

INFECTIILE ASOCIATE CU TERAPIA BIOLOGICA

Eugen Dumitru

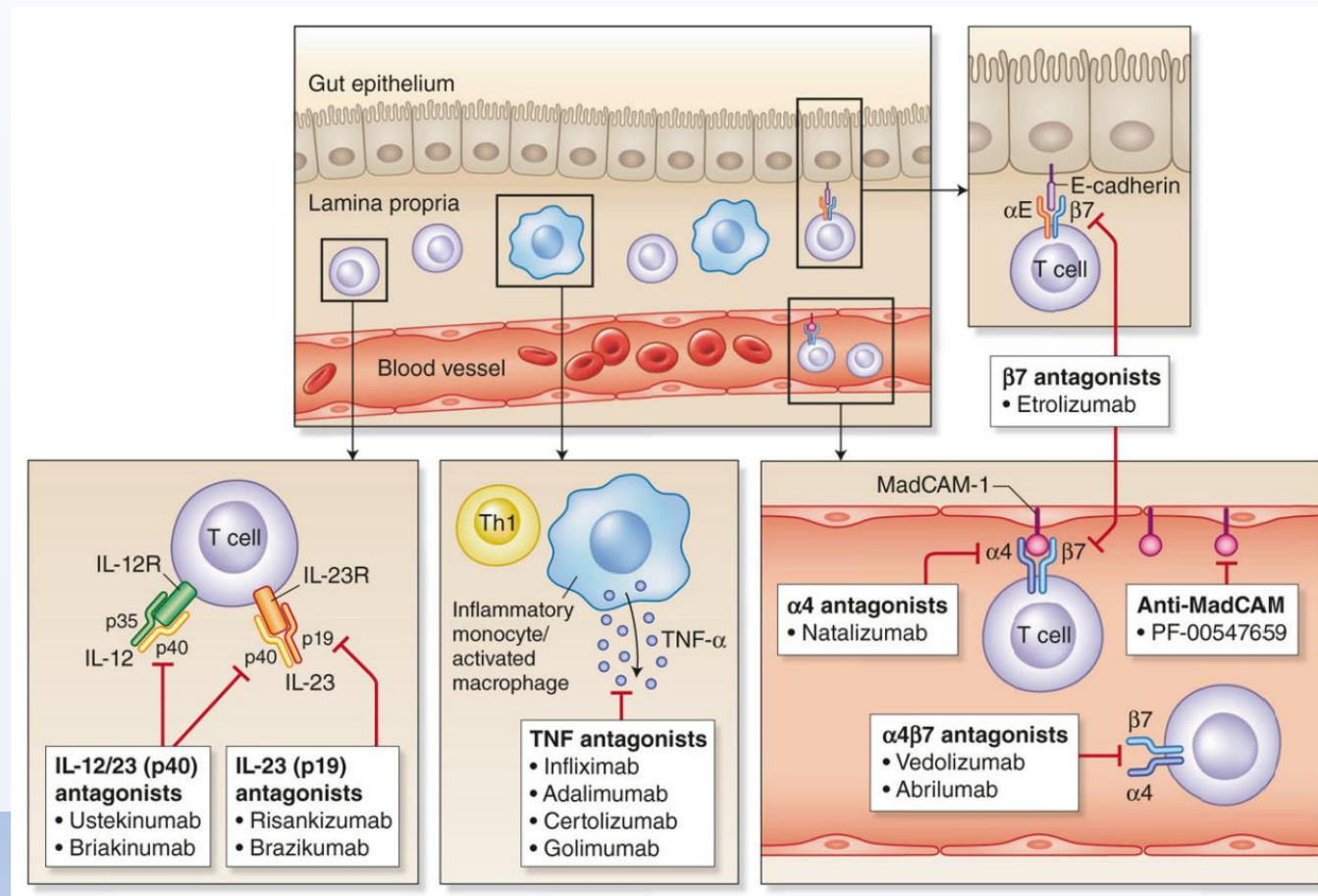
CONSTANTA

Agenți Biologici - prezentare generală

- "Cele mai mari progrese terapeutice" în domeniul bolilor reumatologice, psoriazis, bolile inflamatorii intestinale dar și altele
- Mecanism de acțiune
 - interferența cu funcția citokinelor sau cu producția acestor citokine
 - inhibă semnalele necesare pentru activarea celulelor T
 - scad producția de celule B

Olga Klinkova, Moffitt Cancer Center, Tampa, Fl. 2019.)

