

**Πόσο ασφαλής είναι η χρήση των βιολογικών
παραγόντων στην πρωτοβάθμια περίθαλψη;**

**Π. Ε. Γεωργίου
Ρευματολόγος**

Κατανόηση οφέλους/ κινδύνου

- Ιατρικές αποφάσεις
- Πολιτική υγείας
- Συμμετοχή ασθενούς

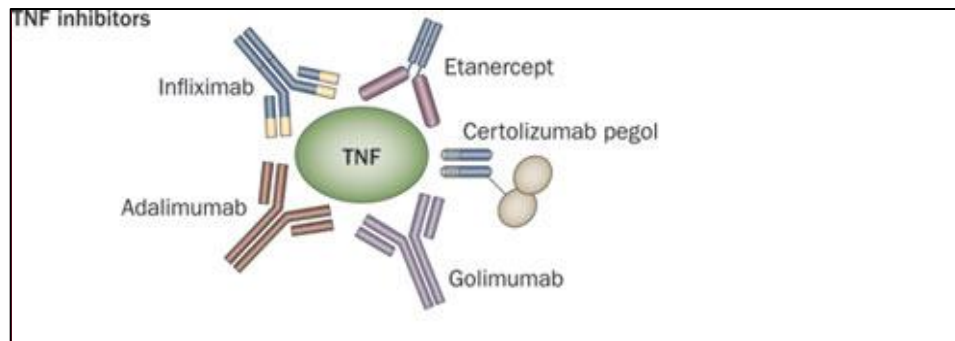
Χορήγηση βιολογικών παραγόντων* σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα

Characteristic	Randomized-controlled trials N=163	Open-label extension studies N=46
rheumatoid arthritis	63	18
psoriasis	15	8
psoriatic arthritis	7	7
ankylosing spondylitis	10	10
Crohn's disease	6	0
ulcerative colitis	6	0
IBD	12	1
cancer	26	0
other	18	2

*abatacept
adalimumab
anakinra
certolizumab pegol
etanercept
golimumab
infliximab
rituximab
tocilizumab

Βιολογικοί παράγοντες στη ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα

ΨΩΡΙΑΣΗ	ΨΩΡΙΑΣΙΚΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ	
Μηχανισμός Δράσης		
anti-TNFα	Anti-TNFα	
Adalimumab (Humira) Etanercept (Enbrel) Infliximab (Remicade)	Adalimumab (Humira) Etanercept (Enbrel) Infliximab (Remicade) Golimumab (Simponi)	anti- TNF ανθρώπειο mAb p75 TNF α υποδοχέας/FcIgG πρωτ. Anti-TNF χειμερικό mAb anti-TNF ανθρώπειο IgGk mAb
T cell inhibitors		
Alefacept (Amevine)		LFA3/IgG πρωτεΐνη
anti- IL		
Ustekinumab (Stelara)		p40 IL-12/IL-23 ανθρώπειο mAb



Πώς αξιολογούμε τον κίνδυνο;

$$SIR = 3.23$$

$$RR = 1.48$$

$$NNT = 7$$

$$P < 0.05$$

Common

$$OR = 14.5$$

Rare

Ποιες πηγές χρησιμοποιούμε;

Registries

Observational studies

**Periodically Safety
Reports**

Casereports

**Randomized
placebo-control
trials**

Meta-analysis

Ευρωπαϊκά αρχεία καταγραφής ασθενών με ψωριασική αρθρίτιδα

Αρχείο	Χώρα	Αριθμός ασθενών
BIOBADASER	Ισπανία	570
DANBIO	Δανία	764
NOR-DMARD	Νορβηγία	172
BSRBR	Βρετανία	596
SSRTGR	Σουηδία	261

Kristensen L E et al, Ann Rheum Dis 2008;67:364–369; Glinborg B, et al 2011;63(2):382–390; Heiberg M Arthritis Care Res 2008; 59(2):234–240; Saad A, et al Rheumatology 2010;49:697–705; Carmona L, et al *Arthritis Research & Therapy* 2006, 8:R72 (doi:10.1186/ar1941)

Παραμονή στους βιολογικούς παράγοντες

Στο χρονικό διάστημα ενός έτους

- 75,5% των ασθενών παραμένουν στη θεραπεία

Απόσυρση από τη θεραπεία	
Έλλειψη αποτελεσματικότητας	9,5%
Ανεπιθύμητες ενέργειες	10%
Άλλοι λόγοι	5%

Η αντι TNF θεραπεία δεν σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

ΣΑΕ (συχνότητα/1000 ασθενείς - έτη, 95% CI)	Ομάδα ελέγχου* (n=1155)	Αντι TNF θεραπεία (n=596)
Λοιμώξεις	19.6 (18.7, 20.6)	11.2 (10.3, 12.1)
Νεοπλασίες, κακοήθειες και αδιευκρίνιστες	19.1 (18.0, 20.3)	18.1 (15.9, 20.5)
Καρδιακές διαταραχές	4.3 (3.7, 5.0)	2.6 (1.9, 3.4)
Γαστρεντερικές διαταραχές	10.5 (9.2, 11.9)	10.5 (8.7, 12.7)
Μυοσκελετικές, CTD	21.6 (20.1, 23.1)	17.7 (15.3, 20.4)
Νευρολογικές διαταραχές	29.2 (27.2, 31.3)	27.8 (24.3, 31.6)

*Ομάδα ελέγχου: ασθενείς με οροαρνητική ΡΑ σε θεραπεία με DMARD

Ασφάλεια βιολογικών θεραπειών

- Λοιμώξεις
- Νεοπλασматы
- Εγκυμοσύνη/ Τεκνοποίηση
- Καρδιαγγειακό

The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Erica D. Dommasch, MD,^{a,d} Katrina Abuabara, MD,^{a,c} Daniel B. Shin, BA,^a Josephine Nguyen, MD,^a
Andrea B. Troxel, ScD,^{b,c} and Joel M. Gelfand, MD, MSCE^{a,b,c}
Philadelphia, Pennsylvania

- 20 μελέτες (RCT)
- N=6810 ασθενείς
- 17,8 εβδομάδες διάμεσος χρόνος παρακολούθησης

**Η αντι TNF θεραπεία (σε βραχυπρόθεσμη χορήγηση) εμφανίζει
ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας για εκδήλωση λοιμώξεων**

