

I farmaci biologici anti-TNF α e il rischio infettivo nell'artrite reumatoide

TNF α blockers and infectious risk in rheumatoid arthritis

B. Raffaeiner, C. Botsios, F. Ometto, L. Bernardi, A. Montante, P. Sfriso, S. Todesco, L. Punzi

Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Padova

SUMMARY

Patients suffering from rheumatoid arthritis have increased risk of infections when compared with general population. The risk depends directly from disease activity and severity. Furthermore, risk increases with aging, immunosuppressive agents and comorbidities such as diabetes, pulmonary and cardiac diseases. In particular corticosteroids, even at low doses, are a major risk factor. Due to disease related risk it is difficult to separate the risk deriving from the use of TNF alpha blockers. Data from clinical trials, meta-analysis and national registers are somewhat contradictory. In patients with rheumatoid arthritis on routine follow-up, treatment with TNF alpha blockers seems to carry an increased risk of infections compared to traditional DMARDs but not associated with increased risk of overall serious infection. Physicians should carefully monitor for signs of infection when using TNF alpha blockers, particularly shortly after treatment initiation.

Reumatismo, 2009; 61(3):165-173

INTRODUZIONE

La terapia con gli inibitori del tumor necrosis factor alpha (TNF α) ha rivoluzionato il trattamento dell'artrite reumatoide (AR). Sono attualmente disponibili due anticorpi monoclonali (infliximab ed adalimumab) ed un recettore solubile del TNF α (etanercept). Tutte e tre le molecole si sono dimostrate efficaci e ben tollerate. Gli eventi avversi più comunemente riscontrati, quali reazioni locali nel sito di iniezione e sintomi costituzionali, sono lievi e limitati nel tempo e solitamente non richiedono la sospensione della terapia. Di gran lunga più temuti sono invece gli eventi avversi severi come le infezioni gravi e le neoplasie, che possono essere devastanti per il paziente e possono influire sulla terapia. Le infezioni severe, cioè che richiedono l'ospedalizzazione o terapia anti-

biotica parenterale o che causano la morte del paziente, contribuiscono in modo pesante alla mortalità elevata che i pazienti con AR presentano rispetto alla popolazione generale. Per stratificare il rischio pro-infettivo dato da farmaci si deve considerare la frequenza aumentata di infezioni, che i pazienti affetti da AR hanno di base.

Il rischio infettivo nei pazienti con artrite reumatoide

Pazienti affetti da AR hanno un aumentata mortalità in confronto alla popolazione generale: hanno un rischio maggiore di morire per malattie cardiovascolari, urogenitali, gastrointestinali, respiratorie, infezioni e tumori (1).

Uno studio retrospettivo longitudinale di coorte nordamericano ha evidenziato un rischio maggiore dei pazienti con AR di contrarre infezioni severe e non severe. Il tempo di osservazione ha raggiunto in media i 12,5 anni. Un totale di 389 su 609 pazienti (64%) ha presentato almeno una infezione documentata da un medico e 290 (48%) sono stati ricoverati almeno una volta per infezioni severe. In totale sono state registrate 1.481 infezio-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Costantino Botsios
Cattedra di Reumatologia
Policlinico Universitario
Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova
E-mail: constantin.botsios@unipd.it

ni, 740 con ospedalizzazione per una frequenza di 19,47 infezioni/100 anni-paziente e 9,57 infezioni severe/100 anni-paziente. Fattori predittivi erano l'età, il sesso maschile, il fumo, l'alcolismo, la leucopenia, il diabete, le malattie organiche cerebrali e le malattie polmonari croniche. I rischi legati al diabete erano molto più pronunciati nei pazienti giovani e perdevano di importanza nei pazienti anziani. Altri fattori negativi derivavano dalla severità della malattia ed includevano manifestazioni extra-articolari, la positività al fattore reumatoide, la presenza di noduli reumatoidi, l'incremento della VES ed una classe funzionale bassa (2). Confrontando con controlli sani i pazienti con AR presentavano una frequenza di episodi infettivi maggiore del 50%. I siti di infezione con il maggiore rischio erano le ossa, le articolazioni, la pelle, i tessuti molli ed il tratto respiratorio.

Le infezioni broncopolmonari portavano maggiormente all'ospedalizzazione. Questo rischio aumentato non è stato osservato per le infezioni del tratto urinario e gastroenterico. I due gruppi corrispondevano per comuni fattori pro-infettivi quali l'età, la frequenza di diabete mellito, alcolismo, malattie polmonari croniche e leucopenia. Differenze consistevano nell'aumentato numero di fumatori tra i paziente con AR e nel loro uso più frequente di corticosteroidi (3).