Agenți Biologici - prezentare generală

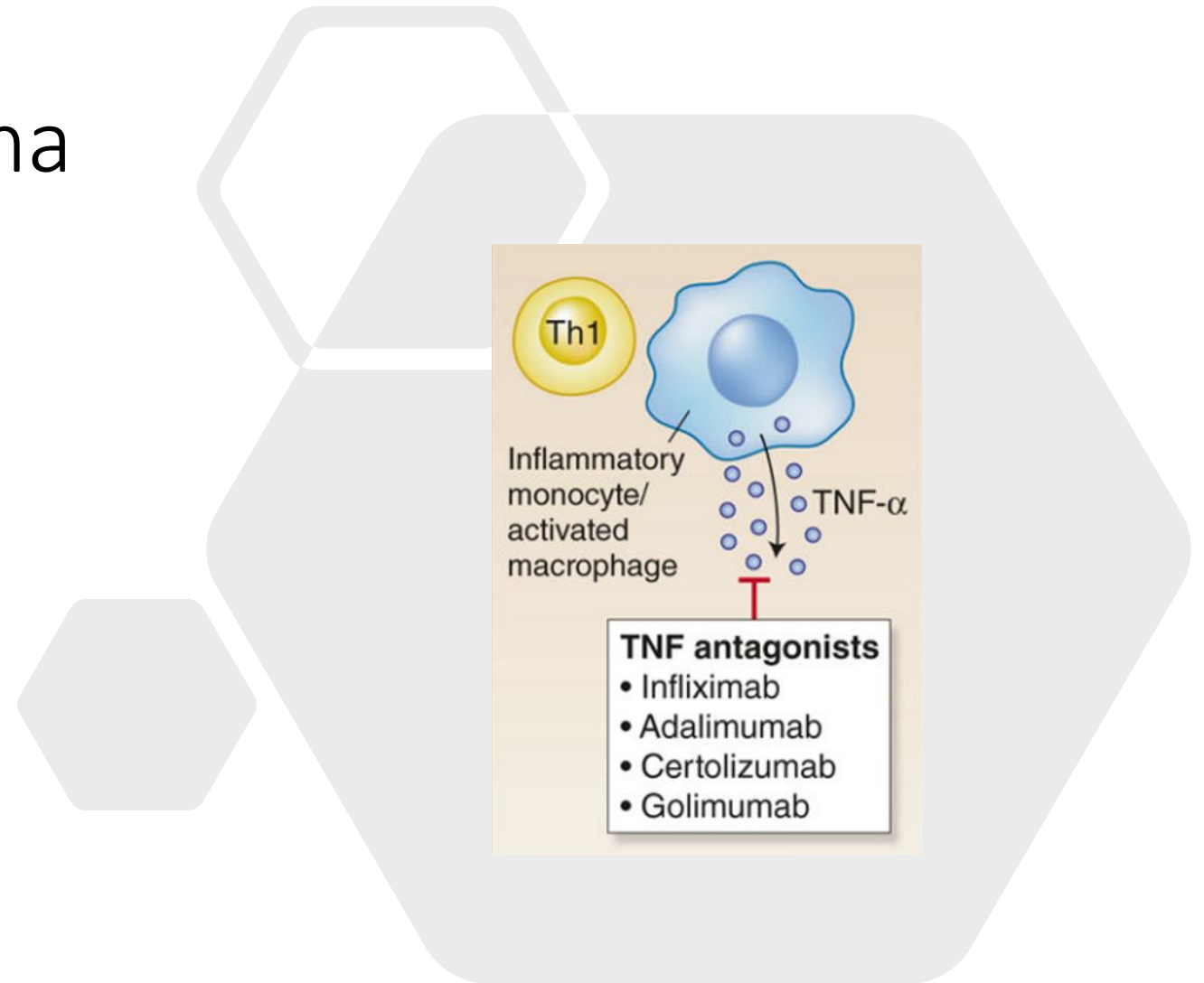


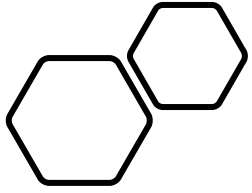
Agenți Biologici - prezentare generală

- Terminația denumirilor furnizează informații despre structura medicamentului
 - "cept" - fuziunea unui receptor cu partea FC a IgG1
 - "mab" - anticorpi monoclonali
 - "ximab"- anticorpi monoclonali chimerici
 - "zumab" - anticorpi umanizati
 - "umab" - anticorpi complet umanizati