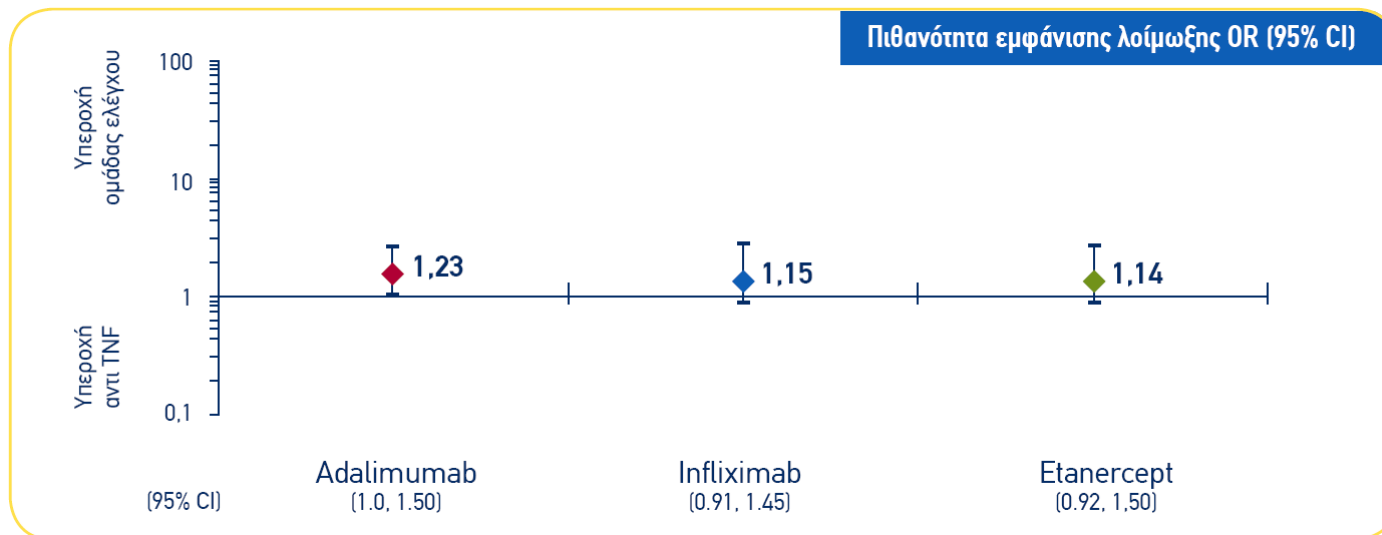
Η θεραπεία της ψωρίασης ή της ψωριασικής αρθρίτιδας με αντι TNF αυξάνει ελάχιστα την πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ			
	ΨΩΡΙΑΣΗ	Ψ. Α	ΣΥΝΟΛΟ
OR	1,22	1,09	1,18
95% CI	1,06-1,40	0,87-1,37	1,05-1,33
ΣΟΒΑΡΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ (2,4%)			
OR	0,78	0,6	0,7
95% CI	0,38-1,58	0,25-1,44	0,40-1,21

Η διαφορά οφείλεται σε μη σοβαρές λοιμώξεις, κυρίως του ανώτερου αναπνευστικού

Η θεραπεία της ψωρίασης ή της ψωριασικής αρθρίτιδας με αντι TNF αυξάνει ελάχιστα την πιθανότητα εμφάνισης λοιμώξεων

Η διαφορά οφείλεται σε μη σοβαρές λοιμώξεις, κυρίως του ανώτερου αναπνευστικού



- 20 μελέτες
- n=6810
- 17.8 εβδομάδες, διάμεσος χρόνος παρακολούθησης

Κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΡΑ υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF

BSRBR

Θεραπεία	Παρακολούθηση (έτη)	Αριθμός ΣΛ	Συχνότητα 1000 pyrs (95% CI)	AdjHR (95%CI)
DMARD	9259	296	32 (2.8,3.6)	Ref
All TNF	36230	1512	42 (40.0,44.0)	1.2 (1.1,1.5)

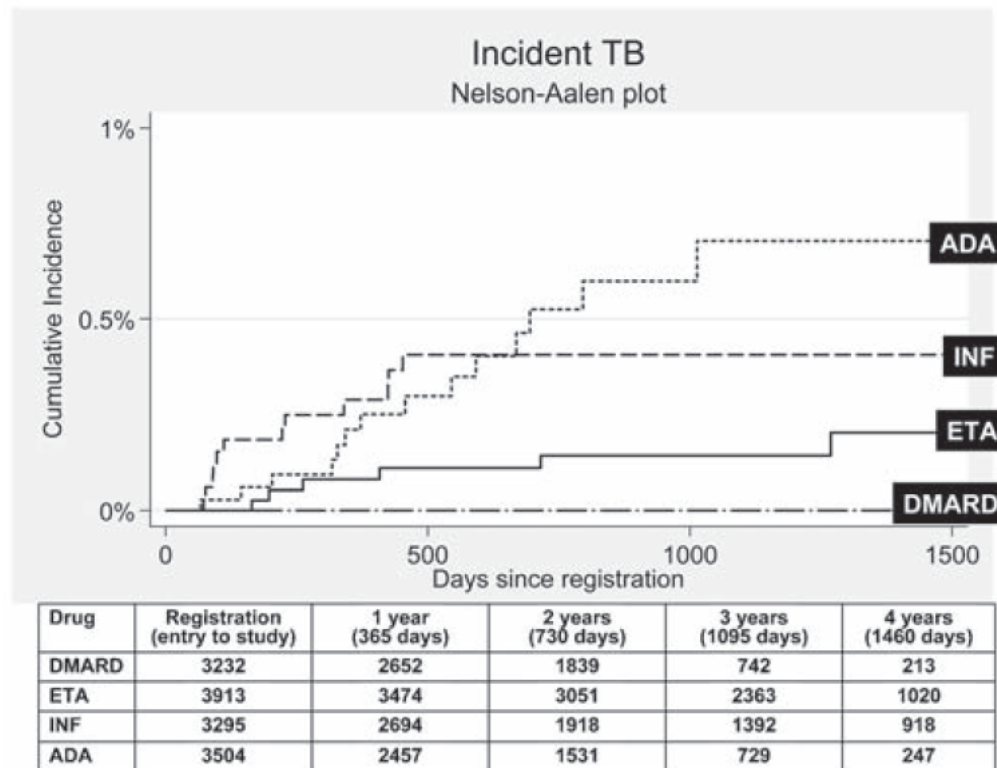
~20% αύξηση του κινδύνου των σοβαρών λοιμώξεων σε σχέση με τα DMARDs