Lo stesso gruppo ha condotto una ulteriore precisazione sui rischi infettivi legati ai farmaci. Vari disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) incluso methotrexate, azatioprina, idrossiclorochina, sulfasalazina, preparati d'oro, penicillamina, leflunomide e ciclosporina non sono risultati essere fattori predittivi per infezioni in generale; fa eccezione la ciclofosfamide per le infezioni severe. Gli autori concordano con studi precedenti, che la terapia con corticosteroidi aumenti il rischio infettivo (hazard ratio = HR) di due volte.

Proprio questi ultimi sembrano aumentare il rischio di ospedalizzazione per polmoniti di origine batterica. Infatti su una coorte di 16.788 pazienti con AR in 3,5 anni sono stati registrati 749 episodi di ospedalizzazione per polmonite su 644 pazienti (4). Solo nel 3% dei casi si trattava di infezioni opportunistiche non batteriche. L'uso dei corticosteroidi aumentava il rischio per polmoniti (HR complessivo di 1,7) in modo dipendente dal dosaggio (HR 1,4 per dosaggi uguali o sotto i 5 mg/die), per raddoppiarlo nelle fasce superiori ai 5 mg/die di prednisone. Altri fattori studiati quali l'età (HR 1,3 ogni 10 anni di età), il diabete (HR 2), l'infarto miocardico (HR 2,1), il fumo di sigaretta (HR 1,3), le ma-

lattie polmonari preesistenti (HR 3,8), come anche la durata di malattia (HR 1,1 ogni 10 anni di malattia), lo stato funzionale (HR 2 all'incremento del HAQ di un punto) e il numero di terapie immunosoppressive precedenti (HR 1,1 per ogni farmaco) erano aggravanti per lo sviluppo di polmonite. Si conferma che presi singolarmente i farmaci di fondo idrossiclorochina sulfasalazina e methotrexate non sono causa di aumentato rischio infettivo, mentre la leflunomide lo è in modo lieve (HR 1,2). Uno studio di coorte canadese più recente su 23.733 pazienti con AR per un totale di 156.520 anni-paziente ha confermato la sicurezza degli anti-malarici. Ha documentato inoltre un rischio lieve per il methotrexate per le infezioni in generale e moderato per la polmonite (HR 1,2), moderato risulta il rischio infettivo anche dell'azatioprina (HR 1,5), molto alto invece quello della ciclofosfamide (HR 3,3) e dei corticosteroidi per via sistemica (HR 2,6). Risultava nettamente più basso il numero di infezioni severe (1.970), per un totale di 1,3 infezioni severe/100 anni-paziente, rispetto all'incidenza riportata nello studio nordamericano, che ha raccolto i pazienti dagli anni 50 fino agli anni 90 e non disponeva delle possibilità assistenziali attuali. Rapportando il numero di infezioni severe con la mortalità complessiva dei pazienti canadesi per infezioni risultavano solo 20 casi mortali (2,8%) su non meno di 700 casi di pazienti con AR ospedalizzati per infezioni severe (5).

Aspetti fisiopatologici delle infezioni ed il ruolo del TNF α

Ci sono varie spiegazioni per l'aumentato rischio infettivo nei paziente con AR. Recenti evidenze confermano la presenza di alterazioni immunologiche nella maggioranza dei linfociti T circolanti già nelle fasi precoci della malattia. Il repertorio di recettori T, necessario per riconoscere una ampia varietà di antigeni, è ridotto nei pazienti con AR, pertanto l'abilità del sistema immunitario di reagire a nuovi potenzialmente pericolosi antigeni si può considerare ridotta (6). Inoltre le azioni dei linfociti T sono profondamente alterate, la reazione contro infezioni è compromessa (7). Terapie immunosoppressive, specialmente i corticosteroidi, alterano in modo importante le attivazioni ed interazioni cellulari.

Questa inibizione cellulare viene ulteriormente potenziata da fattori di comorbidità come l'età, il diabete, insufficienza renale cronica, l'alcolismo, la leucopenia. Il fumo di sigaretta e le malattie polmonari croniche favoriscono un ambiente locale

facilmente aggredibile da agenti infettivi. L'allettamento, le cardiopatie ed i disturbi cognitivi possono contribuire al peggioramento della situazione locale e generale. Questo vale anche per l'immobilità data dal danno articolare, i difetti di barriera della cute ed i frequenti interventi di artroprotesi tipiche dei pazienti con forme di AR severe.