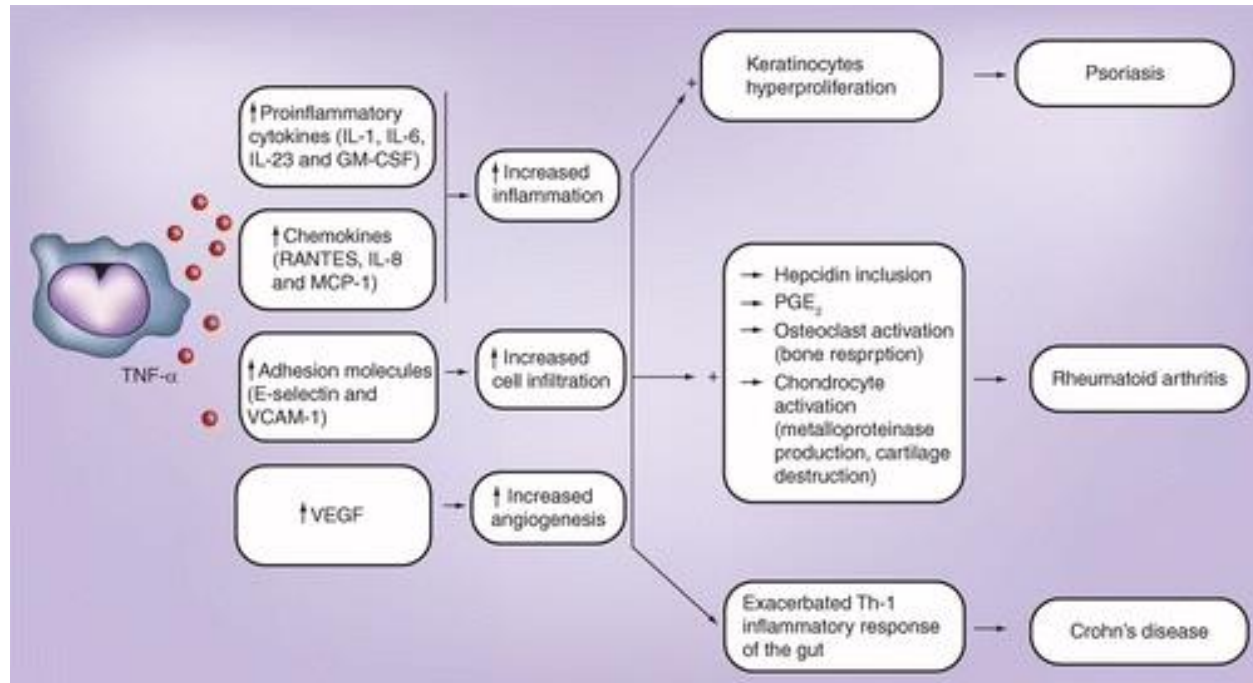
Inhibitorii de TNF alpha

- inhibă cascada inflamatorie prin inactivarea citokinei TNF alpha
- Etanercept (Enbrel)
- Infliximab (Remicade)
- Adalimumab (Humira)
- Certolizumab (Cimzia)
- Golimumab (Simponi)





Inhibitorii de TNF alpha



Inhibitorii de TNF alpha

Anti-tumor necrosis factor agents

Agent	Mechanism of action	Dosage schedule	Approved indications*
Infliximab	Mouse chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (TNF) alpha	Intravenously every 6–8 weeks	AS, CD, JIA, PP, PA, RA, UC
Etanercept	Fully human soluble TNF receptor	Subcutaneously weekly	AS, JIA, PP, PA, RA
Adalimumab	Fully human monoclonal antibody against TNF alpha	Subcutaneously every other week	AS, CD, JIA, PP, PA, RA, UC
Certolizumab pegol	Humanized Fab fragment directed against TNF attached to two polyethylene glycol molecules	Subcutaneously every 4 weeks	AS, CD, PA, RA
Golimumab	Human monoclonal antibody against TNF alpha	Subcutaneously every month	AS, PA, RA, UC

*AS = ankylosing spondylitis, CD = Crohn disease, JIA = juvenile idiopathic arthritis, PA = psoriatic arthritis, PP = plaque psoriasis, RA = rheumatoid arthritis, UC = ulcerative colitis

Complicații neinfecțioase

Reacții la locul injecției

- mai ales în primele câteva luni de la inițierea tratamentului
- durere semnificativă la locul injecției
- poate dura între 2 - 5 zile
- tratament: gheață, antihistaminice

Reacțiile la perfuzie, mai ales la infliximab

- reacție acută, în 10 minute de la perfuzie, de tip 1 mediată de IgE
- reacțiile întârziate, în câteva zile până la 14 zile după perfuzie (tabloul caracteristic de boală a serului)
 - dureri articulare, mialgii, fatigabilitate sau febră

Complicații neinfecțioase

- Sindroame autoimune
 - Prezența asimptomatică a ANA și alți Auto-Ac
 - Sd. Lupus like
 - Vasculite
 - Psoriazis nou debutat
 - Adalimumab
 - Debut: 1 luna – 1 an



Complicații neinfecțioase

Efecte secundare cardiovasculare

- Decompensarea unei insuficiente cardiace

Afecțiuni demielinizante, inclusiv scleroză multiplă

- Exacerbarea unor afecțiuni ale SNC preexistente
- Nevrită optică
- Meningită aseptică

Afecțiuni maligne

- Cancere de piele
- Limfoame

Complicații infecțioase

- Contraindicații pentru inhibitorii de TNF Alfa
 - infecțiile bacteriene active
 - tuberculoza activă sau tuberculoză latentă netratată
 - infecție cu herpes zoster
 - infecțiile fungice invazive precum aspergiloza sau coccidioidomicoza
 - ulcerele cutanate infectate nevindecate
 - hepatită acută / cronică B sau C
 - hepatitele cronice B/C cu leziuni hepatice semnificative încadrate la clasa CHILD B sau C

