

A.M.I.C.I. LIGURIA

Periodico trimestrale d'informazione e divulgazione
dell'associazione A.M.I.C.I.

Anno 5 - Numero 3

Ottobre 2003

IN QUESTO NUMERO

- Notizie dall'associazione*
- Profili farmacocinetici*
- Le terapie biologiche*
- La nostra prossima iniziativa*

DA NON PERDERE: INFORMAZIONI!

NUOVO QUESTIONARIO AIGO

All'interno del giornalino troverà un foglio questionario, con la relativa busta di ritorno preaffrancata. Si tratta di un'iniziativa concordata dalla nostra Federazione Nazionale con l'AIGO (Associazione Italiana Gastroenterologi Ospedalieri), allo scopo di meglio conoscere la diffusione della terapia con Infliximab ed il giudizio del malato su di essa. Invitiamo tutti i nostri soci a rispondere; il questionario è breve e di semplice compilazione.

IL NOSTRO QUESTIONARIO SU "LA PERCEZIONE DA PARTE DEL MALATO"

Per quanto riguarda, invece, la nostra ricerca per cui, ricorderà, ha ricevuto all'inizio dell'anno un corposo questionario, invieremo, a breve, un'apposita pubblicazione con gli esiti, e cercheremo gli sponsor per organizzare un apposito Convegno.

RESPONSABILE AMICI PER LA PEDIATRIA

Chierchia Lina, di Pietra Ligure, mamma di una bambina con micis, si occupa, già da qualche mese, della responsabilità del settore pediatrico per A.M.I.C.I. LIGURIA. E' una bella notizia, che volevamo dare ai nostri soci e lettori, a dimostrazione della nostra attenzione sui temi delle micis in pediatria, ringraziando Lina per la sua disponibilità e voglia di fare. Per contattare Lina: ivanorozzi@tin.it, o telefonando in associazione.

LINEA TELEFONICA E NUOVO INDIRIZZO DI POSTA ELETTRONICA

Nel mese di Agosto ci siamo attivati per cambiare il gestore telefonico: siamo passati da Telecom a Fastweb. Ciò è stato fatto per ragioni di maggiore celerità nell'uso della posta elettronica e di Internet. Purtroppo, in quel mese la segreteria telefonica dell'associazione ha cessato di funzionare: ce ne scusiamo con chi avesse tentato di mettersi in contatto con noi. Il numero telefonico è invariato, mentre il nostro nuovo indirizzo di posta elettronica è: amici.liguria@fastwebnet.it.

COMMISSIONE NAD A ROMA

Sempre in tema di pediatria, è con vero piacere che informiamo i nostri soci che la Federazione AMICI è stata chiamata, dalla Direzione generale della valutazione e della farmacovigilanza del Ministero della Salute, a far parte di un gruppo di lavoro (unica associazione di malati) che dovrà proporre soluzioni al problema della nutrizione artificiale domiciliare (NAD) a livello nazionale. Si tratta di un problema sentito dagli stomizzati, dai portatori di micis, ed in particolare dai bambini e adolescenti, per i quali è rilevante l'approccio terapeutico costituito dall'alimentazione.

Tutta la nostra opera di questi anni ha avuto, finalmente, quella visibilità per la quale abbiamo lavorato.

A partecipare al gruppo di lavoro è stato incaricato Gilberto Montebelli, Presidente di A.M.I.C.I. Marche.

BORSA DI STUDIO AMICI

La borsa di studio su una tesi sulle micis, che avevamo bandito con l'Università di Genova già da due anni, per l'importo di 516 €, è stata assegnata, lo scorso mese di giugno, alla Dr.ssa Cotellessa Tiziana, che ha presentato, con 110 e lode, una tesi sull'Infliximab, il nuovo farmaco anti TNF α , frutto della ricerca biotecnologica. Appena possibile, grazie anche al consenso del relatore della tesi, il Prof. Roberto Testa, del DIMI, pubblicheremo stralci della tesi della Cotellessa.

DIFFERENZA DI PREZZO SUI FARMACI

Da aprile, con la pubblicazione di un nuovo Decreto del Ministero, si è posto in tutta Italia il problema della differenza di prezzo che il malato deve sostenere, in farmacia, per l'acquisto della mesalazina, Claversal e Pentasa in particolare, ma anche altri. Progressivamente, come la Giuliani per l'Asacol, anche altre case farmaceutiche stanno provvedendo ad abbassare il prezzo, per adeguarlo a quello del generico stabilito a Decreto. E' il caso, recente, dalla Smith&Kline, di Verona, che ha adeguato al generico il prezzo del Claversal. Speriamo nelle emulazioni!

IL RIVESTIMENTO NELLE COMPRESSE PROFILI FARMACOCINETICI E RAZIONALE TERAPEUTICO NELLA SCELTA DELLE VARIE PREPARAZIONI FARMACEUTICHE DI MESALAZINA

La salicilazosulfapiridina (SASP) ha rappresentato per più di 40 anni il farmaco d'elezione nella terapia della colite ulcerativa, per la sua efficacia nel trattamento delle forme acute lievi-moderate e nella prevenzione delle recidive. Essa si è anche dimostrata efficace nelle localizzazioni ileali e coliche della M. di Crohn.

