

Lo screening nei pazienti candidati alla terapia con farmaci biologici

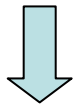
Sara Bonazza
U.O. di Reumatologia
Università degli Studi di Ferrara



INDICAZIONI

ARTRITE REUMATOIDE

006.714.0



- ✓ Infliximab
- ✓ Etanercept
- ✓ Adalimumab
- ✓ Rituximab
- ✓ Abatacept
- ✓ Tocilizumab
- ✓ Golimumab
- ✓ Certolizumab

ARTROPATHIA PSORIASICA

045.696.0



- ✓ infliximab
- ✓ etanercept
- ✓ Adalimumab
- ✓ golimumab*

SPONDILITE ANCHILOSANTE

054.720.0



- ✓ infliximab
- ✓ etanercept
- ✓ Adalimumab
- ✓ Golimumab*

Farmaci biotecnologici

BERSAGLI

Citochine

Cellule

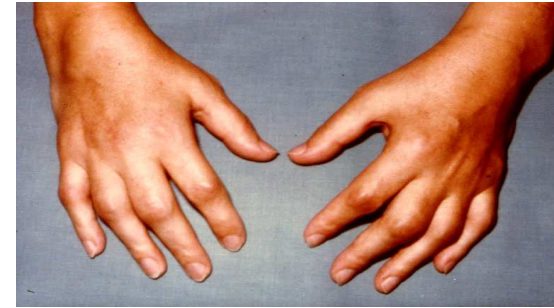
- **Anti-TNF**
 - Infliximab
 - Adalimumab
 - Etanercept
 - Certolizumab
- **Anakinra (IL-1)**
- **Tocilizumab (IL-6)**

As first biologic

- **Rituximab (B cell)**
- **Abatacept (T cell)**

Anti-TNF failure

Artrite reumatoide



EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs

Smolen et al. Ann Rheum Dis. 2010

Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis:
update from the Italian Society for Rheumatology I. Efficacy

Caporali et al, Clin Exp Rheumatol 2011

Linee guida terapeutiche /2

Trattamento sistemico dell'Artrite Reumatoide nell'adulto

Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia RER

Reumatologi

Corvetta A. (Azienda USL di Rimini)
Ferri C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena),
Fusconi M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara),
Macchioni P. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)
Malavolta N. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)
Mascia M.T. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)
Salvarani C. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia)
Trotta F. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)

Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)
Magrini N. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)
De Palma R. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)
Trombetti S. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

Farmacisti

Pasi E. (Azienda USL di Bologna)

Direzione Sanitaria

Miselli M. (Azienda Ospedaliera di Modena)

Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)
Carati D. (Servizio Politica del Farmaco)
Sangiorgi E. (Servizio Politica del Farmaco)

Quesito 3 Quando iniziare un trattamento con farmaci anti-TNF alfa?

RACCOMANDAZIONE

Gli anti TNF alfa devono essere riservati ai **pazienti che non rispondono adeguatamente ai DMARDs**; e fra questi ultimi si dovranno scegliere quelli che hanno dimostrato di ridurre l'infiammazione e di rallentare la progressione delle lesioni osteo-articolari e cioè:

- methotrexate (MTX)
- leflunomide
- sulfasalazina
- ciclosporina
- sali d'oro

In particolare, gli anti TNF alfa devono essere riservati alle condizioni elencate di seguito:

1. **fallimento di almeno un trattamento con un DMARDs di 1° scelta** (MTX, leflunomide) alle dosi terapeutiche massime tollerate con altro DMARDs (*sulfasalazina, ciclosporina*) giustificato solo dopo aver valutato la risposta ad un trattamento con MTX e/o leflunomide, se non controindicati.
2. **AR in fase attiva** o con **danno strutturale progressivo** definite come:
 - **AR in fase attiva**: [$DAS_{28} > 5,1$ o $DAS_{28} > 3,2$ + dipendenza dai corticosteroidi] + evidenza clinica (tumefazione dolente) o strumentale (ecografia) o biologica (VES, PCR) di infiammazione.
 - **danno strutturale progressivo**: la comparsa e/o il peggioramento di lesioni osteo-articolari fra una valutazione e la successiva.