Il TNF α è una citochina, che gioca un ruolo centrale nell'iniziare e mantenere risposte infiammatorie contro infezioni soprattutto di tipo intracellulare. Infatti aumenta l'attivazione delle cellule endoteliali nei siti di infezione, promuove il reclutamento delle cellule infiammatorie ed innesca uno stato pro-coagulativo, che limita il diffondersi dei germi. Inoltre il TNF α potenzia l'abilità dei macrofagi di fagocitare organismi intracellulari. Già in primi studi su animali sono state considerate le complicanze infettive come effetto collaterale dell'inibizione del TNF α (8-11).

Il rischio per infezioni severe nei pazienti con artrite reumatoide in terapia con farmaci anti-TNF α

Dai trials regolatori, che includono sia dati pre- sia dati post-approvazione, emerge un rischio infettivo per i tre anti-TNF α di 2-4 infezioni severe/100 anni-paziente, che risulta equivalente al gruppo placebo (12). Etanercept ha raggiunto 8.336, infliximab 2.458 ed adalimumab 4.870 anni-paziente di osservazione. Si deve però considerare che sono trials che valutano l'efficacia dei farmaci, e non la sicurezza.

I pazienti selezionati erano affetti da forme severe d'artrite, che hanno già un rischio infettivo intrinseco, inoltre sono state escluse importanti comorbidità e l'uso dei corticosteroidi è stato limitato. In un trial con etanercept di 16 settimane su 535 pazienti con AR non si è assistito ad una aumentata frequenza di infezioni rispetto al placebo, nemmeno nel sottogruppo, che includeva pazienti con età superiore a 65 anni, affetti da diabete o malattie polmonari croniche (13).

Lo studio START non ha dimostrato un aumento del rischio infettivo rispetto al placebo al dosaggio convenzionale su 363 pazienti in infliximab a 22 settimane (14). Nello studio ASPIRE, che ha randomizzato e seguito 1.049 pazienti per 54 settimane, la terapia con infliximab e methotrexate ha dato un rischio infettivo maggiore in confronto alla terapia con solo methotrexate (15). Analoghi dati traspare per l'adalimumab nello studio PREMIER su 799 pazienti (16). Entrambi i trial suggeriscono un rischio infettivo aumentato di due volte per la

terapia di combinazione confrontata con la monoterapia. Uno studio retrospettivo francese su 709 pazienti con AR ha evidenziato una frequenza di infezioni severe pari a 10,5/100 anni-paziente dopo la introduzione dei farmaci anti-TNF α contro 3,4 infezioni severe/100 anni-paziente nel periodo precedente (17).

Dallo studio canadese di coorte già citato sui 23.733 pazienti con AR, è emerso un rischio raddoppiato per tutte le infezioni nei pazienti in anti-TNF α (261 infliximab o etanercept). L'intervallo di confidenza comunque era ampio visto il numero basso di casi in anti-TNF α (6). Il registro spagnolo BIOBADASER presenta una frequenza di infezioni severe aumentata di 1,6 volte durante un periodo di cinque anni su 2.868 anni-paziente in anti-TNF α contro 2.433 anni-paziente in DMARDs (18). Nel registro tedesco RABBIT con 601 pazienti in DMARDs e 858 pazienti in infliximab o etanercept, si osserva analogamente un rischio relativo per infezioni severe di 2,2 per etanercept (6,4/100 anni-paziente) e di 2,1 per infliximab (6,2/100 anni-paziente) confrontato coi pazienti in terapia con i soli DMARDs (2,3/100 anni-paziente) (19). Una meta-analisi di nove trial randomizzati su quasi 3.500 pazienti in terapia con anticorpi anti-TNF α , conferma un rischio raddoppiato per infezioni severe non granulomatosi rispetto al placebo. Qualche critica sorge perché la meta-analisi nel calcolo del rischio non ha considerato l'uscita per inefficacia dei pazienti assegnati al placebo, che è la più frequente e probabilmente sottostima le infezioni in questo gruppo (20).

In uno studio retrospettivo nordamericano comprendente 3.894 anni-paziente in anti-TNF α e 4.846 anni-paziente in methotrexate, il rischio per ospedalizzazione per infezioni batteriche è risultato 1,9 volte più alto nei pazienti in anti-TNF α . Prendendo in esame i primi sei mesi questo rischio raggiungeva le 4,2 volte (21).