Complicații infecțioase

- Risc crescut de
 - infecții bacteriene
 - infecții oportuniste
 - infecții granulomatoase precum tuberculoză
 - infecții cu virusurile hepatitice
- Riscul de infecție este real și mai mare pentru pacienții care primesc doze standard sau doze mari de inhibitor de TNF
- Cel mai mare risc în primele 6 până la 12 luni după inițierea terapiei

Complicații infecțioase

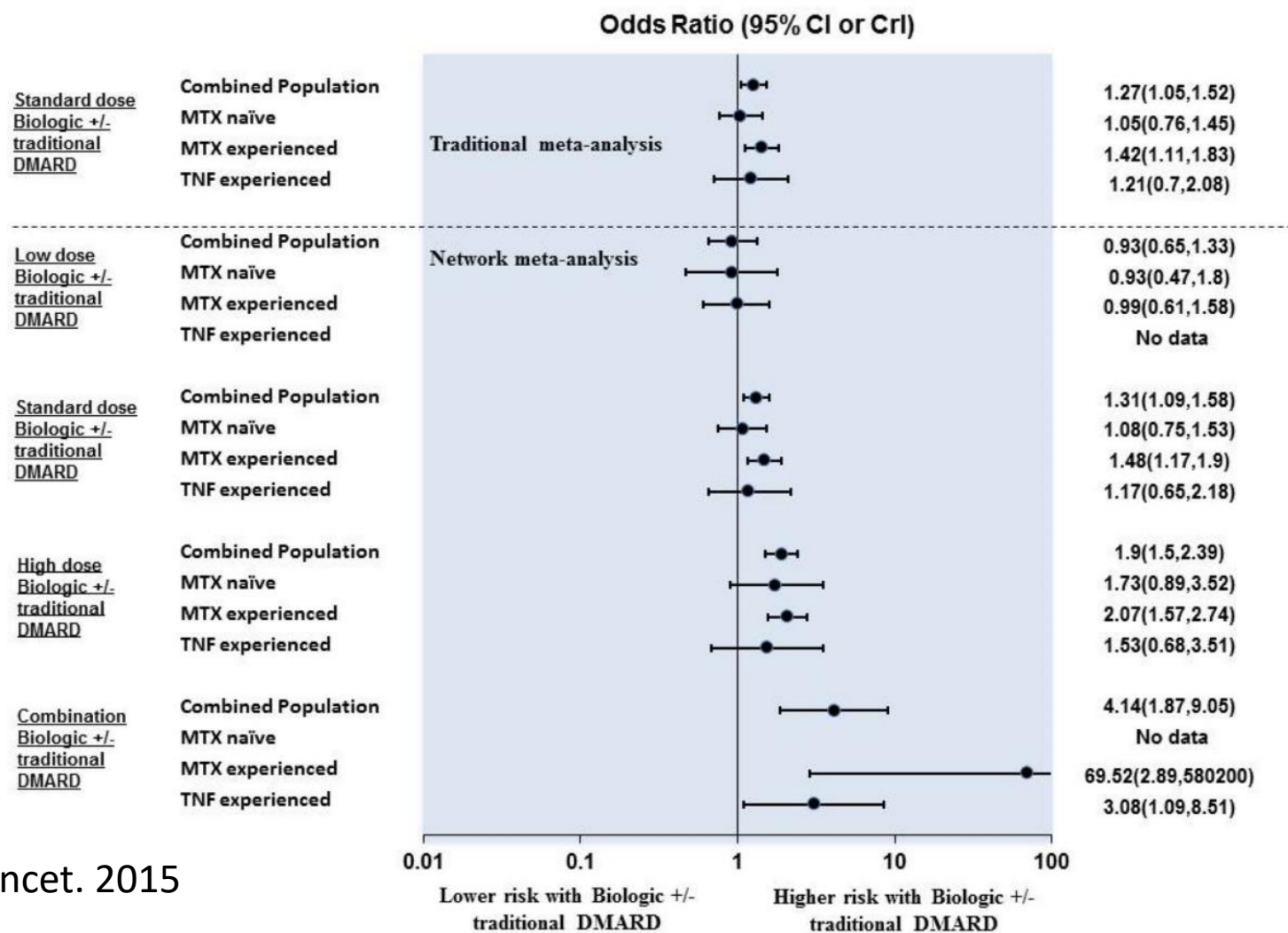
Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, et al.
Risk of serious infection in biological
treatment of patients with rheumatoid
arthritis: a systematic review and meta-
analysis. *Lancet*. 2015

Lancet. 2015 July 18; 386(9990): 258–265. doi:10.1016/S0140-6736(14)61704-9.