In casi altamente selezionati (early rheumatoid arthritis con $DAS > 5,1$ e presenza di fattori prognostici negativi) il trattamento con anti TNF alfa potrà essere prescritto quale prima scelta.

- **Malattia in fase attiva**
- **Progressione radiologica**
- **DMARDs failure**

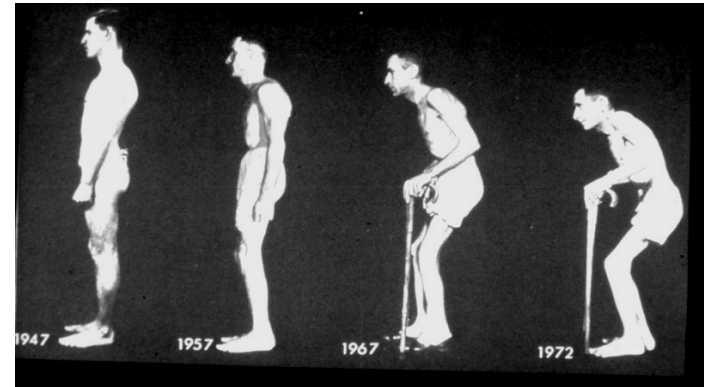
Artropatia psoriasica



Raccomandazioni SIR per l'uso dei farmaci biologici nella Ap

Ap con impegno periferico	Spondilite psoriasica	Ap con entesiti	Ap con dattiliti
Mancata risposta ai FANS e a 1 DMARD per almeno 3 mesi. Almeno 2 iniezioni locali di steroidi in caso di mono-oligoartrite	Mancata risposta ai FANS per almeno 3 mesi	Mancata risposta ai FANS e a 1 DMARD per almeno 3 mesi. Almeno 2 iniezioni locali di steroidi	Mancata risposta ai FANS e a 1 DMARD per almeno 3 mesi. Almeno 2 iniezioni locali di steroidi
PLUS	PLUS	PLUS	PLUS
Presenza di artrite in almeno 1 articolazione	Sacroileite e/o spondilite	Entesite dolente alla pressione (>2 su scala Likert 0-4)	Dattilite dolente alla pressione (>2 su scala Likert 0-4)
VAS >40mm, HAQ>0.5 Opinione dell' esperto	BASDAI >40 mm Opinione dell' esperto	VAS >40mm,HAQ>0.5 Opinione dell' esperto	VAS>40mm,HAQ>0.5 Opinione dell' esperto

Spondilite anchilosante



ASAS/EULAR, recommendations for the management of ankylosing spondylitis

Anti-TNF therapy

- ▶ Anti-TNF therapy should be given to patients with persistently high disease activity despite conventional treatments according to the ASAS recommendations.
- ▶ There is no evidence to support the obligatory use of DMARD before or concomitant with anti-TNF therapy in patients with axial disease.
- ▶ There is no evidence to support a difference in efficacy of the various TNF inhibitors on the axial and articular/enthesal disease manifestations; but in the presence of IBD a difference in gastrointestinal efficacy needs to be taken into account.
- ▶ Switching to a second TNF blocker might be beneficial especially in patients with loss of response.
- ▶ There is no evidence to support the use of biological agents other than TNF inhibitors in AS.

BASDAI ≥ 4 e VAS dolore ≥ 4 in almeno due occasioni nelle ultime 4 sett senza modifica della terapia in corso

