc ai unui prognostic nefavorabil [8,9].

Există o strânsă legătură între activitatea **endoscopică** a bolii și prognostic. În BC prezența ulcerărilor severe și extinse se asociază cu un risc de colectomie de peste 50% după 8 ani de evoluție [10]. Terapia biologică și-a dovedit eficiența la pacienții cu leziuni endoscopice severe (studiul SONIC a arătat remisiune la săptămâna 26 de tratament cu infliximab la 50,5% din pacienții cu leziuni endoscopice inițiale comparativ cu numai 33,3% la cei fără leziuni endoscopice) [11].

**Markerii inflamatori** nespecifici (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă) nu și-au dovedit eficiența în aprecierea evoluției bolii. În schimb, calprotectina fecală și lactoferina, în ciuda unei specificități reduse, pot evalua activitatea inflamatorie în BII și pot fi utilizate în monitorizarea terapiei și ca marker surogat ai vindecării mucoasei [12]. În prezent se desfășoară studii (CALM, ADACAL) care să stabilească rolul calprotectinei în prognosticul BII.

**Markerii serologici și genetici** se asociază în primul rând cu modul de evoluție al BII: titrul crescut de anticorpi pANCA semnifică un risc crescut de pouchită după colectomie în RCUH, ASCA pozitivi (Ig G și Ig A) se asociază cu evoluție severă și necesar de chirurgie, Nod 2 crește riscul de boală fibrostenozantă, IBD5, OCTN1 și 2 semnifică asociere cu boala perianală, prezența Nod2/CARD 15 se corelează cu nevoia precoce de chirurgie și riscul crescut de recurență postchirurgicală [13,14].

Trebuie să subliniem faptul că în prezent nici unul din markerii clinici, endoscopici, inflamatori, serologici sau genetici enunțați nu are putere discriminativă și nu poate individualiza singur pacienții care necesită inițierea precoce a terapiei biologice. Indicațiile și contraindicațiile “clasice” ale agenților - anti TNF sunt clar stipulate în ghiduri și protocoale. Decizia de “inversare” sau “accelerare” a piramidei terapeutice în cazul pacienților cu prognostic nefavorabil trebuie luată de persoane experimentate în terapia BII, care să pună în balanță beneficiile vs riscuri pentru fiecare pacient în parte. Se speră ca cercetările viitoare să identifice acei markeri biologici sau genetici care ne vor ajuta să conturăm profilul pacientului ce necesită terapie biologică în BII.

#### BIBLIOGRAFIE

1. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1785–1794.
2. Rubin DT. Combining approaches in the management of inflammatory bowel disease. *AGA Postgraduate Course* 2011; 1-13.
3. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, Rachmilewitz D, Wolf DC, Olson A, Bao W, Hanauer SB. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn’s disease. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 402–413.

4. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, de Suray N, Branche J, Sandborn WJ, Colombel JF. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: metaanalysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(6): 644-653.
5. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes DW, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange EF, Travis SP; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence – based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn Colitis* 2010; 4(1):28-62.
6. 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.
7. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quary A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. The London position Statement of the World Congress of Gastroenterology on biological therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis organization: when to start, when to stop, which drug to choose and how to predict response? *Am J Gastroenterol* 2011; 106(2): 199-212.
8. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006; 130(3): 650-656.
9. Loly C, Belaiche J. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(8): 948-954.
10. Allez M, Lemann M, Bonnet J et al. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 947-953.
11. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362(15): 1383–1395.
12. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 140(6): 1817-1826.
13. Spivak J, Landers CJ, Vasiliauskas EA, Abreu MT, Dubinsky MC, Papadakis KA, Ippoliti A, Targan SR, Fleshner PR. Antibodies to I2 predict clinical response to fecal diversion in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(12): 1122-1130.
14. Vermeire S. Severe Crohn's disease. *8<sup>th</sup> IBD Intensive Advanced Course* 2010; 81-85.