La SASP è una molecola costituita da due componenti: la sulfapiridina (SP) e la mesalazina (5-ASA), legati tra loro mediante un legame **diazidico**, che viene scisso ad opera della flora batterica presente a livello del colon. Nel 1979, si dimostrò che la componente attiva dal punto di vista terapeutico è la mesalazina (5-ASA), mentre la sulfapiridina agisce esclusivamente da "trasportatore" in quanto protegge il 5-ASA stesso dal suo rapido assorbimento nell'intestino tenue e ne permette quindi il suo trasporto fino al colon. Infatti, solo il 15-20% viene assorbito a livello del tenue, mentre circa l'80-90% raggiunge il colon dove la flora batterica, mediante l'azione dell'enzima denominato azoreduttasi, scinde il legame diazidico liberando 5-ASA e SP. Il 5-ASA liberato viene assorbito dall'**epitelio (tessuto che riveste la superficie dell'intestino)** ed in gran parte acetilato ad Ac-5-ASA. Tale **metabolita (sostanza derivata o prodotta in un processo metabolico)** è un composto inattivo, che in parte ritorna nel **lume intestinale (parte interna dell'intestino)** per essere escreto con le feci ed in parte viene assorbito nel circolo sistemico insieme al 5-ASA non metabolizzato e quindi escreto con le urine o con le feci attraverso il circolo enteroepatico.

Questa scoperta, insieme alla dimostrazione che la sulfapiridina è responsabile in gran parte degli effetti collaterali della SASP, ha portato allo sviluppo della mesalazina come entità farmacologica a se stante. La mesalazina esercita la sua azione in maniera **topica (direttamente sulla parte malata)**, in quanto l'effetto terapeutico è direttamente legato al suo assorbimento e alla sua metabolizzazione da parte della mucosa colica. Pertanto, è indispensabile che il 5-ASA raggiunga i segmenti intestinali interessati dalla malattia e nello stesso tempo che l'epitelio non sia severamente e diffusamente danneggiato perché in questo caso non è in grado di assorbire e metabolizzare il farmaco che quindi non potrà esercitare la sua azione terapeutica.

Numerosi sono gli studi che hanno confermato l'efficacia clinica della somministrazione topica (clismi, schiuma, supposte) di 5-ASA in pazienti con colite ulcerosa sinistra. Alla dose di 4 gr/die si è dimostrata efficace fino al 90% dei casi, risultando addirittura superiore all'idrocortisone somministrato per via topica. La somministrazione topica attraverso clismi, non è in grado ovviamente di portare il farmaco a contatto della parete del colon destro e dell'ileo per cui non è utile nei pazienti con colite ulcerativa estesa e nella localizzazione dell'ileo e/o del colon destro della malattia di Crohn. D'altra parte, la somministrazione orale della molecola di 5-ASA non protetta è seguita dal suo rapido assorbimento già a livello del tratto prossimale del piccolo intestino, prima cioè che essa arrivi nelle sedi più distali dove più frequentemente è localizzata la flogosi.

Per tale motivo sono state messe a punto diverse formulazioni farmaceutiche che rendono possibile la somministrazione orale di 5-ASA. Questi preparati sono in grado di prevenire il precoce assorbimento del farmaco nei tratti prossimali dell'intestino e ne permettono la sua liberazione nei tratti intestinali più distali, dove il farmaco può esercitare la sua azione terapeutica.

Sono state adottate tre metodologie: a) legame del 5-ASA con un'altra molecola diversa dalla sulfapiridina, b) rivestimento del 5-ASA con una resina acrilica che ne permette il rilascio ritardato in funzione del pH presente nel lume intestinale c) inserimento del 5-ASA in microsfele di etilcellulosa che rilasciano il farmaco in modo lento e graduale in funzione principalmente del tempo (Tab. I).

Nel primo tipo di formulazione la mesalazina è legata ad un'altra molecola della stessa mesalazina, come nel caso dell'Olsalazina (Dipentium), o ad una molecola **inerte (che non reagisce a contatto con un elemento, un composto)**, la 4-aminobenzoil-b-alanina come nel caso della Balsalazide (Balzide). I due composti possono quindi considerarsi dei **profarmaci (farmaci non di per sé attivi ma che lo diventano solo dopo la biotrasformazione)**, in quanto il rilascio della mesalazina libera richiede, come per la SASP, la scissione del legame azotato da parte dell'azoreduttasi prodotta dalla flora batterica del colon. E' evidente quindi che questi farmaci non esplicano alcun effetto a livello del piccolo intestino ma trovano indicazione solo nella patologia del colon (colite ulcerativa, e localizzazione colica della malattia di Crohn).