SCREENING



vaccini

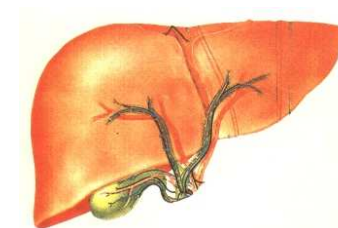
TBC



Scopenso cardiaco
NYHA



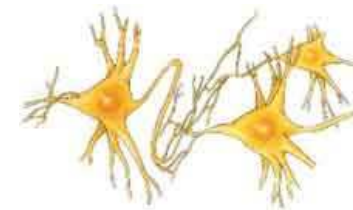
Epatite virale



tumori



Malattie demielinizzanti



autoimmunità



gravidanza



Interventi chirurgici



TBC e farmaci biologici

- **Aumentata riattivazione di TBC in pz trattati con anti-TNF !!!
(anche da poco tempo, > con i monoclonali VS etanercept)**
- **presentazioni atipiche: miliari o extra-polmonari**
- **incidenza di micobatteri atipici (> 50% Mycobacterium Avium)**
- **abatacept, rituximab, anakinra: non vi sono dati che riportino aumentato rischio di complicanze tubercolari, ma lo screening è obbligatorio anche in questi pz**
- **Re-screening da considerare nelle aree ad alto rischio e nello switch terapeutico**

SCREENING ANTI-TBC

ANAMNESI ACCURATA

1. **Vaccinazione (data)**
2. **Risultato delle precedenti IDR**
3. **Possibile contagio (familiari, anche durante l'infanzia)**
4. **Esposizione (paese d'origine, viaggi)**
5. **Precedenti personali**
6. **Trattamento anti-TBC precedenti (farmaco, dose, tempi)**



RICERCA DEI SEGNI

1. **Sintomi generali (febbre, calo ponderale, astenia)**
2. **Sintomi /segni specifici polmonari o extrapolmonari**



RX torace
IDR

SCREENING ANTI-TBC

RX torace con esiti TBC

- **Lesioni fibrotiche**
- **Calcificazioni parenchimali o linfonodali**

+

IDR +

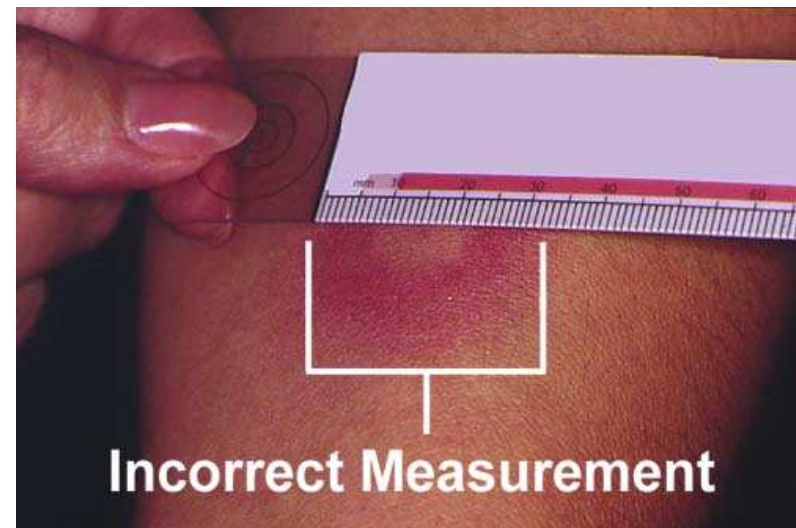
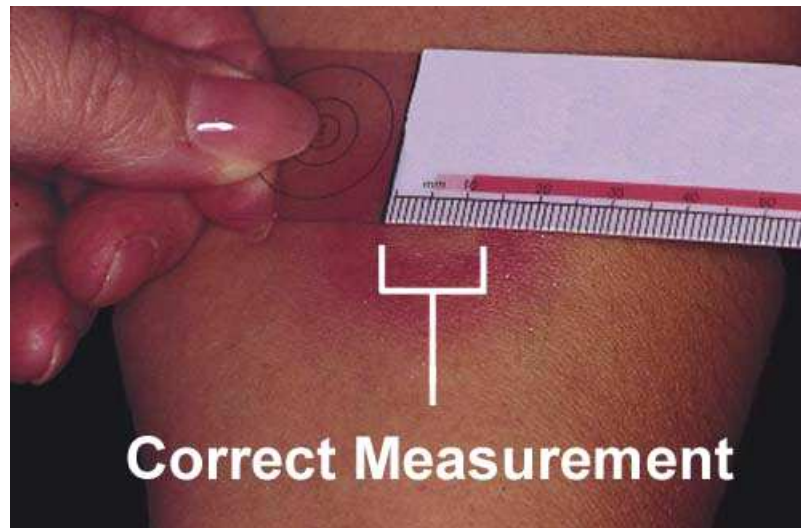


TC ± consulto specialistico

Ricerca micobatteri nell'escreato

SCREENING ANTI-TBC

intradermoreazione



si misura solo l'area di infiltrato o di flittene, non l'eritema

da considerare positiva se $\varnothing \geq 5$ mm

(pz immunocompromessi ! possibilità di falsi negativi !)