Una recente meta-analisi di 18 trial clinici, che ha incluso 8.080 pazienti, ha escluso un rischio aumentato di infezioni severe o di morte nei pazienti trattati con i tre anti-TNF α a dosaggi raccomandati. Il rischio raddoppia invece a dosaggi più elevati, cioè quando vengono somministrati più di 3 mg/kg di infliximab ogni 8 settimane, più di 40 mg di adalimumab ogni 2 settimane e più di 25 mg di etanercept due volte a settimana (22). Un rischio tre volte più alto per infezioni è stato notato già nello studio START nel sottogruppo di pazienti che assumevano 10 mg/kg di infliximab (14). Un'altra osservazione importante emersa dalla meta-analisi, è

che il rischio per infezioni severe diminuisce con il tempo. Ciò viene confermato dal registro svedese ARTIS, che comprende 44.496 pazienti con AR, tra cui 4.167 pazienti in trattamento con biologico anti-TNF α . In 7.776 anni-paziente sono stati registrati 367 ricoveri per infezioni severe nei pazienti in terapia con anti-TNF α raggiungendo un rischio relativo di 1,43 durante il primo anno di osservazione, di 1,15 durante il secondo e di 0,82 dopo il secondo anno (23).

Il database nordamericano CORRONA, che include 5.596 pazienti con AR di cui il 54% in anti-TNF α , ha rilevato un rischio infettivo aggiuntivo (RR 1,16) minimo per infliximab, adalimumab ed etanercept quando confrontato con i DMARDs (24). Il registro britannico per biologici (BSRBR) in 9.018 pazienti con AR ha documentato 5,32 infezioni severe/100 anni-paziente nei 7.664 pazienti in anti-TNF α e con ciò nessun rischio aggiuntivo in confronto al gruppo DMARDs (4,12/100 anni-paziente) (25).

È risultata però una frequenza maggiore di infezioni severe nei primi novanta giorni dall'introduzione della terapia anti-TNF α (26). In accordo con il registro britannico si trova il registro italiano, comprendente 31 centri autonomi, che su 8.388 anni-paziente ha segnalato 1.538 eventi avversi, di cui 298 (19,4%) di grado severo per un totale di 3,6 infezioni severe/100 anni-paziente (27). Dalla banca dati nazionali per malattie reumatiche nordamericana che ha osservato per 3,5 anni 16.788 pazienti, di cui il 36,9% in trattamento con infliximab, il 12,8% in etanercept e il 4,3% in adalimumab, non emerge nessun rischio aggiuntivo dalla terapia con anti-TNF α per polmoniti severe ed ospedalizzazione (4). Uno studio, che ha confrontato 1.900 pazienti in methotrexate con 469 pazienti in anti-TNF α , tutti di età superiore ai 65 anni, il trattamento anti-TNF α non ha portato ad un ulteriore rischio infettivo (28).

Il rischio per tubercolosi con i farmaci biologici anti-TNF α

Il TNF α gioca un ruolo determinante nella patogenesi della tubercolosi (TB): è strettamente implicato nella formazione del granuloma, nel suo mantenimento e nella eliminazione della infezione tubercolare (29). Durante i trial clinici randomizzati degli anti-TNF α il numero di infezioni tubercolari era molto basso (15 casi su 8.000 pazienti). I registri di sorveglianza post-marketing in seguito hanno suggerito un' aumentata incidenza di TB in pazienti sottoposti a terapia anti-TNF α (30). Dal

database della US Federal Drug Association (FDA) emergono 24,4 casi di TB su 100.000 pazienti in infliximab per anno, mentre il rischio generale per TB in una popolazione di 100.000 pazienti con AR negli Stati Uniti viene stimato essere 6,2 casi all'anno (31). Nell'Unione Europea i casi stimati nel gruppo infliximab sono 150/100.000 pazienti, contro 20/100.000 pazienti nella popolazione di AR senza biologico.

In un trial clinico su un largo numero di pazienti in adalimumab sono stati osservati 20 casi per 100.000 anni-paziente. Il 27% dei casi presentavano TB extra-polmonare (32). Per etanercept il rischio è di 10 casi di TB su 100.000 anni-paziente. Da un registro svedese, il rischio per un paziente con AR di sviluppare TB è di due volte più alto della popolazione generale e di quattro volte se è in trattamento anti-TNF α (33). Il registro italiano conta 1,02 casi/1.000 anni-paziente per tutti e tre gli anti-TNF α (27). Nel BSRBR l'incidenza della TB risulta essere 1,5 casi per infliximab, 0,9 per adalimumab e 0,5 per etanercept su 1.000 anni-paziente (25).

