

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Febbraio 1999

numero 2

APPUNTI DI TERAPIA

Gli anti-fattore di necrosi tumorale α nella cura della malattia di Crohn

G. Bartolozzi

Nel fascicolo di ottobre 1998 di Medico e Bambino è stato dato ampio spazio ai diversi aspetti della malattia di Crohn.

La prevalenza delle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) nei Paesi del sud Europa (4 Centri italiani) è dell'8,7 e del 3,9 per 100.000 abitanti, rispettivamente per la colite ulcerosa (CU) e per il morbo di Crohn (MC). L'impressione è che negli anni recenti si assista a un progressivo aumento del numero di casi e a un'anticipazione nei confronti dell'età. La malattia ha dimostrato un andamento nettamente di tipo familiare, per cui i parenti di primo grado di pazienti affetti da MC hanno un rischio di contrarre la malattia da 12 a 15 volte più elevato rispetto alla popolazione generale.

Il fattore di necrosi tumorale α (TNF α) è una citochina che svolge un ruolo fondamentale nella MC: esso è infatti presente in alte concentrazioni nel siero e nelle feci di pazienti con MC, nonché nelle cellule della loro mucosa intestinale. Ha un effetto sinergico con altre citochine, agendo sulla proliferazione, differenziazione e funzionamento di quasi tutti i tipi di cellule. Ne deriva che il TNF α contribuisce all'insorgenza, al mantenimento dei processi infiammatori della mucosa intestinale, nonché alla comparsa del successivo tessuto di riparazione, caratteristico della MC.

LA RIDUZIONE DELL'ATTIVITÀ DEL TNFA

Vi sono due vie per ridurre la produzione o gli effetti del TNF α :

- neutralizzare questa citochina con anticorpi anti-TNF α
- interferire con la produzione di TNF α , attraverso la modulazione della trascrizione endonucleare della citochina, mediante inibitori della fosfodiesterasi (PDE), come la pentossifillina

LA TERAPIA DELLA MALATTIA DI CROHN CON ANTI-TNFA

Numerosi studi in diversi modelli animali con MICI e in pazienti con MC in fase attiva, hanno chiaramente dimostrato i benefici ottenibili con questo tipo di trattamento. I primi studi in aperto in pazienti con MC corticosteroidi-refrattaria hanno evidenziato una completa remissione clinica, un notevole miglioramento degli aspetti endoscopici e un netto miglioramento dei parametri biochimici nella gran parte dei pazienti.

Per ricercare la sicurezza, la tolleranza e la risposta agli anticorpi anti-TNF α è stato condotto un studio multicentrico su 108 pazienti con MC in fase attiva, che stavano ricevendo prednisone alla dose di 15 mg o più al giorno per almeno 1 mese. Essi furono trattati (5 pazienti per ciascuna dose) con una singola iniezione endovenosa di 1, 5, 10 o 20 mg/kg di infliximab (anticorpo anti-TNF α): i soggetti vennero seguiti per 12 settimane. Il 90% di essi mostrò una risposta clinica durante le prime 4 settimane, cioè una caduta di almeno 70 punti dell'indice di attività della MC (CDAI), senza una chiara relazione dose-effetto. La remissione clinica (una caduta del CDAI di oltre 150 punti) venne ottenuta nel 40% dei pazienti, ancora senza grandi differenze fra le dosi. Dopo 12 settimane, solo un soggetto su 5, fra quelli che avevano ricevuto le dosi più basse, mostrava i benefici della cura, mentre negli altri gruppi da 2 a 4 pazienti continuavano a presentare ancora una buona risposta clinica. La gravità delle lesioni endoscopiche fu sostanzialmente ridotta nei 3 gruppi che avevano ricevuto le dosi più elevate. Un paziente presentò un'anemia emolitica dopo 2-3 mesi e un paziente venne sottoposto a resezione parziale dell'ileo per ostruzione intestinale. Un miglioramento istologico venne anche dimostrato in 13 su 15 pazienti che avevano ricevuto le dosi più alte.