Punti di forza della Mantoux

- Utile per predire la TBC attiva
- Il trattamento ab dei soggetti Mantoux-positivi riduce drasticamente il rischio di passaggio alla tubercolosi attiva
- Basso costo
- Non richiede l'intervento del laboratorio

Limiti della Mantoux

- Falsi positivi
 - 5-60% dei vaccinati
 - Tempo trascorso dalla vaccinazione
 - Numero di vaccinazioni
 - Età al momento della vaccinazione
 - Esposizione a micobatteri non tubercolari (NTM)
 - Effetto *booster* (*richiamo*)
 - Anergia (soggetti immunodepressi, malnutriti, con tubercolosi avanzata)
- Falsi negativi
 - Errori di inoculo
 - Errori di lettura (soggettività, inaccuratezza della misurazione)
- Problemi di ordine pratico
 - Mancata lettura nel 30% dei casi

Quantiferon-test

Produzione di interferone- γ (IFN- γ)

- L'infezione tubercolare stimola la risposta della cellule T
- Le cellule-T attivate secernono citochine
 - IFN- γ
 - TNF
 - IL8
- Le cellule-**T effettrici** (venute già a contatto con l'Ag) producono IFN- γ entro poche ore dalla stimolazione
- Le cellule-**T memoria** (cellule T effettrici dopo l'allontanamento dell'Ag) devono prima proliferare trasformandosi in cellule attivate, non sono quindi in grado di produrre IFN- γ prima di 24h
- L'IFN- γ non è normalmente presente in circolo, è stabile e misurabile

Vantaggi dei metodi basati su IFN- γ

- Test in vitro
- Nessun effetto *booster*
- Specificità elevata
- Non influenzati dalla vaccinazione con BCG
- Praticità: occorre solo un prelievo di sangue e non è richiesta la collaborazione del paziente
- Interpretazione oggettiva
- Eliminano il ricorso a trattamenti non necessari

Correlazione IFN- γ /Mantoux

	IFN- γ	Mantoux
Sensibilità	89.0% (105/118)	65.7% (50/76; 5 mm)
Specificità	98.2% (213/217)	35.4% (73/113; 10 mm)

Mori et al Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004

GESTIONE DELLA TBC LATENTE

Chemioprofilassi anti-TBC

da iniziare almeno 1 mese prima del biologico

e da proseguire in seguito contemporaneamente al biologico

4 schemi alternativi:

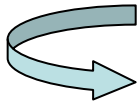
- ISONIAZIDE 5mg/Kg/die (non meno di 300 mg/die) per 9 mesi
- RIFAMPICINA 10mg/Kg/die + PIRAZINAMIDE 20mg/kg/die per 2 mesi
- RIFAMPICINA 10mg/Kg/die + ISONIAZIDE 4 mg/Kg/die per 3 mesi
- RIFAMPICINA 10mg/Kg/die per 4 mesi

EPATOTOSSICITA'

COMPLIANCE (“directly observed therapy”)

Scompenso cardiaco

Rischio di peggioramento dello scompenso cardiaco (mortalità)



Da evitare in pz in NYHA class III e IV

Da valutare l'indicazione in pz in NYHA class I e II

- **Valutazione cardiologica al basale (anche con esecuzione di ecocardiogramma)**
- **Stretto monitoraggio cardiologico**