The risk of serious infection with biologics in treating patients with rheumatoid arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis

- Metaanaliză, 106 studii clinice
- 42,330 pacienți
- Rezultat: creștere a numărului de infecții grave la 1000 de pacienți tratați în fiecare an, în comparație cu medicamentele tradiționale de modificare a bolii (DMARD)
- Acest număr a variat de la 6 pentru dozele standard la 55 pentru terapia biologică combinată
- Risc mai mic pentru pacienții naivi la Metotrexat

Complicații infecțioase

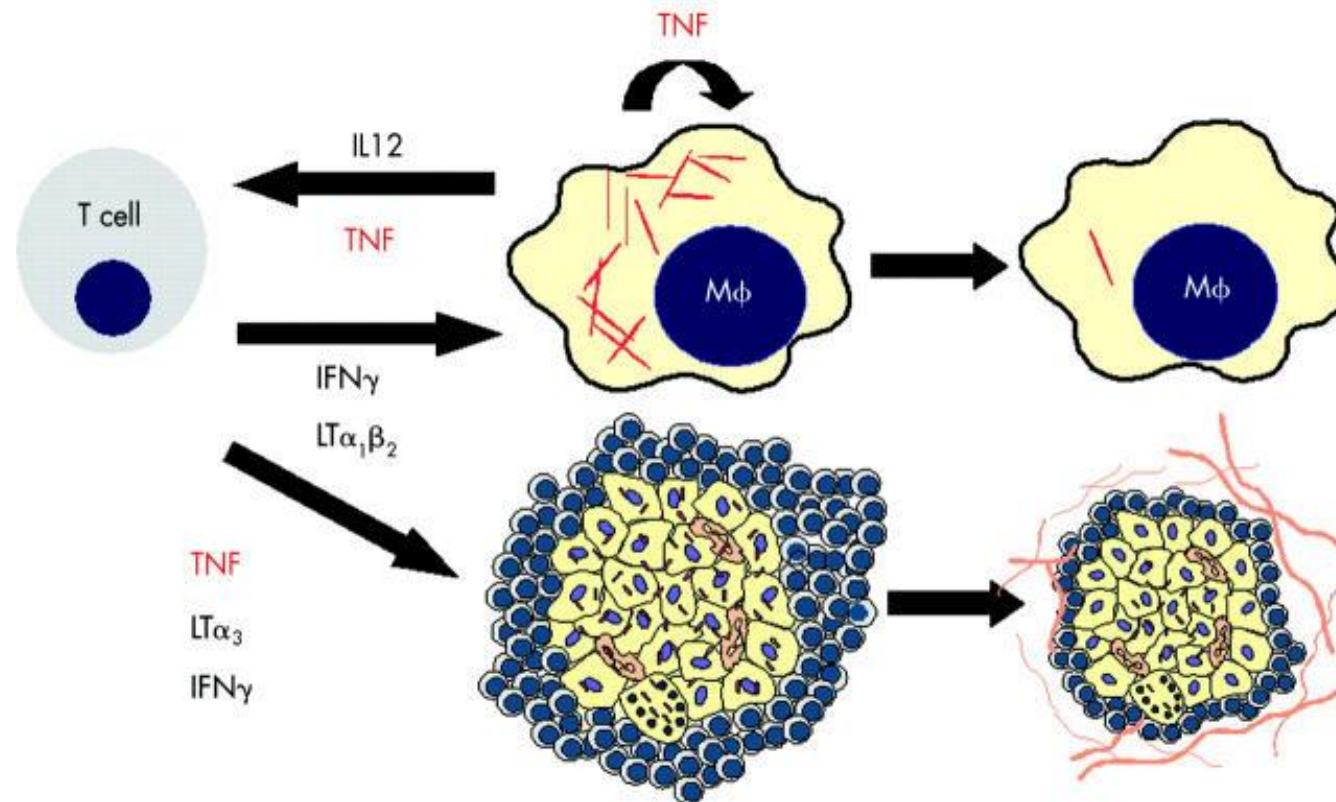


Singh JA, et al. Lancet. 2015

Complicații infecțioase - TBC

- Toți inhibitorii de TNF cresc riscul de tuberculoză
 - Cel mai mare risc
 - Infliximab
 - Adalimumab-ului
 - Riscul de reactivare a TBC crește de 5-30 ori
- Agenții anti TNF interferă cu formarea granuloamelor și cu distrugerea intracelulară a BK