Nel secondo tipo di formulazione la mesalazina è rivestita da resine acriliche (Eudragit) di cui ne esistono 3 tipi: Eudragit S (Asacol), Eudragit L (Claversal, Salofalk) ed Eudragit FS 30D (Asamax). Le resine acriliche sono resistenti al pH basso presente nello stomaco e nel tratto iniziale del tenue, ma iniziano a dissolversi a pH 6 nel caso dell'Eudragit L e a pH 7 e pH 7.2 nel caso rispettivamente dell'Eudragit S e dell'Eudragit FS 30D. Il rilascio di mesalazina da questi preparati è quindi un rilascio ritardato, pH-dipendente. Esso è molto scarso nel tratto prossimale dell'intestino tenue dove il pH endoluminale è intorno a 6, mentre inizia a manifestarsi soprattutto a livello ileocecale, dove il pH è superiore a 7. Si deve, tuttavia, tenere presente che nei pazienti affetti da micri il pH endoluminale può essere anche notevolmente alterato, e ciò potrebbe modificare e talora compromettere il rilascio e l'assorbimento di questi preparati. Ad esempio, se vi è un aumento patologico del pH intestinale al di sopra di un punto critico, è possibile che si determini un effetto "dose dumping", cioè un rilascio massivo di mesalazina, con rischio di iperdosaggio e nefrotossicità; al contrario, in caso di pH abnormemente basso, potrebbe non aversi la disgregazione della compressa e quindi la liberazione del farmaco. Comunque, sebbene alterazioni del pH intestinale siano teoricamente possibili nei pazienti con IBD, tuttavia la comparabile efficacia terapeutica delle varie formulazioni farmaceutiche, rende del tutto trascurabile questo dato **farmacocinetico (relativo all'assunzione, alla ripartizione nell'organismo e al metabolismo dei farmaci)** nella pratica clinica e permette l'utilizzazione delle preparazioni di mesalazina a rilascio ritardato anche nelle localizzazioni ileo-coliche della malattia di Crohn oltre che, ovviamente, nella colite ulcerativa.

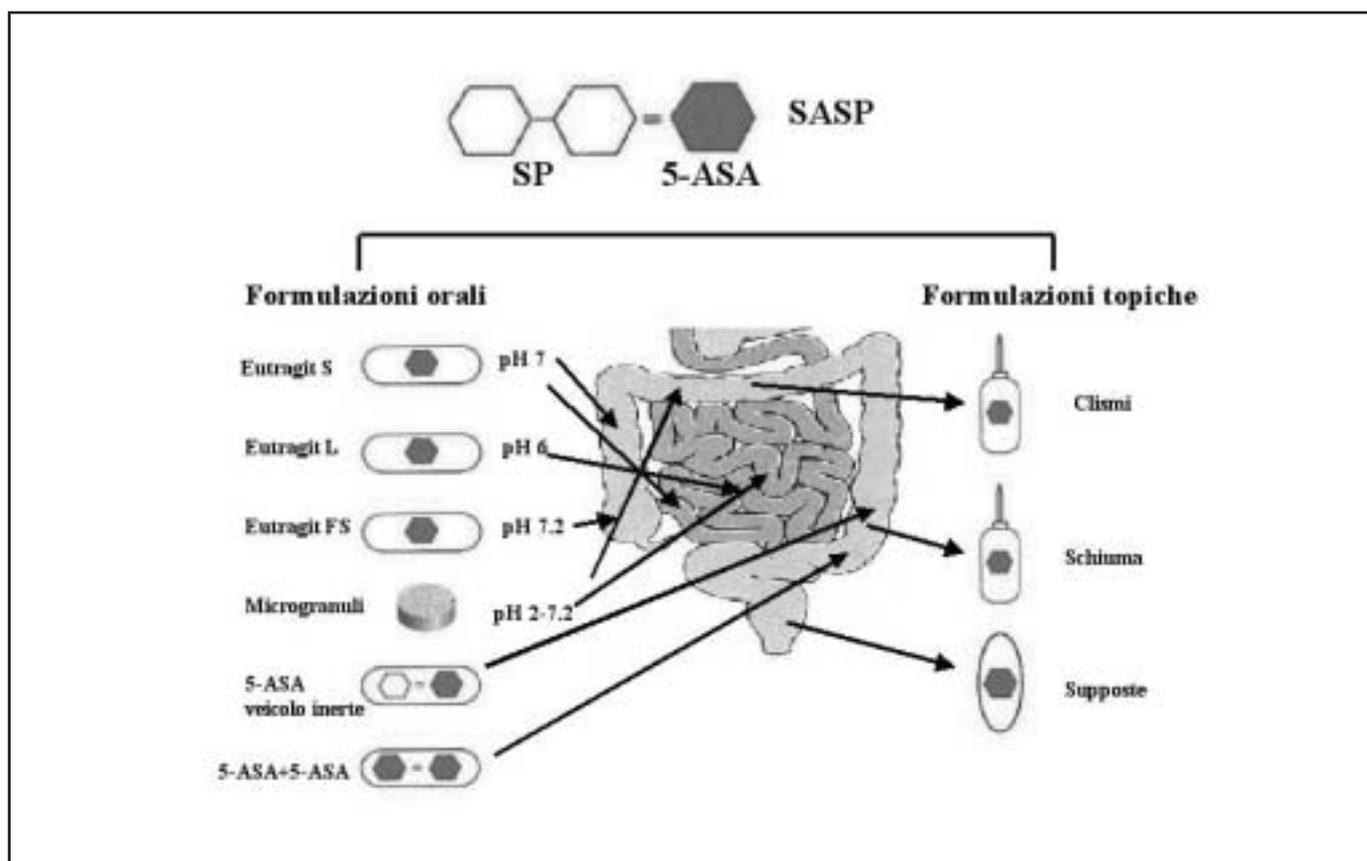
Il terzo tipo di formulazione orale è costituito da molecole di 5-ASA rivestite da microsfele semipermeabili di etilcellulosa (Pentasa). Queste preparazioni sono state formulate seguendo un criterio completamente diverso in quanto si è privilegiato un rilascio di tipo "tempo-dipendente" piuttosto che "pH-dipendente". In questi preparati la cessione di mesalazina è costante nel tempo e viene influenzata in modo rilevante dal pH solo quando questo supera le 8 unità. Essa inizia nel piccolo intestino e continua in