Raccomandazioni SIR-safety-, Clin Exp Rheumatol 2011

EULAR Updated consensus, Ann Rheum Dis 2005

British Guidelines, Rheumatology 2005

Tumori



- **ANAMNESI**
- **PROSECUZIONE DEI PROGRAMMI DI SCREENING**
(mammografia, paptest, RSO, PSA)
 - **Controindicazione relativa per neoplasie cutanee a malignità locale (basocellulare e spinocellulare)**
 - **E' richiesto follow-up prolungato (> 5 anni) per i tumori solidi**
 - **Da escludere i pazienti con precedente linfoma**
 - **Da considerare ad alto rischio i pazienti con forme di malattia severa, di lunga data, con manifestazioni extrarticolari (!)**

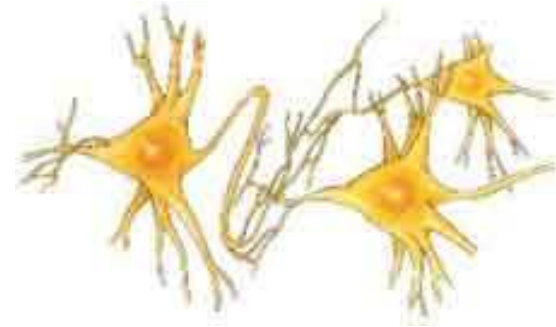
Raccomandazioni SIR-safety-, Clin Exp Rheumatol 2011

EULAR Updated consensus, Ann Rheum Dis 2005

British Guidelines, Rheumatology 2005

Malattie demielinizzanti

- ANAMNESI
- ESAME OBIETTIVO
- NEUROFISIOLOGIA solo nei casi dubbi



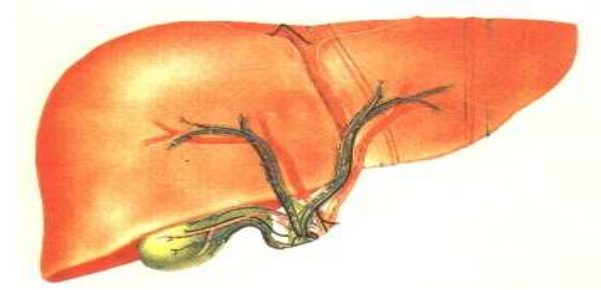
- ✓ **Anti-TNF sconsigliato nei pz con storia di malattie demielinizzanti o neurite ottica.**
- ✓ **Anche se raro, in caso di comparsa di disturbi neurologici anti-TNF va sospeso.**

Raccomandazioni SIR-safety-, Clin Exp Rheumatol 2011

EULAR Updated consensus, Ann Rheum Dis 2005

British Guidelines, Rheumatology 2005

Epatite virale



Ricerca markers epatitici: sierologia completa

HBsAb

HBsAg + eventuale DNA qualitativo/quantitativo

HBcAb !!

HBeAb

HBeAg

HCV + eventuale RNA-quantitativo

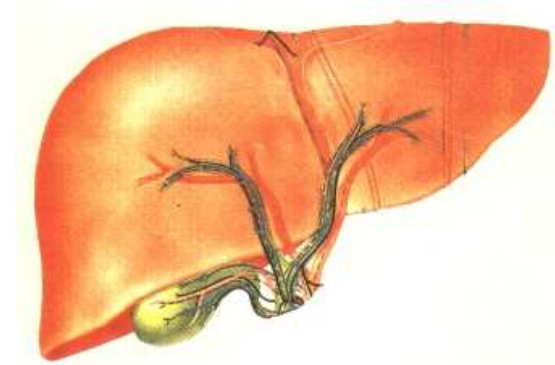
Particolarmente a rischio di riattivazione l'epatite B, anche la sola positività Ab (case reports)

Raccomandazioni SIR-safety-, Clin Exp Rheumatol 2011

EULAR Updated consensus, Ann Rheum Dis 2005

British Guidelines, Rheumatology 2005

Epatite virale



Infezione HBV+ → non controindicazione assoluta (profilassi con lamivudina)
→ talora rialzo transaminasi, della carica virale
in alcuni casi epatite fulminante
→ RTX e anti-TNF controindicati con epatite B attiva

Infezione HCV+ → basso rischio di riattivazioni o peggioramenti
in alcuni casi riduzione della carica virale (etanercept)
→ attenzione con rituximab

Non dati su abatacept/anakinra e HCV/HBV

Raccomandazioni SIR-safety-, Clin Exp Rheumatol 2011

EULAR Updated consensus, Ann Rheum Dis 2005

British Guidelines, Rheumatology 2005

Altre infezioni virali

- Consigliato screening per HIV
- HHV: CMV, EBV → basso rischio di infezione
↓
ma attenzione per VZV!!
dati contrastanti

Pz con AR aumentato rischio di infezioni, rispetto alla popolazione generale, soprattutto se di lunga durata.