La maggiore sicurezza del recettore dipende probabilmente da cinetiche e meccanismi d'azione diverse rispetto agli anticorpi. Il più delle infezioni tubercolari si sono presentate i primi sei mesi di terapia con anti-TNF α . Le infezioni tubercolari nel 25% erano disseminate e nel 50% extra-polmonari, peculiarità, che si trovano con molto meno frequenza nella popolazione generale. La maggioranza dei casi è insorta in pazienti con nota storia di pregressa TB suggerendo una riattivazione di TB latente (34).

Le infezioni tubercolari possono essere date anche da micobatteri atipici. Lo screening per TB latente viene raccomandato fortemente da diverse linee guida e comprende l'esame fisico, l'anamnesi per pregressa TB, la radiografia del torace ed il test cutaneo con proteina purificata derivante (PPD). La presenza di TB latente richiede la profilassi con isoniazide per 9 o rifampicina per 4 mesi. Secondo il registro spagnolo tali screening e profilassi hanno portato alla riduzione di casi di TB attiva del 78% (35). Non attenersi alle raccomandazioni comporta un rischio di sette volte più alto di sviluppare una TB attiva (36). I pazienti con AR per la malattia e/o la terapia immunosoppressiva hanno una ridotta immunità cellulo-mediata, pertanto esiste il rischio di falsi negativi del PPD. L'FDA recentemente ha approvato il QuantiFERON-TB Gold test, che appare più sensibile e più specifico del PPD e non risente della pregressa vaccinazione con BCG.

Questo è particolarmente importante per evitare falsi positivi ed eventuali effetti collaterali della profilassi anti-tubercolare in popolazioni, dove la TB è endemica e la vaccinazione obbligatoria (37).

Il rischio per infezioni fungine con i farmaci biologici anti-TNF α

Il ruolo del TNF α nella formazione del granuloma non solo tubercolare, ma anche nelle infezioni da funghi, è noto. Ulteriori meccanismi con cui gli anti-TNF α interferiscono con la difesa immunitaria contro i funghi, sono l'inibizione dell'interferone gamma, la riduzione dei "pattern recognition receptors", specialmente del Toll-like receptor-4, e l'inibizione e l'apoptosi dei leucociti (38). Gli studi clinici con anti-TNF α non hanno mostrato un significativo numero di infezioni fungine invasive. Dei 281 casi di infezioni fungine invasive in anti-TNF α riportate in letteratura, l'80% era associato ad infliximab, il 16% ad etanercept e il 4% ad adalimumab e si erano presentate per lo più nei primi 55 giorni per l'infliximab e nei primi 144 giorni per l'etanercept.

I funghi prevalentemente riscontrati erano l'istoplasmosi, la candidosi e l'aspergillosi, e nelle aree endemiche, la coccidioidomicosi e la blastomicosi. La sede di infezione più frequente era il polmone (39). Quasi tutti i pazienti assumevano concomitante terapia steroidea. Il database AERS del FDA conferma che le infezioni invasive da funghi sono di 3,25 volte più frequenti nei pazienti in infliximab che in etanercept e compaiono entro i primi 90 giorni (40). Anche se l'incidenza delle infezioni fungine invasive è bassa, esse devono essere accuratamente considerate.

La mortalità delle infezioni fungine invasive estratta da tutti i casi di AR con adeguate informazioni di follow-up è attorno al 20%. I pazienti sono invitati ad evitare attività a rischio come la esplorazione di caverne e la pulizia di gabbie di uccelli. Nelle aree endemiche per la coccidioidomicosi nel sud-est degli USA i pazienti che risultino positivi alla ricerca sierologica possono beneficiare dalla profilassi con fluconazolo.

Il rischio per altre infezioni opportunistiche con i farmaci biologici anti-TNF α

Altre infezioni opportunistiche riportate nei pazienti in anti-TNF α con una aumentata incidenza in confronto alla popolazione generale sono la legionellosi, la listeriosi e la polmonite da pneumocystis. I dati sono pochi e non consentono una valutazione sull'utilità di una profilassi per il pneu-

mocystis. Sembra comunque raccomandabile di evitare alimenti a rischio per la listeriosi.