Επίπτωση αναζωπύρωσης TB σε ασθενείς με RA υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF (BSRBR)

	DMARD (n=3.232)	Anti-TNF (n=10.712)	ETA (n=5521)	INF (n=3718)	ADA (n=4857)
Ασθενείς-έτη	7.345	28.447	12.744	8069	7634
Περιπτώσεις TB	0	27	5	11	11
Συχνότητα/100.000 ασθ-έτη (95%CI)	0	95 (63-138)	39 (13-92)	136 (68-244)	144 (72-258)
IRR (95%CI)			Ref	3,1 (1,0-9,5)	4,2(1,4-12,4)

Dixon W et al., *Ann Rheum Dis* 2010;69:522–528

Αθροιστική επίπτωση αναζωπύρωσης TB υπό θεραπεία με αναστολείς του TNF



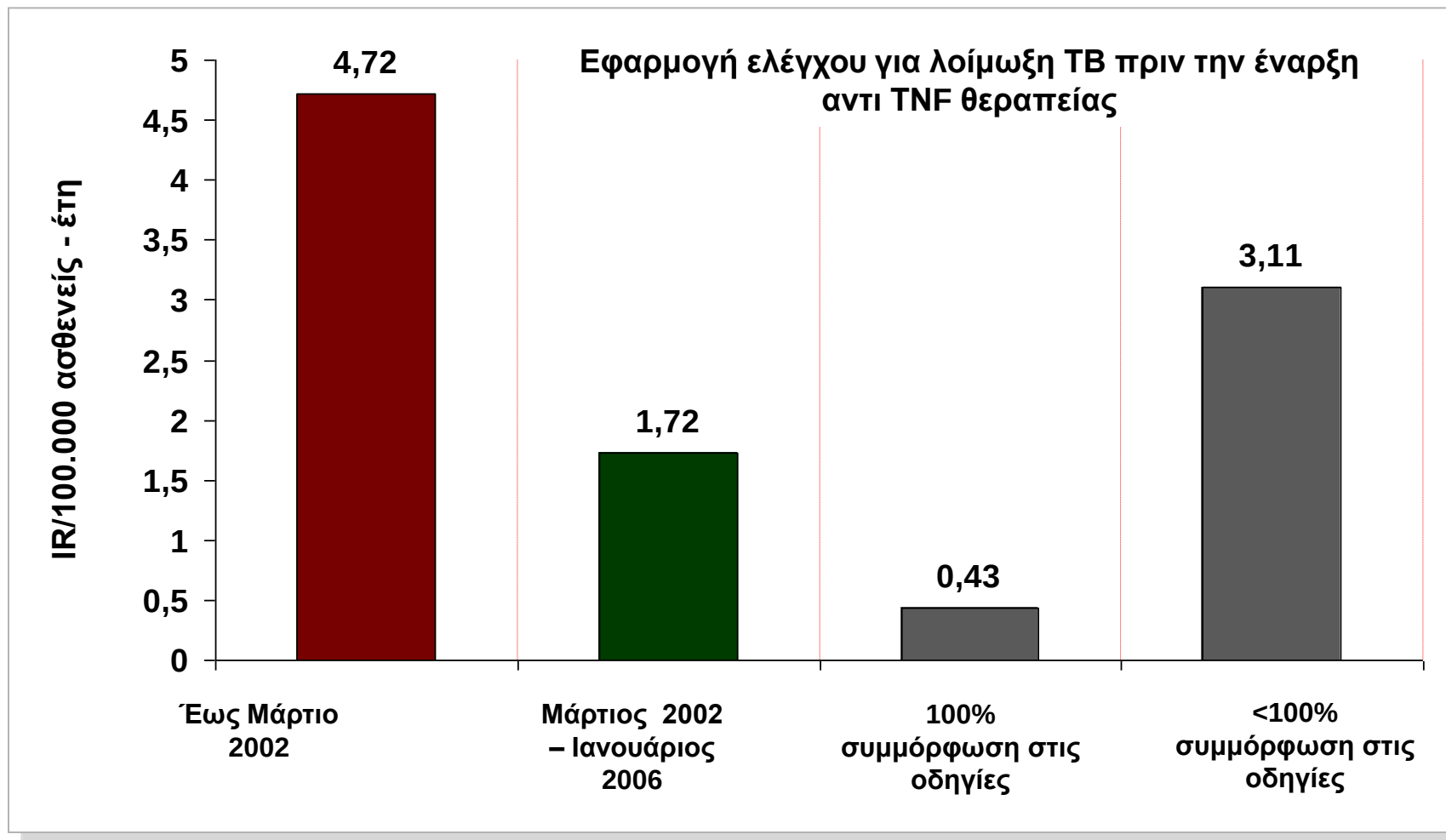
18,5 μήνες

5,5 μήνες

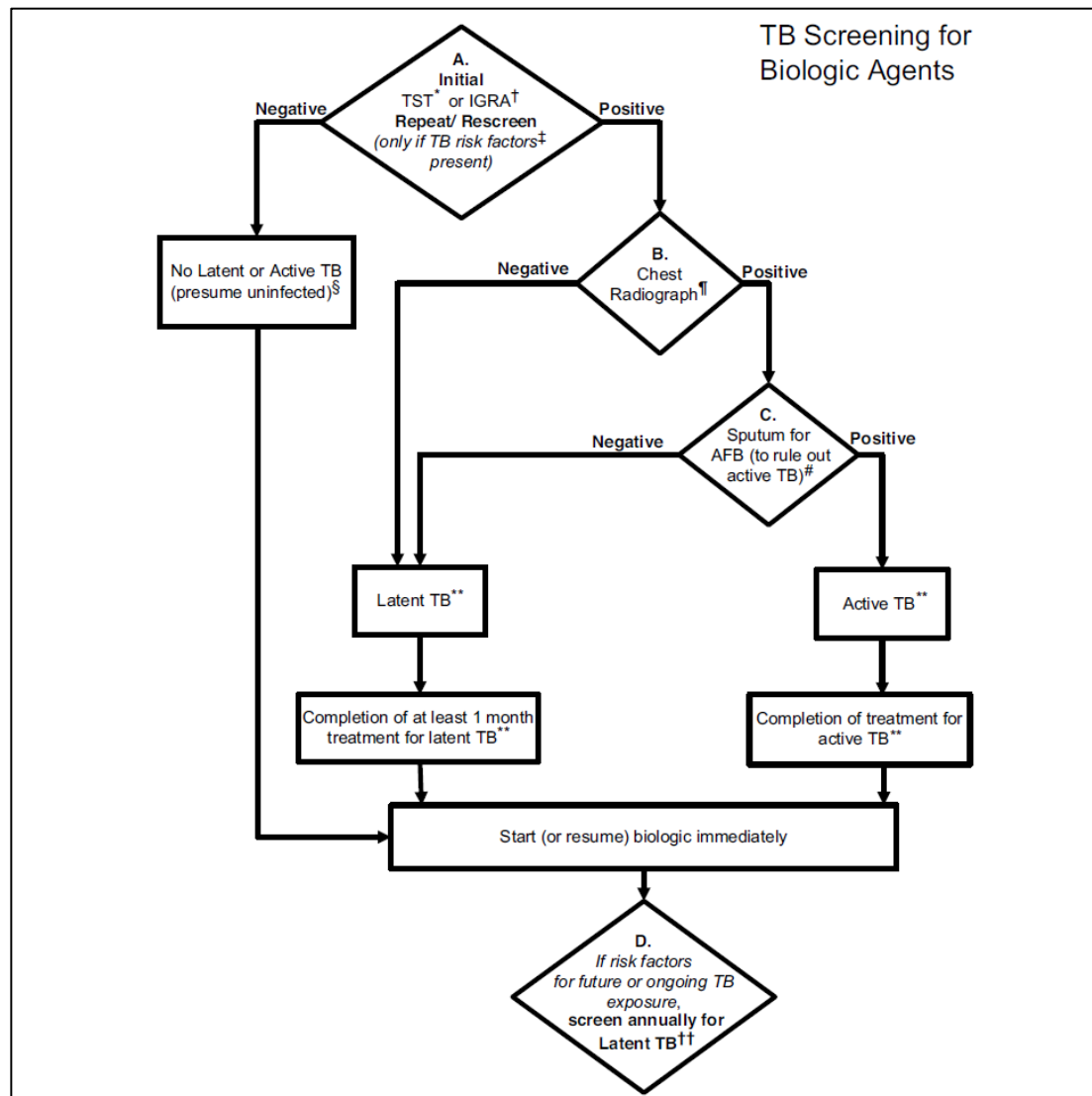
13,4 μήνες

2-7 περιπτώσεις αναζωπύρωσης TB ανά 1000 ασθενείς στα 4ετή παρακολούθησης

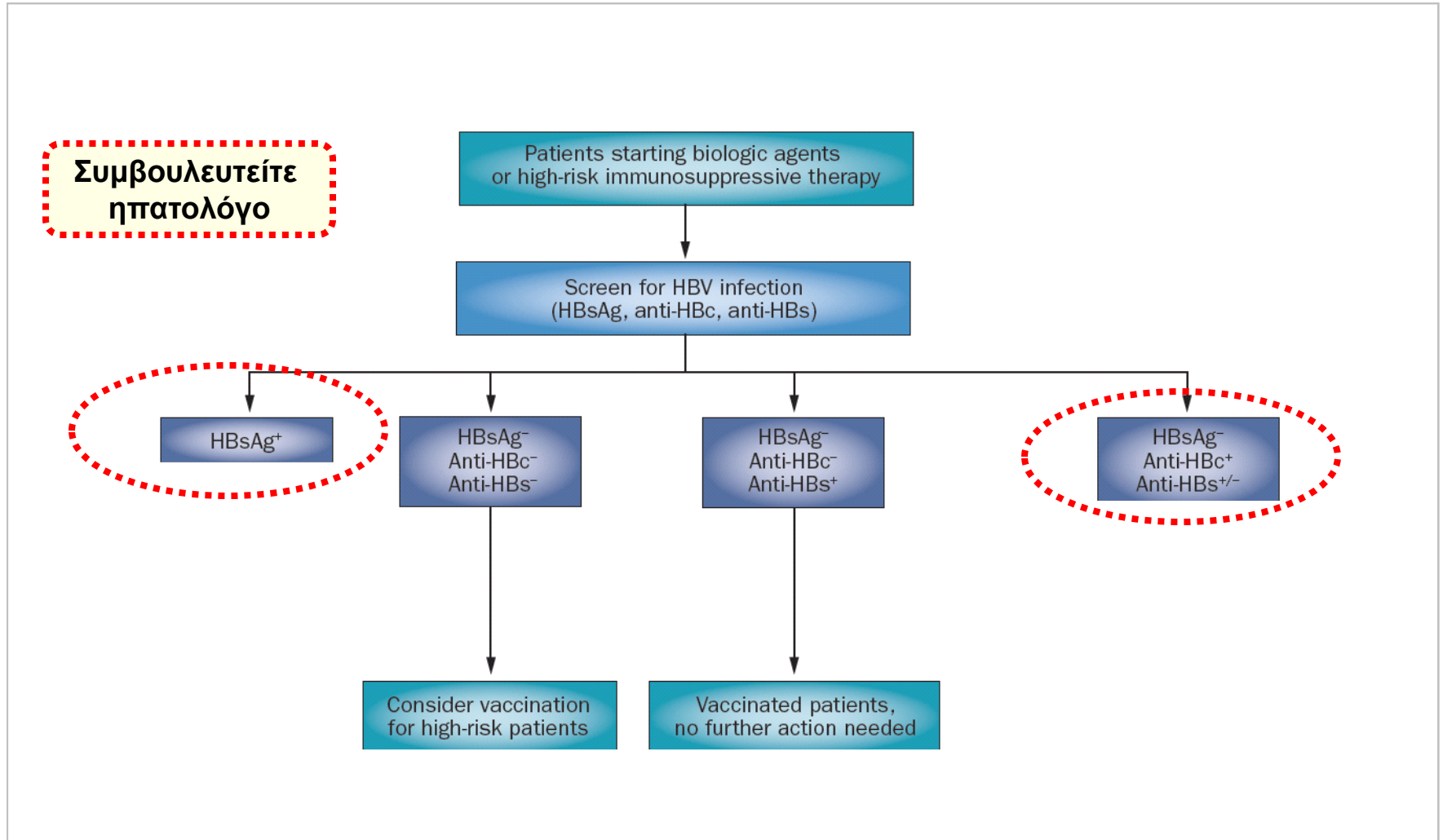
Μείωση της συχνότητας αναζωπύρωσης TB



Προτεινόμενος έλεγχος για TB (οδηγίες ACR 2012)