Pz in tp con biologici necessitano di stretto monitoraggio

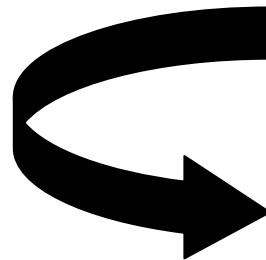
Vaccinazioni

ANAMNESI

Attendere almeno 1 mese prima di iniziare il trattamento dopo vaccinazioni con **germe vivo/attenuato** (polio – febbre gialla, richiesti per viaggi all'estero)

Ridotta risposta d'immunizzazione nei
pz in trattamento immunosoppressivo

Aumentato rischio di infezioni batteriche



DA CONSIDERARE

Immunizzazione preventiva anti :

- **Pneumococcica**
- **Meningococcica**
- **Haemophilus B**
- **Tetano**
- **Epatite B**

Raccomandazioni SIR-safety-, Clin Exp Rheumatol 2011

EULAR Updated consensus, Ann Rheum Dis 2005;64:iv2-iv14

British Guidelines, Rheumatology 2002

Autoimmune-like syndrome



Escludere connettivite associata o sovrapposta

- **ANA** positività non controindica terapia
- **Anti-dsDNA** positività in corso di tp non preclude prosecuzione
- **LAC**
- **ACL**
- **ENA**

- Aumentata frequenza di positività autoanticorpale in corso di tp (ab monoclonali!)
- Sdr lupus-like o aPL-like rare e reversibili alla sospensione di anti-TNF
- Abatacept, rituximab, anakinra non aumentano incidenza di malattie autoimmuni

Raccomandazioni SIR-safety-, Clin Exp Rheumatol 2011

EULAR Updated consensus, Ann Rheum Dis 2005;64:iv2-iv14

British Guidelines, Rheumatology 2005;44:390-397

Interventi chirurgici

Evitare di intraprendere il trattamento subito prima di un intervento chirurgico programmato

necessità di sospensione del biologico nel perioperatorio

Attendere almeno 1 mese dopo la guarigione chirurgica



Gravidanza

Discutere il problema con la coppia
Evitare gravidanze non programmate
Impiego fino al test positivo ed oltre
(dati di safety)

Dosaggio HCG allo screening



Raccomandazioni SIR-safety-, Clin Exp Rheumatol 2011

EULAR Updated consensus, Ann Rheum Dis 2005;64:iv2-iv14

British Guidelines, Rheumatology 2005;44:390-397

Riassumendo...in pratica...

AMBULATORIO FARMACI BIOLOGICI

Da preparare per la visita di screenig:

- VES
- PCR
- EMO+F
- AST
- ALT
- GGT
- ALP
- creatinina
- urine
- elettroforesi
- ANA
- anti-dsDNA
- LAC
- aPL
- omocisteina
- markers epatitici (+HIV)
- test di gravidanza
- ECG
- RX torace
- Mantoux o Quantiferon

Inoltre nel caso di AR: FR
aCCP
RX mani e piedi

AMBULATORIO FARMACI BIOLOGICI

Cognome e Nome _____

Data di nascita _____

ASL Residenza _____

Telefono _____

Diagnosi _____

Elementi anamnestici di rilievo

- Infezioni croniche (TBC, epatiti, HIV...)
- Infezioni ricorrenti
- Malattie demielinizzanti
- Neoplasie
- Scompenso cardiaco
- Interventi chirurgici recenti
- manifestazioni extra-articolari (cute, occhio, polmone...)
- altro..

**Grazie per la
cortese attenzione!**