modo costante nel colon (la formulazione in microgranuli semipermeabili rende il rilascio di mesalazina in gran parte indipendente anche dal tempo di svuotamento gastrico, dal tempo di transito intestinale, dalla composizione della flora batterica intestinale e dall'eventuale presenza di sub-stenosi), per cui il Pentasa non dà luogo a picchi di assorbimento come può avvenire con le altre preparazioni che rilasciano il 5ASA in "bolo" (**preparazione farmaceutica sotto forma di massa sferica da deglutire**) allorché venga raggiunto il pH critico. Questo spiega perché, sebbene il 35% di 5-ASA venga rilasciato in modo costante già nel piccolo intestino, la concentrazione ematica di 5-ASA dopo somministrazione di Pentasa è inferiore a quella rilevata dopo somministrazione di **dosi equimolari (si riferisce a soluzioni che contengono lo stesso numero di grammo-molecole per unità di volume)** di 5-ASA protetta dalle resine di Eudragit. Inoltre il caratteristico rilascio costante nel tempo, evitando il rischio di iperdosaggio da "dose dumping", rende particolarmente indicata questa formulazione ad esempio nei pazienti con una diminuzione della **clearance renale (rapporto tra flusso urinario per minuto di una determinata sostanza e la sua concentrazione nel plasma)** dove vi è un possibile rischio di nefrotossicità da dosaggi elevati. Queste caratteristiche farmacocinetiche rendono particolarmente interessanti le preparazioni di mesalazina rivestita da microgranuli di etilcellulosa come farmaci di scelta nelle localizzazioni ileali più prossimali della malattia di Crohn. Tutti i composti orali di 5-ASA si sono dimostrati efficaci nel trattamento delle mici, con un'incidenza di effetti collaterali significativamente inferiore rispetto alla Salazopirina. Questo rende oltre che efficace, anche sicura l'utilizzazione della mesalazina sia nel trattamento a breve che a lungo termine, senza nessuna differenza significativa tra i vari preparati quando somministrati a dosi equimolari. Ciò è confermato da estesi **trial (termine inglese per indicare uno studio condotto con metodiche statistiche)**

clinici e dalla lunga sorveglianza post-marketing che hanno ridimensionato soprattutto il pericolo della nefrotossicità, la quale potrebbe essere certamente correlata all'assorbimento sistemico della mesalazina, ma potrebbe anche essere dovuta alla malattia stessa. Non vi è, comunque, alcuna significativa differenza fra le varie preparazioni di 5-ASA rispetto a questa temibile complicanza e ciò è comprensibile considerando che non vi è alcuna differenza nell'assorbimento sistemico di 5-ASA da parte delle varie formulazioni, come ampiamente dimostrato dal comportamento di tutti i parametri farmacocinetici, sia plasmatici sia urinari. A questo proposito è utile ribadire che il vecchio dogma secondo cui la somministrazione di 5-ASA attraverso i profarmaci riduca l'esposizione sistemica al 5-ASA rispetto agli altri preparati farmaceutici, non si è dimostrata corretta. Eccezioni non rilevanti potrebbero essere rappresentate da un lato dalla maggiore escrezione urinaria di mesalazina rivestita da Eudragit L, per il più rapido assorbimento nel tenue prossimale, e dall'altro dalla maggiore escrezione fecale del 5-ASA dopo somministrazione dei profarmaci nei pazienti con diarrea.

In conclusione, sulla base dei dati fin qui brevemente esposti, si può concludere che nei pazienti con colite ulcerosa tutte le preparazioni di 5-ASA possono essere considerate efficaci ed equivalenti da un punto clinico, quando somministrate alle stesse dosi equimolari. Pertanto non vi è una base razionale nel preferire una preparazione orale sulla base del solo profilo farmacologico. Nei pazienti con malattia di Crohn, invece, la localizzazione della lesione infiammatoria deve condizionare la scelta della formulazione farmaceutica allo scopo di portare la maggiore concentrazione di farmaco nella sede desiderata e, quindi, nelle localizzazioni ileali più prossimali possono essere privilegiate le formulazioni di mesalazina rivestite da microsfeere semipermeabili di etilcellulosa.

Prof. Carlo Mansi, Prof. Associato di Gastroenterologia, DIMI - Università di Genova



LE TERAPIE BIOLOGICHE NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI

Introduzione

Il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali si è basato da metà degli anni Cinquanta a metà degli anni Novanta principalmente sull'utilizzo dei glucocorticosteroidi, cui negli anni si sono associati alcuni farmaci immunosoppressori (soprattutto l'azatioprina) e antibiotici.

Un vasto numero di altri agenti farmacologici è stato proposto come alternativa all'uso degli steroidi, ma per efficacia o praticità nessuno di essi ha mai eguagliato gli steroidi.

Le cosiddette "terapie biologiche", comparse a partire dalla metà degli anni Novanta, hanno rappresentato la prima arma terapeutica innovativa rispetto agli steroidi dagli anni Cinquanta.

Perché "terapie biologiche"?

Le terapie biologiche rappresentano la conseguenza di anni di studio dei meccanismi tramite cui le malattie infiammatorie croniche si sviluppano e si mantengono, e sono un esempio di successo nella traduzione in nuove possibilità terapeutiche per i pazienti che possono derivare da studi apparentemente molto teorici.

Uno dei punti essenziali delle malattie infiammatorie croniche, che viene continuamente ripetuto, è che al momento la loro causa, o meglio l'insieme delle loro cause, non è conosciuto.