Αναστολείς του TNF και ηπατίτιδα Β



Κίνδυνος επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με ΡΑ υπό αντι TNF αγωγή

Profil ασθενών	ασθενείς	Επανενεργοποίηση	
		n	%
HBsAg+	89	35	39
anti-HBc+	168	9	5
Anti- Hbc+ HBV DNA+	4	1	25

- Χαμηλός κίνδυνος επανενεργοποίησης σε ασθενείς με αποδραμούσα ηπατίτιδα (anti-HBc+, anti-HBs±)
- Μεγαλύτερος κίνδυνος σε ασθενείς με λανθάνουσα ηπατίτιδα (anti-HBc+ HBV DNA+)
- Απαγορεύεται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (HbsAg+) σταδίου Β ή μεγαλύτερου κατά Child – Plugh (ACR recommendations 2012)

Αναστολείς του TNF και ηπατίτιδα C

Μικρός κίνδυνος επιδείνωσης της νόσου

Ένδειξη	Ασθενείς	Anti-TNF Θεραπεία	Διάρκεια	ALT	Αύξηση HCV-RNA(> 2 Log IU/ml)
Ρευματολογικές	83	IFX/ETA/ADA	3 -- 44 μήνες	2 ασθενείς	4 ασθενείς
NC	4	IFX	1 -- 12 μήνες	0	0
Ψωρίαση	6	ETA	6 -- 12 μήνες	0	0
Άλλες	15	ETA	3 -- 14 μήνες	0	0

Abdelmalek et al.. Am J Gastroenterol 2007;102:1333-4; Campbell S, et al Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:191-2; Holtmann MH, et al. Am J Gastroenterol 2003;98:504-5 Mauro Vigano, et al Expert Opin. Biol. Ther. (2012) 12(2):193-207; Rokhsar C, et al J Am Acad Dermatol 2006;54:361-2; De Simone C, et al J Am Acad Dermatol 2006;54:1102-4; Cassano N, et al Int J Dermatol 2008;47:980-1; Alcaide AJ, et al J Eur Acad Dermatol Venereol 2008;22:1514-16 ; Marotte H, et al Rheumatology 2007;46:97-9; Cavazzana I, et al Autoimmun Rev 2008;8:104-6; Ferri C, et al J Rheumatol 2008;35:1944-9; Peterson JR, et al Ann Rheum Dis 2003;62:1078-82; Parke FA, et al Arthritis Rheum 2004;51:800-4; Bellisai F, et al Clin Rheumatol 2007;26:1127-9;83. Niewold TB, et al Arthritis Rheum 2006;54:2335-7; Cansu DU, et al J Rheumatol 2008;35:421-4; Roux CH, et al Rheumatology 2006;45:1294-7; Oniankitan O, et al J Rheumatol 2004;31:107-9

Αναστολείς του TNF και ηπατίτιδα C

- Το προφίλ ασφάλειας των αναστολέων του TNF στους ασθενείς με HCV είναι ικανοποιητικό
- Ο TNF παράγεται από τα ηπατοκύτταρα ασθενών με HCV λοίμωξη και ίσως επάγει τον πολλαπλασιασμό του ιού και την καταστροφή των ηπατοκυττάρων

**Οι αναστολείς του TNF δεν αντενδείκνυνται
στους ασθενείς με χρόνια HCV**

Tsai SL et al. Hepatology 1997;25:449.

Ασφάλεια βιολογικών θεραπειών

- Λοιμώξεις
- Νεοπλάσματα
- Εγκυμοσύνη/ Τεκνοποίηση
- Καρδιαγγειακό

The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Erica D. Dommasch, MD,^{a,d} Katrina Abuabara, MD,^{a,c} Daniel B. Shin, BA,^a Josephine Nguyen, MD,^a
Andrea B. Troxel, ScD,^{b,c} and Joel M. Gelfand, MD, MSCE^{a,b,c}
Philadelphia, Pennsylvania

- 20 μελέτες (RCT)
- N=6810 ασθενείς
- 17,8 εβδομάδες διάμεσος χρόνος παρακολούθησης

**Η αντι TNF θεραπεία (σε βραχυπρόθεσμη χορήγηση) εμφανίζει
ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας για ανάπτυξη νεοπλασμάτων**

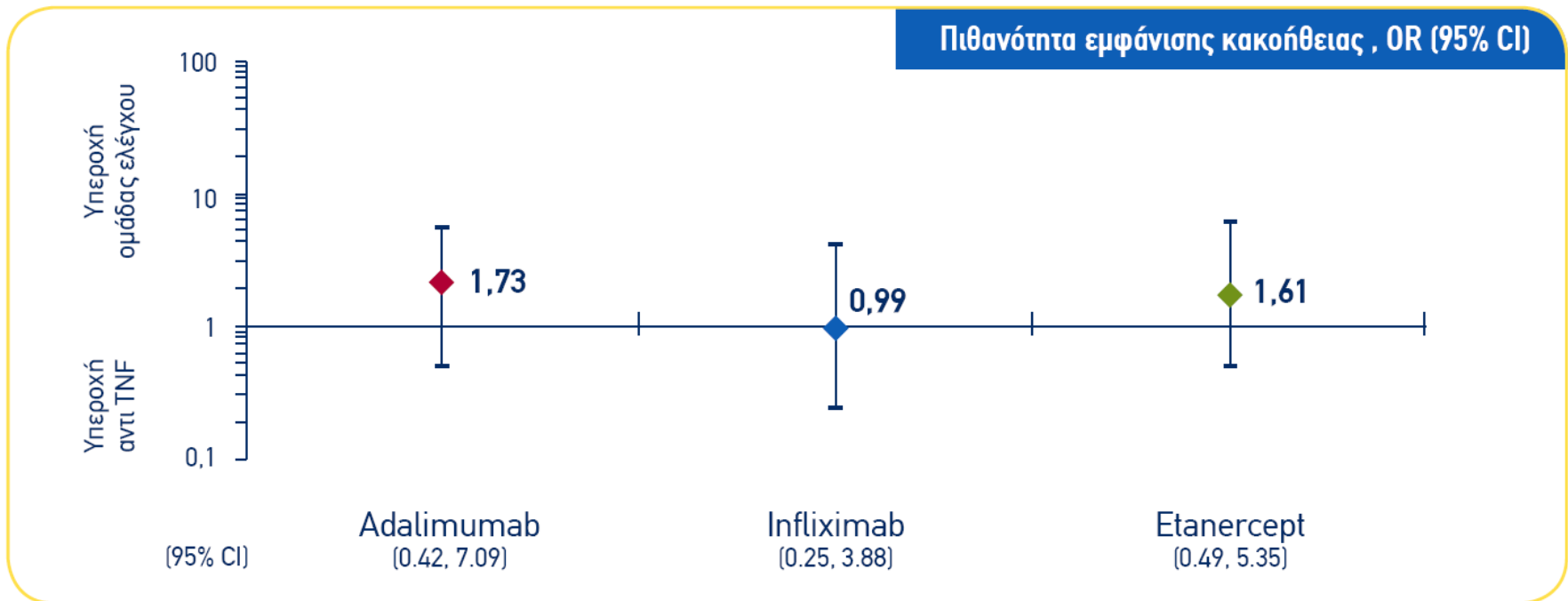
Η θεραπεία της ψωρίασης ή της ψωριασικής αρθρίτιδας με αντι TNF αναστολείς δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κακοηθειών