Farmaci biologici anti-TNF α ed epatopatia cronica HBV correlata

Trecento milioni di persone al mondo sono affetti da epatite B cronica, una buona porzione non viene diagnosticata per l'assenza di sintomi clinici. Il 40% dei pazienti con epatite B cronica in trattamento con chemioterapici sviluppa una riattivazione del HBV durante, ma soprattutto dopo, la sospensione del trattamento. Il rischio è più alto in caso di una carica virale pre-trattamento importante ($>3 \times 10^5$ copie/ml), in caso di concomitante terapia corticosteroidica e di pazienti affetti da linfomi o cancro della mammella. Una riattivazione in questi casi può portare allo scompenso della funzione epatica ed alla morte (41). Il TNF α prodotto da linfociti T specifici per HBV riduce in modo diretto la replicazione virale negli epatociti con meccanismi non citopatogenetici. L'uso degli anti-TNF α per malattie reumatiche ha indotto nella metà dei 17 casi descritti in letteratura, una riattivazione dell'epatite con un decesso ed un trapianto d'emergenza (42). Nella maggioranza dei casi la terapia anti-virale con lamivudina è stata introdotta solo dopo la diagnosi. Le linee guida attuali raccomandano l'uso della lamivudina in pazienti HBsAg positivi o negativi con positività degli anticorpi anti-HBc e con virus replicante quattro settimane prima di introdurre l'anti-TNF α e la continuazione dell'antivirale per sei mesi dopo un'eventuale sospensione del biologico. Si deve tenere conto della possibilità dello sviluppo di resistenza contro la lamivudina da parte del virus, che rappresenta un problema intrinseco del farmaco nel corso del tempo e che richiede l'aggiunta di adefovir per controllare la replicazione. Possibili alternative da definire per il futuro sono l'entecavir e il tenofovir, che sono a basso rischio di resistenze a priori. In pazienti HBsAg negativi con anticorpi anti-HBs ed anti-HBc positivi esiste la rara ma possibile riattivazione di epatite B occulta. Si consiglia pertanto il monitoraggio periodico della replicazione virale anche in questo subset di pazienti. Nei pazienti con sierologia negativa si può considerare la possibilità della vaccinazione contro eventuali infezioni future (43).

Farmaci biologici anti-TNF α ed epatopatia cronica HCV correlata

La prevalenza dell'epatite C cronica raggiunge i 130 milioni di infetti al mondo. Cinquanta casi di

pazienti con HCV e malattie reumatiche in anti-TNF α sono riportati in letteratura. Non si è assistito ad un incremento del HCV-RNA o delle transaminasi durante il trattamento; nessun caso di scompenso epatico si è verificato. Gli anti-TNF α non solo sono sicuri nei pazienti HCV, ma da uno studio pilota su 50 pazienti HCV positivi (90% HCV tipo 1) sembra che etanercept abbia un effetto sinergico alla terapia anti-virale di eradicazione (interferone alfa e ribavirina). Nel gruppo con etanercept il 63% ha raggiunto la negativizzazione del HCV-RNA mentre nel gruppo con il regime anti-virale classico solo il 32% (43).

Farmaci biologici anti-TNF α ed infezione da HIV

La infezione da HIV comporta una serie di patologie di tipo reumatico come l'artrite reattiva, l'artrite psoriasica, la miosite, la vasculite e la linfocitosi infiltrativa diffusa. Con l'introduzione della HAART (high active anti-retroviral therapy) queste manifestazioni si sono nettamente ridotte. Comunque esistono casi con concomitante AR, che richiedono l'impiego degli anti-TNF α . La produzione del TNF α nell'infezione da HIV è stimolata direttamente dal virus. Il TNF α stimola la replicazione del virus ed induce la morte programmata nei linfociti T CD4+ attivati contribuendo al progressivo stato di immunodepressione. I livelli di TNF α sono ancora più alti quando coesiste una infezione opportunistica come la TB.

Questo ha portato ad un trial con etanercept e concomitante terapia anti-tubercolare in pazienti HIV positivi con TB attiva per ridurre le manifestazioni cliniche e per minimizzare la perdita di linfociti T CD4+.

I risultati hanno dato un trend positivo (43). I casi riportati di utilizzo di anti-TNF α in pazienti HIV positivi sono: 17 pazienti con somministrazione singola di infliximab o etanercept, 13 pazienti con TB attiva in etanercept per quattro settimane, 2 casi in infliximab per 18 mesi. Otto pazienti con malattie reumatiche trattati con i tre anti-TNF α non hanno presentato eventi infettivi. Una paziente in etanercept è deceduta per infezione multiple da *Stenotrophomonas* e *Pseudomonas*; il numero di linfociti T CD4+ prima di iniziare il trattamento era sotto i 50/mm³ (44). Valutando il rischio-benefico è possibile trattare pazienti HIV positivi affetti da malattie reumatiche con anti-TNF α . Per il trattamento la conta dei linfociti T CD4+ deve superare i 200/mm³ e la replicazione virale deve essere controllata (<60.000 copie/mm³).