Questo studio è stato continuato con quei pazienti che avevano avuto una buona risposta clinica a 8 settimane dal trattamento. 73 dei 108 pazienti ricevettero 4 dosi di 10 mg/kg di anti-TNF α o di placebo per 4 volte, alla distanza di 8 settimane l'una dall'altra. I pazienti trattati presentarono benefici fino a 44 settimane dopo l'inizio del trattamento. Nel gruppo placebo pochi pazienti mostrarono una risposta. La risposta clinica, sebbene non statisticamente significativa ($p < 0,05$), fu presente in molti soggetti del gruppo trattato.

In uno studio più recente sono stati trattati 94 pazienti con MC, che presentavano da molto tempo fistole (addominali o perineali): essi ricevettero, contro placebo, 3 infusioni di 5 o 10 mg/kg di infliximab (anti-TNF α) a 0, 2 e 6 settimane. Si ebbe chiusura della fistola nel 67,7% (gruppo con 5 mg/kg) e nel 56,3% (gruppo 10 mg/kg) dei pazienti, contro il 25,8% del gruppo placebo. Il tempo mediano della risposta fu di 14 giorni nei gruppi trattati e di 42 giorni nel gruppo placebo.

Il meccanismo col quale gli anticorpi anti-TNF α esercitano la loro attività non è ancora ben chiaro. La neutralizzazione del TNF α circolante e dei suoi recettori sulla superficie cellulare sembra la principale attività, perché in tal modo viene inibita la cascata delle citochine e quindi della stimolazione immune cellulare. Una citotossicità diretta sembra meno importante.

LA TERAPIA CON INIBITORI DELLA TRASCRIZIONE DEL TNF α

Cosa è stato ottenuto attraverso l'altra strada, quella della pentossifillina, che agisce bloccando la trascrizione endonucleare?

In uno studio su 16 pazienti con MC corticosteroido-resistente, nonostante che la pentossifillina (400 mg, 4 volte al giorno per 4 settimane) riuscisse a ridurre la liberazione dell'anti-TNF α a livello cellulare, non risultò alcun evidente miglioramento del CDAI e della situazione endoscopica.

COSA RISERVA IL FUTURO?

Non vi è dubbio che nel futuro un sempre maggior numero di studi verrà dedicato all'impiego degli anticorpi anti-TNF α , associati o meno ad altre terapie, nella cura del morbo di Crohn. Ma nel contempo è necessario avere a disposizione più informazioni sul dosaggio più idoneo, sull'efficacia di lunga durata, sugli effetti collaterali, sull'identificazione genetica dei non-responder e infine sui meccanismi intimi dell'attività dell'anticorpo. Va inoltre presa in considerazione la possibilità di comparsa di anticorpi anti-TNF α .

Ulteriori studi andranno compiuti anche per stabilire con esattezza l'efficacia di sostanze che impediscano la trascrizione endonucleare del TNF α .

Bibliografia

- Bauditz J, Haemling J, Ortner M et al - Treatment with tumour necrosis factor inhibitor oxpentifylline does not improve corticosteroid dependent chronic Crohn's disease - Gut 40, 470-4, 1997
- Bitton A - Anti-tumor necrosis factor α Crohn's disease guided missile - Inflamm Bowel Dis 4, 173-4, 1998
- Lionetti P, Veltroni M, Pazzaglia A et al - Malattia di Crohn: fra epidemiologia e patogenesi - M&B 17, 503-9, 1998
- McCabe RP, Woody J, van Deventer S et al - A multicentric trial of cA21 anti-TNF chimeric monoclonal antibody in patients with active Crohn's disease - Gastroenterology 110, A962, 1996
- Rutgeerts P, D'Haens G, van Deventer SJH et al - Retreatment with anti-TNF α chimeric antibody (cA2) effectively maintains cA2-induced remission in Crohn's disease - Gastroenterology 112, A 1078, 1997
- van Deventer SJH, van Hogezaand RA, Present D et al - Controlled study of anti-TNF α treatment for enterocutaneous fistulae complicating Crohn's disease - United European Gastroenterology Week, 18-23 october 1997, Birmingham
- van Hogezaand RA, Verspaget HW - The future role of anti-tumour necrosis factor- α products in the treatment of Crohn's disease - Drugs 56, 299-305, 1998