Ασθενείς (n=6810)			
	anti-TNF+ n=4598	anti-TNF- n=2313	IRR* (95%CI)
νεοπλασίες	28	6	0,99 (0,51-1,90)
NMSC**	21	4	0,72 (0,31-1,01)

*IRR=Incidence Rate Ratio

**NMSC= Non Melanoma Skin Cancer

Η θεραπεία της ψωρίασης ή της ψωριασικής αρθρίτιδας με αντι TNF δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κακοηθειών

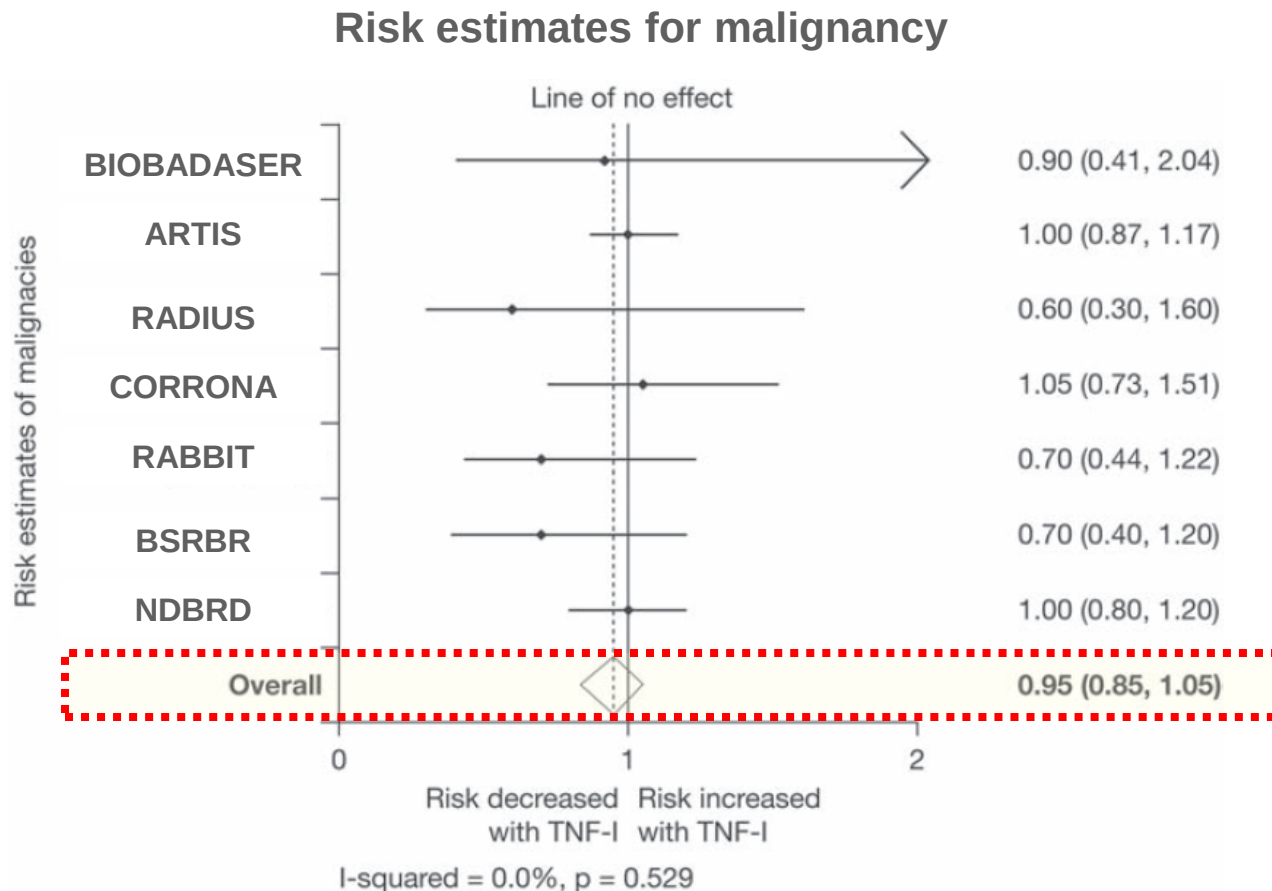


- 20 μελέτες
- n=6810
- 17.8 εβδομάδες, διάμεσος χρόνος παρακολούθησης

Η θεραπεία με αναστολείς του TNF δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης κακοηθειών

Μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών παρατήρησης > 40.000 ασθενείς με PA, >150.000 pts-years

IR: 7,4 κακοήθειες (95% CI 5.71,8.89) ανά 1000 pts-years



Η θεραπεία με αναστολείς του TNF δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης λεμφωμάτων

	anti-TNF+	anti-TNF-	Γεν. πληθυσμός
ασθενείς	6604	67.743	471.000
ασθενείς-έτη	26.981	365.026	3.355.849
λεμφώματα	26	336	1528
RR(95%CI)	1,35 (0,82-2,11)	Ref	
RR(95%CI)	2,72 (1,82-4,08)		Ref

Ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφώματος είναι διπλάσιος στους ασθενείς με RA σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό

Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics Register

J Askling,^{1,2} E Baecklund,³ F Granath,¹ P Geborek,⁴ M Fored,¹ C Backlin,⁵ L Bertilsson,⁶ L Cöster,⁷ L T Jacobsson,⁸ S Lindblad,² J Lysholm,⁹ S Rantapää-Dahlqvist,¹⁰ T Saxne,⁴ R van Vollenhoven,² L Klareskog,² N Feltelius¹¹