Complicații infecțioase - TBC



Ehlers S. Ann Rheum Dis 2003

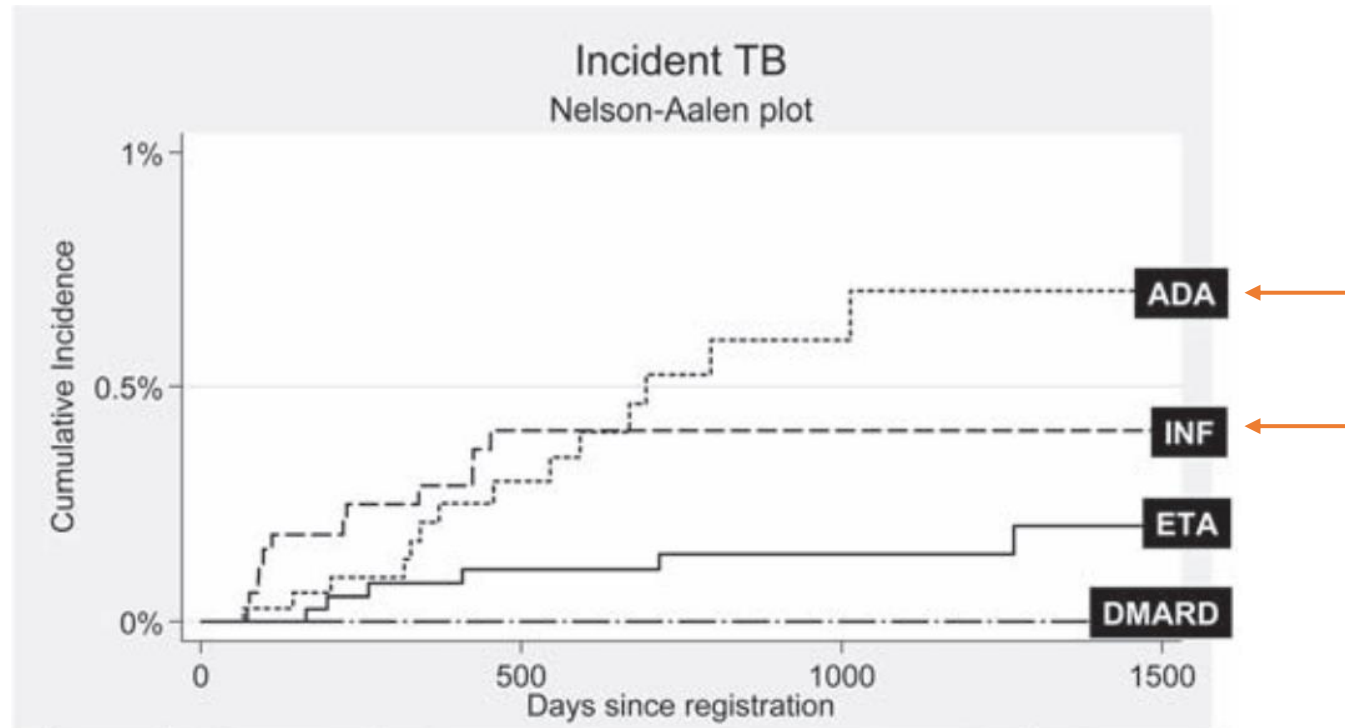
Complicații infecțioase - TBC

- Peste 10000 de pacienți
- 40 de cazuri de TBC
- S-a analizat momentul debutului și caracteristicile boli

Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)

W G Dixon,¹ K L Hyrich,¹ K D Watson,¹ M Lunt,¹ J Galloway,¹ A Ustianowski,² B S R B R Control Centre Consortium, D P M Symmons,¹ on behalf of the BSR Biologics Register

Complicații infecțioase - TBC



Drug	Registration (entry to study)	1 year (365 days)	2 years (730 days)	3 years (1095 days)	4 years (1460 days)
DMARD	3232	2652	1839	742	213
ETA	3913	3474	3051	2363	1020
INF	3295	2694	1918	1392	918
ADA	3504	2457	1531	729	247

Dixon WG, et al. Ann Rheum Dis. 2010

Complicații infecțioase - TBC

Table 4 Classification and sites of TB infection, by drug

	ETA n = 8 {5}	INF n = 12 {11}	ADA n = 20 {11}	All anti-TNF n = 40 {27}
Pulmonary, n = 15 (38% total)				
Lower respiratory tract	4 {2}	2 {2}	6 {3}	12 {7}
Pleural	–	2 {2}	1 {1}	3 {3}
Total pulmonary	4 {2}	4 {4}	7 {4}	15 {10}
Extra-pulmonary (including disseminated), n = 25 (62% total)				
Bone and joint	1 {1}	–	–	1 {1}
Gastrointestinal	–	3 {3}	–	3 {3}
Lymph node	2 {2}	2 {2}	2 {2}	6 {6}
Central nervous system	–	1 {1}	2 {1}	3 {2}
Pharyngeal wall	–	–	1 {1}	1 {1}
Disseminated	1 {0}	2 {1}	8 {3}	11 {4}
Total extrapulmonary	4 {3}	8 {7}	13 {7}	25 {17}