Tuttavia gli studi immunologici degli ultimi venti anni hanno consentito di sezionare e spiegare approfonditamente alcuni dei meccanismi che determinano l'anormale infiammazione intestinale caratteristica della malattia di Crohn e della rettocolite ulcerosa.

In particolare è ormai ben noto che la differenza tra infiammazione cronica (patologica e caratteristica delle mici) e normale è principalmente legata ad una rottura dell'equilibrio normalmente esistente tra fattori che facilitano l'infiammazione (proinfiammatori) e che la frenano (antinfiammatori) (Figura 1).

A livello molecolare sono stati individuati i mediatori coinvolti in questo equilibrio, sostanze chiamate citochine o interleuchine, di cui alcune hanno una funzione prevalentemente antinfiammatoria ed altre un effetto proinfiammatorio.

Gli studi hanno rilevato che nell'intestino dei pazienti affetti da malattia di Crohn o rettocolite ulcerosa si può osservare uno squilibrio a favore delle molecole proinfiammatorie, che sembra essere il motore dell'infiammazione cronica.

In alcuni modelli sperimentali (animali), si è potuto osservare che la possibilità di agire su questo delicato equilibrio può determinare lo sviluppo o meno dell'infiammazione: cancellando le informazioni genetiche che determinano la produzione di molecole antinfiammatorie, si generano animali che sviluppano infiammazione cronica a livello intestinale; d'altro canto il blocco di citochine proinfiammatorie, determina la riduzione o la scomparsa dell'infiammazione.

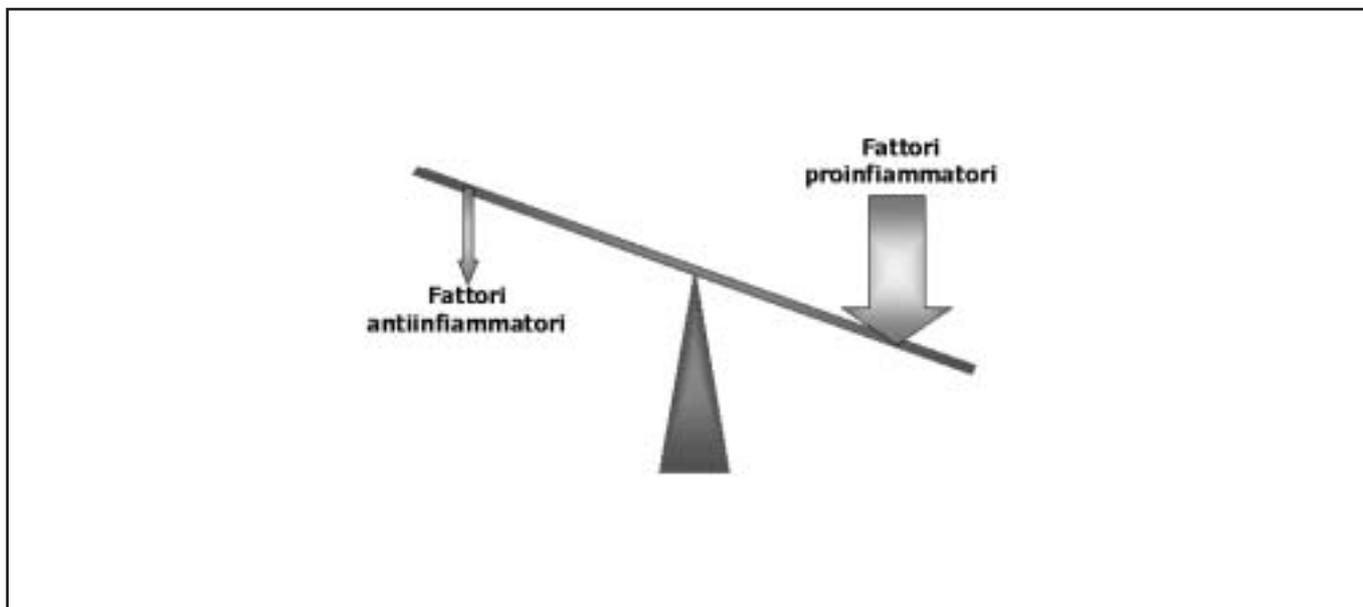
Il passo successivo è stato il tentativo di creare nuovi farmaci che potessero interagire con l'equilibrio delle citochine pro- ed antinfiammatorie nei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali.

Questa strategia terapeutica non è esente da ogni tipo di rischio, perché va ricordato che gli stessi meccanismi che portano all'infiammazione cronica non sono sostanzialmente diversi da quelli che consentono la risposta immunitaria a infezioni ed aggressioni dall'esterno. La differenza non si basa, infatti, sul tipo di citochine coinvolte, quanto piuttosto sul loro rapporto reciproco (equilibrio) e sui tempi necessari a tornare alla normalità.

Tra tutti i meccanismi patologici studiati, tre campi sono sembrati particolarmente importanti e meritevoli di diventare candidati bersagli terapeutici.