ARTIS

Table 3 Incidence of malignant lymphoma (95% CI) and number of lymphoma cases in 6604 Swedish patients with RA starting treatment with anti-TNF therapy 1998 to July 2006, follow-up for lymphoma to 2006

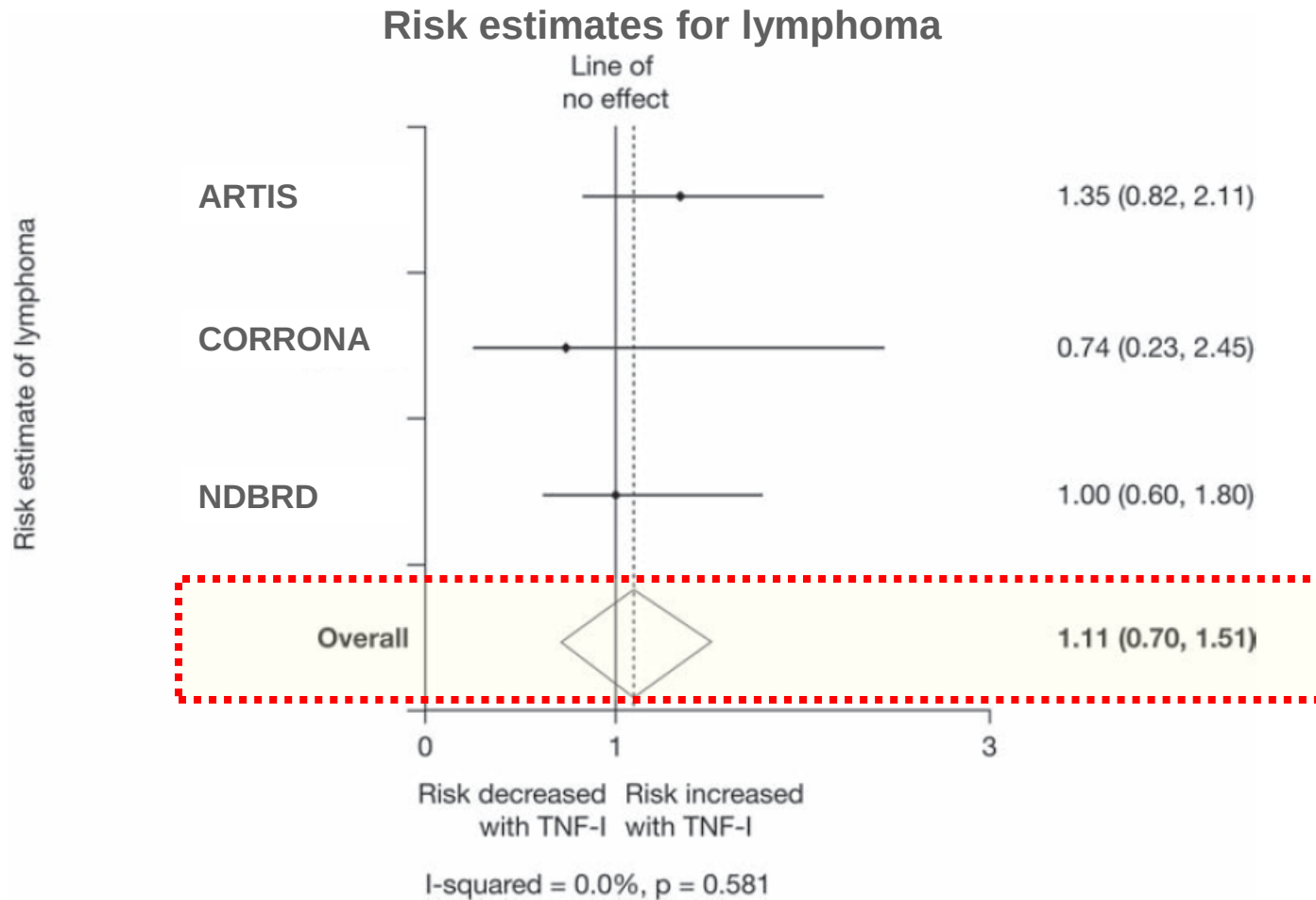
Year of first anti-TNF treatment start	Time since first start of anti-TNF treatment in years			
	<1	1–2	2–4	4+
1998–2001	161 (43 to 412), 4	82 (9.9 to 295), 2	125 (46 to 273), 6	122 (50 to 252), 7
2002–3	55 (1.4 to 307), 1	111 (14 to 402), 2	68 (8.3 to 247), 2	0 (0 to 1217), 0
2004–6	44 (1.1 to 245), 1	57 (1.5 to 319), 1	0 (0 to 571), 0	–, –

RA, rheumatoid arthritis; TNF, tumour necrosis factor.

Η χρόνια φλεγμονή συσχετίζεται με την εμφάνιση λεμφώματος στους ασθενείς με ΡΑ

Η θεραπεία με αναστολείς του TNF δεν αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης λεμφωμάτων

Μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών παρατήρησης > 40.000 ασθενείς με RA, >150.000 pts-years



Ασφάλεια βιολογικών θεραπειών

- Λοιμώξεις
- Νεοπλάσματα
- Εγκυμοσύνη/ Τεκνοποίηση
- Καρδιαγγειακό

Αναστολείς του TNF και εγκυμοσύνη

Βιολογικός παράγοντας	FDA Category	Διακοπή πριν τη κύηση
Adalimumab	B	5 μήνες
Certolizumab	B	5 μήνες
Etanercept	B	2 εβδομάδες
Golimumab	B	6 μήνες
Infliximab	B	6 μήνες

Outcome of Pregnancy in Women with Inflammatory Bowel Disease Treated with Antitumor Necrosis Factor Therapy

Fabian Schnitzler, MD, Herma Fidder, MD, PhD,* Marc Ferrante, MD, PhD,* Vera Ballet, MSc,* Maja Noman, MD,* Gert Van Assche, MD, PhD,[†] Bernard Spitz, MD, PhD,[‡] Ilse Hoffman, MD, PhD,[§] Kristel Van Steen, PhD,* Séverine Vermeire, MD, PhD,* and Paul Rutgeerts, MD, PhD**

- 439 ασθενείς με ΙΦΝΕ
- 95 εγκυμοσύνες
 - 53 με μη απευθείας έκθεση σε IFX
 - 42 με απευθείας έκθεση σε αντι TNF
- Οι ΙΦΝΕ και όχι η θεραπεία με αντι TNF σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο αποβολών

Η θεραπεία με IFX ασθενών με σπονδυλαρθρίτιδες δεν συνδέθηκε με προβλήματα γονιμότητας

Table 1

Characteristics of patients with SpAs who had fathered healthy children during infliximab treatment.