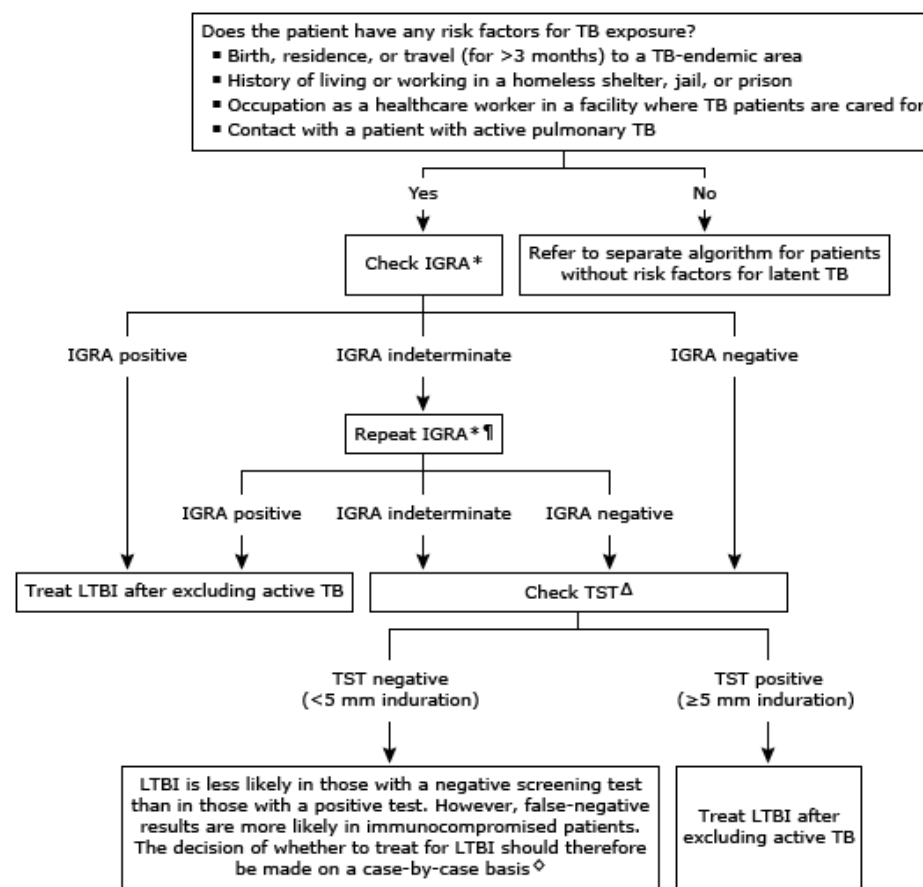
Numbers represent number of cases attributable to most recent drug {number of cases while “on drug”}.
ADA, adalimumab; ETA, etanercept; INF, infliximab; TB, tuberculosis; TNF, tumour necrosis factor.

Complicații infecțioase - TBC

- Momentul debutului
 - Infliximab: cel mai scurt timp până la debut, 12 - 32 de săptămâni
 - Etanercept: 18 - 79 săptămâni
- 13 / 40 de cazuri au apărut după întreruperea tratamentului
- Debut precoce → reactivare tuberculoză latentă
- Debut tardiv → Reactivare întârziată sau o infecție nou dobândită

Complicații infecțioase – TBC

Screeningul infecției cu TB latentă pentru pacienții care se pregătesc să fie tratați cu un inhibitor de TNF-alfa care au factori de risc pentru TB latentă



Complicații infecțioase – TBC

- Screening si Profilaxie
- Recomandari de tratament pentru tuberculoza latentă
 - Pacienți cu test pozitiv TST sau IGRA (Quantiferon) și fără date evidente de tuberculoză activă
 - Pacienți cu istoric de tuberculoză latentă care nu au finalizat tratamentul chiar dacă au teste de laborator negative
 - Pacienți la care se suspectează că rezultatele testelor de screening sunt fals negative sau rezultatele sunt ne-interpretabile dar există un istoric care ar indica o mare probabilitate de expunere la tuberculoză sau istoric recent sau actual de contact strâns / de expunere la tuberculoză

Complicații infecțioase – TBC

- Screening si Profilaxie
- Tratamentul pentru TBC latentă se începe înainte de inițierea anti-TNF alfa
 - Afirmatia este controversată
 - Dacă există o nevoie urgentă de inițiere a inhibitorilor de TNF, se poate începe în aceeași zi tratamentul dacă este absolut necesar
 - Tratamentul pentru tuberculoză latentă se începe cu una-două săptămâni înainte de inițierea tratamentului cu inhibitori de TNF pentru a fi siguri că pacientul tolerează tratamentul de tuberculoză

Complicații infecțioase – bacteriene

- Risc crescut de
 - Artrită septică
 - stafilococul auriu, cel mai frecvent patogen observat
 - pseudomonas aeruginosa
 - patogeni mai rari: Salmonella sau Listeria
 - Listerioză
 - Pneumonie cu legionella
 - Infecții cu nocardia
 - NTM