In primo luogo è stato notato che le **citochine proinfiammatorie** sono presenti nell'intestino dei pazienti affetti da mici in quantità da 10 a 100 volte

Figura 1. Il normale equilibrio tra fattori proinfiammatori ed antinfiammatori attivi nell'intestino viene stravolto nelle malattie infiammatorie croniche intestinali, favorendo lo sviluppo ed il mantenimento dell'infiammazione cronica.



superiori a individui sani. E tra tutte le citochine infiammatorie una delle più importanti individuate è il TNF- α (sigla che sta per Tumour Necrosis Factor di tipo α). Questa citochina è prodotta dai globuli bianchi e serve a richiamare altri globuli bianchi nel punto dove viene prodotta. Si può facilmente immaginare come il suo incremento nell'intestino dei pazienti con malattia di Crohn o rettocolite ulcerosa rappresenti la "benzina" dell'infiammazione, in grado di automantenere un "incendio" una volta attivato il processo.

Un altro interessante dato sperimentale è che, d'altro canto, nei tessuti affetti da micri le **citochine antinfiammatorie** sono ridotte, per cui allo stesso tempo laddove sarebbe maggiormente importante una loro azione "da pompieri", viene a mancare addirittura il loro livello normale. Tra le più importanti citochine antinfiammatorie vi è la IL-10 (sigla che significa Interleuchina 10).

Infine un terzo campo di interesse è rappresentato dalla scoperta che, per arrivare nelle aree infiammate, i globuli bianchi hanno bisogno di potersi attaccare a specifici recettori sulla parete dei vasi sanguigni, dette **molecole di adesione**, come a "ganci" che permettono loro di non essere portati via dal circolo sanguigno. Nei tessuti

infiammati dei pazienti con micri il numero di questi "ganci" è anormalmente aumentato, rendendo più facile l'accesso dei globuli bianchi alle aree infiammate. Tra queste molecole di adesione le più abbondanti ed importanti sembrano essere le molecole ICAM (sigla che sta per Molecole di Adesione Intercellulare) e le integrine.

Pertanto le "terapie biologiche" rappresentano altrettanti tentativi di sviluppare nuove strategie terapeutiche che agiscano selettivamente in uno dei 3 campi che sono appena stati brevemente descritti:

- < Blocco delle molecole proinfiammatorie
- < Supporto e promozione delle molecole antinfiammatorie
- < Blocco delle molecole di adesione

Blocco delle molecole proinfiammatorie:

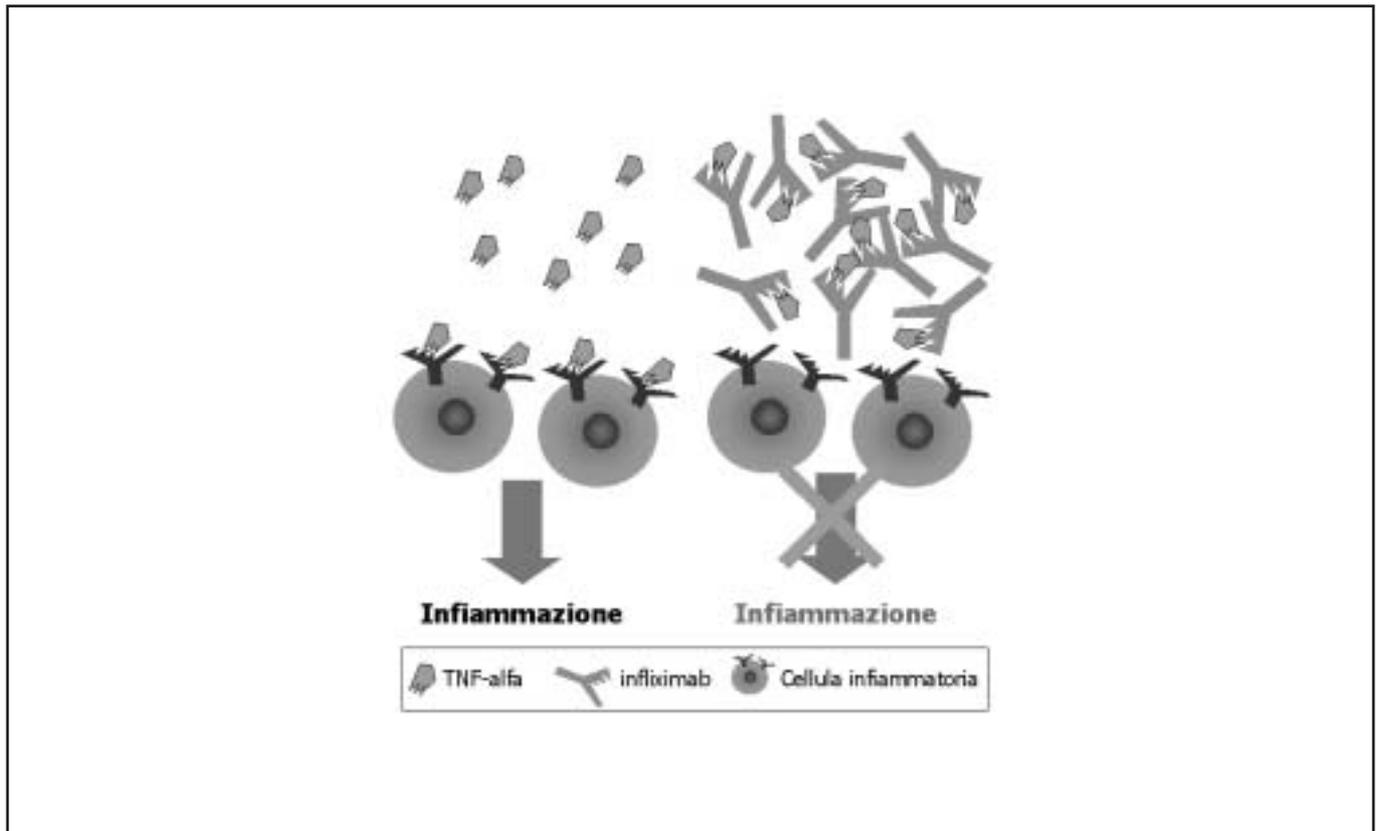
l'esempio dell'Infliximab

L'Infliximab è stata la prima forma di terapia biologica ampiamente disponibile sul mercato farmaceutico mondiale per il trattamento della malattia di Crohn (ed è in fase di sperimentazione per la rettocolite ulcerosa). Risponde all'esigenza di bloccare l'azione del TNF- α , in quanto molecola pro-infiammatoria. Tra le varie