Farmaci biologici anti-TNF α ed infezione latente da Herpes Simplex virus (HSV)

Le riattivazioni da HSV sono un frequente fenomeno nella popolazione generale. Da studi animali è emerso un importante ruolo del TNF α nell'immunità cellulo-mediata, che controlla il virus. L'esposizione all'anti-TNF α in questi animali ha portato ad una esacerbazione e propagazione sia dell'infezione primaria sia delle riattivazioni fino ad eventi fatali. Nonostante queste evidenze, non sono state descritte infezioni severe da HSV nei pazienti trattati con anti-TNF α . È singolare un recente caso di infezione erpetica cutanea disseminata in etanercept (45).

Farmaci biologici anti-TNF α ed infezione latente da Herpes Zoster virus (HZV)

Più del 95% della popolazione generale presenta evidenze di pregressa infezione con HZV. Il rischio di riattivazione del HZV varia dal 10-30% nell'arco della vita. Fattori predisponenti sono l'età e difetti della immunità cellulo-mediata. Mentre la popolazione presenta una incidenza annuale di circa 5 casi/1.000 persone, i pazienti con AR presentano un rischio aumentato con 14 casi/1.000 anni-paziente. Ad aumentato rischio sono le seguenti terapie: ciclofosfamide (HR 4,2), azatioprina (HR 2), corticosteroidi (1, 5) e leflunomide (HR 1,4) ma non il methotrexate. I trials di registrazione non hanno identificato un rischio maggiore degli anti-TNF α . Il registro biologico tedesco ha evidenziato un lieve rischio aggiuntivo utilizzando l'infliximab (46).

Farmaci biologici anti-TNF α ed infezione latente da Epstein Barr virus (EBV)

L'EBV causa una infezione latente dei linfociti B in più del 90% della popolazione. Pazienti immunocompromessi, data la ridotta sorveglianza dei linfociti T citotossici nei confronti dei linfociti B infetti, rischiano di sviluppare malattie linfoproliferative associate all'EBV fino al linfoma. Linfomi associati all'EBV sono stati riportati per il methotrexate e regrediscono con la sospensione del farmaco.

Queste patologie sono invece rare durante la terapia con anti-TNF α e somigliano ai disordini linfoproliferativi da riattivazione di EBV che si osservano nei soggetti trapiantati. Recenti studi però non hanno evidenziato effetti negativi degli anti-TNF α sulla carica virale o sulla risposta T contro l'EBV. Pertanto gli anti-TNF α non sembrano riattivare l'EBV (47).

Farmaci biologici anti-TNF α ed infezione latente da Cytomegalovirus (CMV)

Il CMV porta ad un'infezione latente nell'organismo. Il TNF α ha un effetto stimolante sui linfociti T citotossici, che controllano il virus.

Durante la terapia con anti-TNF α si è assistito a casi di infezione primaria più grave, fino a vere e proprie riattivazioni, confermate dalla negatività delle IgM e dalla presenza delle IgG ad alta affinità oltre all'antigenemia o al riscontro istologico delle particelle virali. Le segnalazioni si limitano a pochi case reports, però la riattivazione del CMV va considerata in casi di retinite, polmonite interstiziale, epatite o colite (48).

Farmaci biologici anti-TNF α ed infezione da John Cunningham virus (JC-virus)

Il JC virus è noto attivarsi in pazienti gravemente immunodepressi e portare all'encefalopatia multifocale progressiva spesso fatale. Sembra essere una complicanza specifica per una certa tipologia di farmaci, gli inibitori delle molecole di adesione, come il natalizumab testato nella sclerosi multipla, nel morbo di Crohn e nell'AR e l'efalizumab fino

a poco tempo fa usato nella psoriasi. Inoltre si può riattivare nei pazienti con lupus eritematoso sistemico per l'immunosoppressione legata o alla malattia stessa o al suo trattamento (49). Non ci sono segnalazioni di attivazione da parte degli anti-TNF α del JC virus.

CONCLUSIONI

I farmaci biologici anti-TNF α non aumentano significativamente il rischio di infezioni severe rispetto ai DMARDs convenzionali. Alla scopo di ridurre il rischio di infezioni è necessaria un'attenta selezione dei pazienti, lo screening per TB latente ed altre infezioni opportunistiche e l'educazione del paziente alla possibilità di infezioni (50).

Ringraziamenti

Questa rassegna è stata in parte supportata con il contributo di AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco), Progetto 2005, Codice FARM5KJ9P5 "Risk/benefit profile of biologic agents in real-world rheumatology and dermatology practice".