Complicații infecțioase – virale

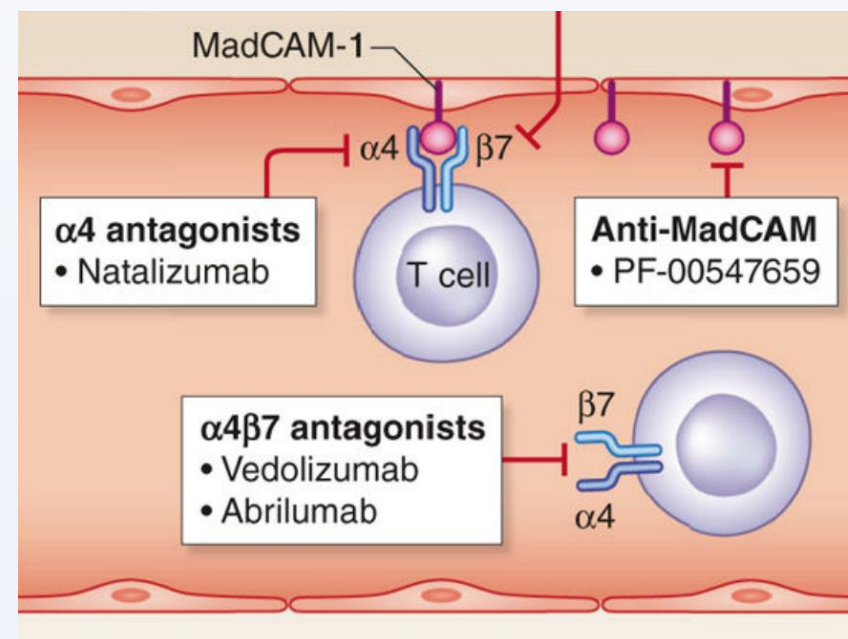
- Hepatită B
 - Reactivarea infecției cu HBV la pacienții tratați cu inhibitori de TNF
 - Toți pacienții care urmează să înceapă tratamentul cu inhibitoare de TNF Alpha trebuie să fie testați pentru infecția cu VHB
- Se va evita tratamentul cu agenți biologici la pacienții cu
 - Hepatita cronică VHB netratată
 - Afecțiuni hepatice cronice provocate de VHB cu funcție hepatică semnificativ alterată (clasa CHILD B sau C)

Complicații infecțioase – virale

- Hepatită cronică VHB fără afectare severă funcțională
 - Antigen HBs pozitiv → începe tratament antiviral înainte de inițierea inhibitorului de TNF (Entecavir sau Tenofovir)
 - Antigen HBs negativ, Anti HBc pozitivi (+/- Anti HBs) → se vor monitoriza atent ADN VHB și testele funcționale hepatice la 3 luni
- Hepatită cronică VHC
 - Se vor evita inhibitorii de TNF Alpha la hepatita VHC netratată, deoarece a fost raportată progresia hepatitei C în timpul tratamentului cu agenți biologici
 - Se va trata hepatita C

Agenți anti-integrine

- Acționează prin interferarea migrării leucocitelor la locul inflamației, prin blocarea integrinelor
- Natalizumab (Tysabri)
 - scleroză multiplă
 - Cea mai frecventă îngrijorare - riscul crescut de PML
- Vedolizumab (Entyvio)
 - Colita ulcerativa
 - Boala Crohn



Anti-IL 12/23

- Ustekinumab (Stelara)
 - Boala Crohn
- Inhibă subunității p40 → blochează IL 12 și 23

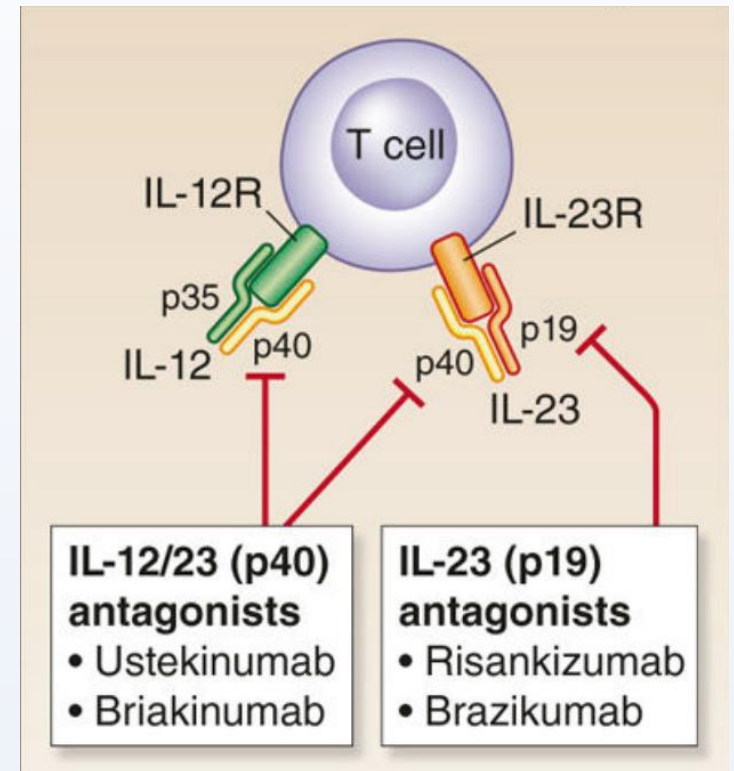


TABLE 2

Key information to be obtained before starting anti-TNF therapy

Comorbidities

New York Heart Association class III or IV heart failure
Demyelinating disease
Malignancy (current or prior)
Infection history

Immunization status

Influenza
Hepatitis B
Pneumococcal
Shingles

Tuberculosis exposure and status

Purified protein derivative or Quantiferon test
Chest radiography

Geographic exposure

Endemic areas for opportunistic infection
Travel history

Physical examination

Documentation of a rash



Mulțumesc!