possibilità è stata scelta quella di ricostruire in laboratorio un anticorpo che riconoscesse il TNF- α , in modo da bloccarlo in maniera selettiva. Data l'estrema difficoltà di ricostruire del tutto artificialmente un anticorpo umano con queste caratteristiche, l'Infliximab

è una "chimera" con 2/3 della sua struttura umani, ed un terzo, quello che riconosce il TNF- α , derivato dal topo. Nella Figura 2 è schematizzato il meccanismo d'azione dell'Infliximab.

Figura 2. Meccanismo d'azione infiammatorio del TNF- α e meccanismo antinfiammatorio proposto per l'Infliximab.



Gli studi hanno dimostrato che l'infusione endovenosa di Infliximab è in grado di determinare una regressione dell'infiammazione nei pazienti affetti da malattia di Crohn in maniera significativamente superiore al placebo, inoltre l'infusione periodica (studiata fino ad un anno) è risultata un metodo efficace di mantenere la remissione ottenuta acutamente, e anche un'efficacia (temporanea) per quanto riguarda la chiusura delle fistole è stata dimostrata.

Al momento attuale nel mondo sono stati trattati oltre 200.000 pazienti (per malattia di Crohn o artrite reumatoide), nonostante la commercializzazione del farmaco risalgia solo al 1997 negli Stati Uniti ed al 1999-2000 in Europa.

Complessivamente circa 2/3 dei pazienti trattati con Infliximab migliora sensibilmente, tuttavia vanno considerate alcune note di cautela:

* L'Infliximab è controindicato in caso di scompenso

cardiaco avanzato (è stato dimostrato che in tale caso può aggravare la malattia cardiaca), in presenza di raccolte ascessuali, di infiammazioni croniche ed in particolare in caso di un precedente contatto con il bacillo della tubercolosi (infatti la sua azione immunosoppressiva può facilitare una tubercolosi disseminata, che in alcuni casi è risultata anche mortale)

* L'Infliximab determina la guarigione delle ulcerazioni intestinali (quando risulta efficace), ed in caso di restringimenti critici del calibro intestinale il trattamento con Infliximab è sconsigliato in quanto è verosimile che il processo di guarigione comporti una cicatrizzazione con ulteriore restringimento del lume intestinale ed occasionalmente ha comportato episodi di ostruzione intestinale

* L'Infliximab è più efficace del placebo (non-trattamento) nella misura del 30-35% circa, quindi in realtà solo ogni tre pazienti trattati uno sta veramente meglio

che se fosse trattato solo con i metodi tradizionali

* Gli effetti dell'Infliximab sulla gravidanza non sono noti, e il TNF- α è coinvolto nell'attecchimento dell'embrione, per cui è sconsigliato l'uso se una gravidanza è prevista o in corso

* Vi è evidenza che il trattamento conduce nel tempo allo sviluppo di una reazione immunitaria contro l'Infliximab che determina da un lato una minor efficacia del farmaco stesso, e dall'altro rende più probabili reazioni avverse all'infusione farmaco stesso; tale risposta appare ridotta nei pazienti che assumono insieme all'Infliximab un'adeguata terapia immunosoppressiva con azatioprina o metotrexate, o che vengono trattati in maniera molto ravvicinata, mentre appare aumentata in caso di ritrattamento molto lontano nel tempo (dopo oltre un anno senza trattamento)

Supporto e promozione delle molecole antinfiammatorie: l'esempio del Tenovil

Notevole interesse in questo campo è stato legato alle osservazioni sul ruolo essenziale dell'IL-10 nel ridurre l'infiammazione, e la strategia di tentare di spegnere l'infiammazione aumentando i livelli di una molecola naturalmente presente ed attiva contro l'infiammazione è sembrata una delle migliori strategie terapeutiche possibili.

Tuttavia al momento attuale due diversi studi condotti su pazienti affetti da malattia di Crohn con il Tenovil (che è una molecola di IL-10 ricostruita in laboratorio, e pertanto detta ricombinante) non hanno rilevato una maggiore efficacia rispetto al non trattamento. Peraltro questo farmaco non è attualmente disponibile per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Tuttavia è possibile pronosticare che questo tipo di strategia potrà essere tentata ancora, e con maggior fortuna. Blocco delle molecole di adesione: l'esempio dell'Antegren

Per quanto riguarda l'azione contro il terzo bersaglio, le molecole di adesione che facilitano il reclutamento delle cellule infiammatorie nelle aree più infiammate, un nuovo farmaco è attualmente in fase di studio: l'antegren, che è un anticorpo monoclonale (come l'Infliximab) mirato a bloccare uno specifico tipo di integrine.

Al momento attuale la sua efficacia appare ancora da dimostrare, ma alcuni studi internazionali attualmente in corso potranno definire la bontà o meno e la sicurezza di questo tipo di strategia antinfiammatoria.