RIASSUNTO

I pazienti con artrite reumatoide hanno un rischio infettivo aumentato rispetto alla popolazione generale. Questo rischio è strettamente legato all'attività ed alla severità della malattia. Dato il rischio intrinseco della malattia è difficile separare la componente che deriva dall'uso degli anti-TNF α . Il rischio può aumentare con l'età, con patologie concomitanti come le pneumopatie, le cardiopatie ed il diabete. In particolar modo la terapia corticosteroidica, anche a bassi dosaggi, è associata a maggior rischio infettivo. In base ai registri nazionali, che includono grandi numeri di pazienti e corrispondono alla gestione quotidiana del paziente, il rischio di infezioni severe risulta sostanzialmente sovrapponibile rispetto ai pazienti in terapia convenzionale.

Parole chiave - Artrite reumatoide, infezioni, infliximab, etanercept, adalimumab.

Key words - Rheumatoid arthritis, infections, infliximab, adalimumab, etanercept.

BIBLIOGRAFIA

1. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 221-7.
2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2294-300.
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-93.
4. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 628-34.
5. Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14447-52.
6. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1157-60.
7. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 9203-8.

8. Nakane A, Minagawa T, Kato K. Endogenous tumor necrosis factor (cachectin) is essential to host resistance against *Listeria monocytogenes* infection. *Infect Immun* 1988; 56: 2563-9.
9. Kato K, Nakane A, Minagawa T. Human tumor necrosis factor increases the resistance against *Listeria* infection in mice. *Med Microbiol Immunol* 1989; 178: 337-46.
10. Garcia I, Miyazaki Y, Araki K. Transgenic mice expressing high levels of soluble TNF-R1 fusion protein are protected from lethal septic shock and cerebral malaria, and are highly sensitive to *Listeria monocytogenes* and *Leishmania* major infections. *Eur J Immunol* 1995; 25: 2401-7.
11. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995; 2: 561-72.
12. Kavanaugh A, Keystone EC. The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (Suppl. 31): 203-8.
13. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 1122-5.
14. Westhovens R, Yocum D, Han J. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1075-86.
15. St Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.
16. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 26-37.
17. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A. Infections during tumour necrosis factor- α blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 327-34.
18. Carmona L, Descalzo MA, Perez-Pampin E. All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis are not greater than expected when treated with tumour necrosis factor antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 880-5.
19. Listing J, Strangfeld A, Kary S. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403-12.
20. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-85.
21. Curtis JR, Patkar N, Xie A. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1125-33.
22. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1136-45.
23. Askling J, Fored CM. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1339-44.
24. Maury E, Hochberg M, Cassell S. Rheumatoid arthritis patients on TNF blockers have higher rates of infections. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (Suppl): 547-8.
25. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368-76.
26. Dixon WG, Symmons DP, Lunt M, Watson KD, Hyrich KL, Silman AJ. Serious infection following anti-tumor necrosis factor α therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2896-904.
27. Sfriso P, Salaffi F, Montecucco CM, Bombardieri S, Todesco S. MonitorNet: the Italian multi-centre observational study aimed at estimating the risk/benefit profile of biologic agents in real-world rheumatology practice. *Reumatismo* 2009; 61: 132-9.
28. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME. Anti-tumor necrosis factor α therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1754-64.
29. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of TNF. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 602-10.
30. Furst D, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 159-67.
31. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 372-9.
32. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US post-marketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 889-94.
33. Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tu-

- mor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1986-92.
34. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.
 35. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-72.
 36. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-61.
 37. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent Tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007; 146: 340-54.
 38. Van der Meer JW, Popa C, Netea MG. Side effects of anticytokine strategies. *Neth J Med* 2005; 63: 78-80.
 39. Tsiodras S; Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 181-94.
 40. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261-5.
 41. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anti-cancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209-20.
 42. Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 686-7.
 43. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 983-9.
 44. Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNF α blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol* 2008; 126: 13-30.
 45. Justice EA, Khan SY, Logan S, Jobanputra P. Disseminated cutaneous Herpes Simplex Virus-1 in a woman with rheumatoid arthritis receiving Infliximab: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2: 282-32.
 46. Listing J, Strangfeld A, Kary S. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403-12.
 47. Balandraud N, Guis S, Baptiste MJ. Long-term treatment with methotrexate or tumor necrosis factor alpha inhibitors does not increase Epstein-Barr virus load in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 762-7.
 48. Haerter G, Manfras BJ, de Jonq-Hesse Y, Wilts H, Mertens T, Kern P, et al. Cytomegalovirus retinitis in a patient treated with anti-tumor necrosis factor alpha antibody therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 88-94.
 49. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: Are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimmunity Rev* 2008; 8: 144-6.
 50. Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmunity Rev* 2005; 4: 162-70.