Patient	Disease	Age (yr)	Disease duration, (yr)	Number of infusions during conception	Concomitant therapy at conception	BASDAI at conception	Outcome
1	AS	38	14	1st child: 10th	Methylprednisone (4 mg/day)	1.8	Healthy boy
		40	16	2nd child: 22nd	Cyclosporine A (100 mg/d) Methylprednisone (2 mg/day)	1.2	Healthy girl
2	AS	30	2	1st child: 14th	MTX (15 mg/week)	1.6	Healthy boy
		32	4	2nd child: 24th	MTX (15 mg/week)	1.1	Healthy boy
3	AS	30	1	1st child: 7th	None	0.8	Healthy boy
		34	5	2nd child: 24th	None	1.3	Healthy girl
4	AS	30	7	1st child: 27th	None	0.9	Healthy girl
		32	9	2nd child: 39th	None	1.5	Healthy girl
5	AS	33	6	1st child: 37th	None	1.7	Healthy girl
6	AS	32	4	1st child: 14th	None	1.5	Healthy girl
7	AS	41	8	1st child: 46th	None	1.1	Healthy girl
8	PsA	36	8	1st child: 32nd	None	0.7	Healthy boy
9	PsA	37	11	1st child: 35th	None	0.9	Healthy girl
10	PsA	29	2	1st child: 9th	None	0.8	Healthy boy
11	PsA	39	4	1st child: 12th	MTX (15 mg/week)	0.5	Therapeutic abortion

Ασφάλεια βιολογικών θεραπειών

- Λοιμώξεις
- Νεοπλάσματα
- Εγκυμοσύνη/ Τεκνοποίηση
- Καρδιαγγειακό

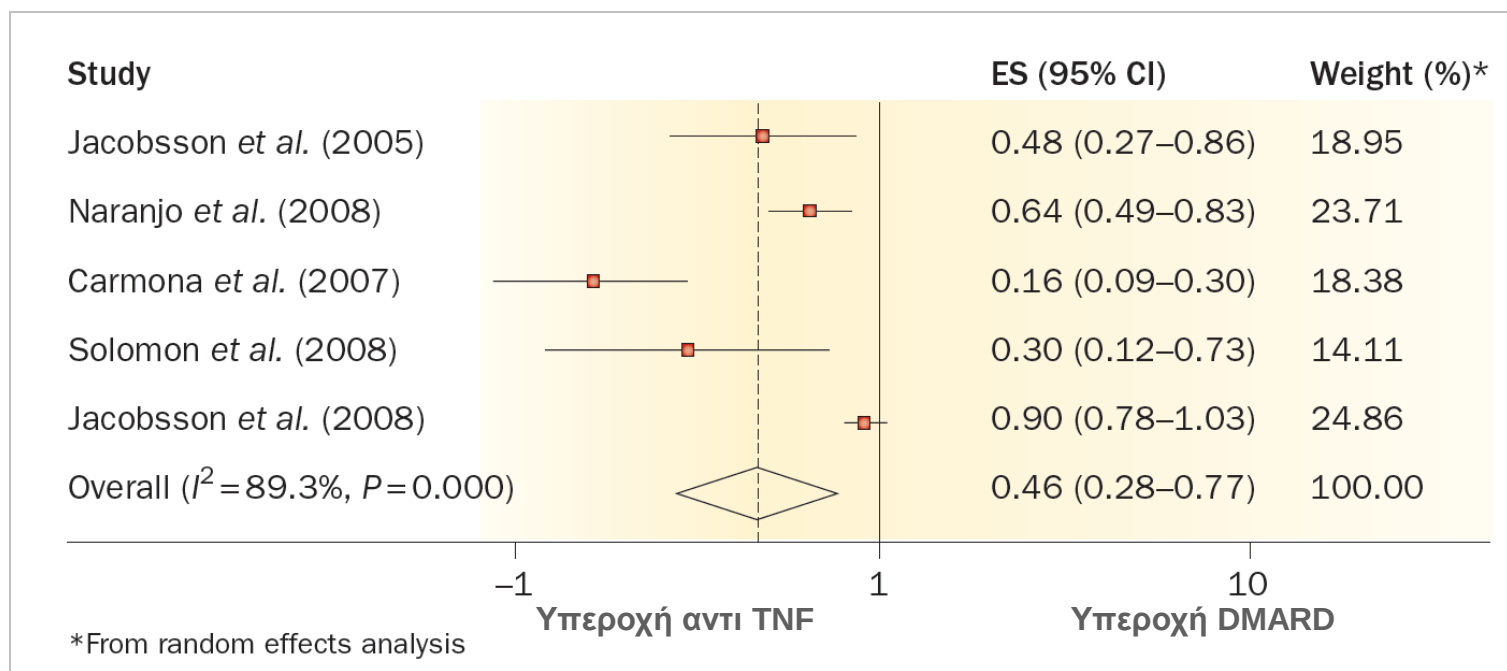
Αναστολείς του TNF και καρδιαγγειακά συμβάντα

- Όλοι οι αναστολείς του TNF αντενδείκνυνται σε ασθενείς με βαριά καρδιακή ανεπάρκεια (NYHIII &IV)
- Σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο;

Οι ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων

Παράγοντες για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΨΑ		
Παράγοντας	# μελετών	Ευρήματα
Δυσλιπιδαιμία	6	Πιο συχνή στους ασθενείς με ΨΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου
Υπέρταση	6	
Παχυσαρκία ή αυξημένο BMI	3	
Σακχαρώδης διαβήτης	4	
Κάπνισμα	3	

Μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών σε ασθενείς με RA σε θεραπεία με αντι TNF



Συμπεράσματα

- ★ Τα δεδομένα ασφάλειας της χορήγησης των TNF αναστολέων στην ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα είναι σημαντικά λιγότερα εκείνων της PA
- ★ Οι βιολογικοί παράγοντες φαίνεται ότι έχουν το ίδιο προφίλ ασφάλειας για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα
- ★ Ο απόλυτος κίνδυνος εμφάνισης λοιμώξεων και κακοηθειών (ίσως και άλλων σημαντικών ανεπιθύμητων ενεργειών) είναι πιθανόν μικρότερος εκείνου της PA