Un'altra molecola che tenta di agire sulle molecole di adesione è l'Alicaforsen, in fase di studio, apparentemente attiva solo in un sottogruppo di pazienti affetti da

malattia di Crohn, che sfrutta una molecola speculare al codice necessario per la produzione delle molecole ICAM, e pertanto impedisce una loro sovrabbondante produzione. Tuttavia anche per questa molecola, una parola definitiva sull'efficacia reale non è ancora stata scritta.

Conclusioni

Le terapie biologiche sono l'esempio di un successo nella traduzione in risultati pratici per il trattamento dei pazienti di studi scientifici apparentemente teorici, e rappresentano uno stimolo nel proseguire la ricerca.

Tuttavia va usata cautela perché la sempre più profonda conoscenza delle sfaccettature alla base dei processi infiammatori determina da un lato la scoperta di nuovi bersagli per nuove strategie estremamente mirate, ma tutti i possibili bersagli sono nell'organismo umano in equilibrio con tutta una serie di altri fattori. Pertanto, il blocco o la promozione di un particolare meccanismo infiammatorio può avere un effetto positivo sull'infiammazione sovrabbondante, ma anche determinare ricadute negative in altri organi o apparati, o comunque deprimere eccessivamente quello che è un meccanismo di normale difesa sfuggito alle normali regolazioni.

L'Infliximab, come capostipite delle terapie biologiche, ha fornito a medici e pazienti una nuova arma da aggiungere alle altre disponibili. In oltre 40 anni di storia del trattamento delle malattie infiammatorie intestinali è forse la prima piccola "rivoluzione" dopo l'avvento degli steroidi. Tuttavia al momento attuale le sue indicazioni rimangono quelle di farmaco di terzo livello, da utilizzare solo in caso di fallimento o intolleranza ai farmaci che conosciamo da più tempo.

Domande che dato l'utilizzo relativamente recente del farmaco sono ancora prive di risposta riguardano i possibili effetti collaterali a lungo termine legati alle terapie biologiche in generale, che vanno ad interagire a livello estremamente preciso e selettivo su equilibri immunologici che i "vecchi" farmaci alteravano in maniera del tutto grossolana, effetti sulla fertilità e sulla gravidanza, e quali regimi di mantenimento possano essere proposti.

Non da ultimo il costo di questi nuovi agenti farmacologici è spesso molto elevato, anche per gli anni di ricerca che sono necessari per sviluppare una nuova molecola. Nel calcolo dell'impatto di queste nuove spese sul sistema sanitario, però, si considera sempre più l'importanza della variazione della qualità della vita che si determina nei pazienti, per cui l'equilibrio di questa bilancia va riconsiderato con nuovi strumenti.

*Angelo Pera, Raffaello Sostegni, Marco Daperno, Nadia Scaglione, Alessandro Lavagna, Caterina Rigazio, Elena Ercole, Rodolfo Rocca
Centro Malattie Infiammatorie Croniche intestinali, UOA Gastroenterologia
Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino*

LA PROSSIMA INIZIATIVA!

Sabato 11 OTTOBRE 2003 ore 9.30
a GENOVA, presso lo STARHOTEL
Corte Lambruschini (vicino Stazione FS GE-Brignole)

LE TUTELE PER I MALATI DI MICI: INVALIDITÀ CIVILE, PRESTAZIONI OSPEDALIERE, CONTRATTI E MERCATO DEL LAVORO

Introducono:

Francesco COPELLO

*Dirigente Responsabile del Controllo di Gestione
dell'A.O. Ospedale S. Martino di Genova*

**I sistemi di remunerazione delle prestazioni ospedaliere:
ricadute sui malati di micì**

Andrea LOMI

Direttore dell'Unità Operativa Medicina Legale della ASL3 Genovese
Il regime delle invalidità nelle micì: novità e nuovi problemi

Egidio BOCCACCIO

Segreteria SPI CGIL Liguria

**Il pensionato, la patologia cronica e la non autosufficienza:
problemi e qualità dell'assistenza**

Mario IVALDI

Segreteria CISL Liguria

Il mercato del lavoro e il mondo del lavoro per chi ha più bisogno

Presiede l'incontro:

Roberto TESTA

*Professore Associato di Gastroenterologia presso il Dipartimento di medicina interna (D.I.M.I.)
dell'Università di Genova*

L'INCONTRO, COME SEMPRE, È LIBERO E APERTO A TUTTI.
FALLO SAPERE A CHI CONOSCI E PUÒ ESSERE INTERESSATO A PARTECIPARE!

A.M.I.C.I. Liguria News è inviato a tutti i soci di A.M.I.C.I. Liguria, Associazione per le Malattie Infiammatorie
Croniche dell'Intestino, libera associazione nazionale senza fini di lucro, aconfessionale e apartitica.

Direttore: Silvia Guerra

Direttore responsabile: Silvia Martini

Per garantire la privacy:

In conformità a quanto previsto dalla legge n. 675/96 sulla tutela dei dati personali, A.M.I.C.I. Liguria garantisce
a tutti i suoi soci che sui dati personali forniti da ognuno saranno mantenuti i più assoluti criteri di riservatezza.

A.M.I.C.I. LIGURIA
Tel. 0102464484

PIAZZA DEI GRECI 5R
www.amiciitalia.org

16123 GENOVA
amici.liguria@fastwebnet.it