

Bezpečnosť liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom (Safety therapy with adalimumab, etanercept and infliximab)

Vorčáková, K.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Inhibítory TNF-alfa sa efektívne využívajú na liečbu chronických zápalových, imunologicky mediovaných a autoimunitných ochorení v dermatológii, reumatológii a gastroenterológii. V dermatológii sú ako originálne molekuly registrované na liečbu chronickej ložiskovej psoriázy adalimumab, etanercept a infliximab. Cílená, vysokoúčinná liečba molekulami anti-TNF-alfa pomáha liečebne zvládnuť stavy v minulosti ťažko zvládnuteľné, invalidizujúce pacienta, niekedy končiace letálne. Biologiká zo skupiny anti-TNF-alfa majú imunosupresívne účinky. Niekedy si pre závažnosť stavu liečba vyžaduje kombináciu biologika s klasickým imunosupresívom (metotrexát, cyklosporín, mykofenolát mofetyl, imuran a pod.), čo ešte zvyšuje imunosupresívne účinky na ľudský organizmus so všetkými z toho vyplývajúcimi následkami. Samotná liečba, aj keď originálnymi molekulami inhibítorov TNF-alfa je dlhodobá až celoživotná, sledovanie jej bezpečnosti je mimoriadne dôležité. Na tento účel slúžia rôzne registre a databázy, v dermatológii napríklad registre biologickej liečby psoriázy. Z hľadiska bezpečnosti každej imunosupresívnej liečby je mimoriadne potrebné sledovanie výskytu závažných komplikácií, akými sú ťažké, niekedy až život ohrozujúce infekcie, vírusové hepatitídy, zhubné nádory, v prípade psoriázy aj kardiovaskulárne riziko. Zvláštnu pozornosť si zasluhuje biologická anti-TNF-alfa liečba počas gravidity s rizikom pre matku a plod, ako aj problematika operačných zákrokov, niekedy niekoľko hodín trvajúcich operačných výkonov so zreteľom na pooperačný priebeh a rekonvalescenciu pacienta.

Kľúčové slová: anti-TNF-alfa liečba, psoriáza, bezpečnosť, infekcie, infekčná hepatitída, malignity, kardiovaskulárne ochorenia, gravidita, operácie

Abstract

The TNF-alpha inhibitors are effectively used for the treatment of chronic inflammatory diseases, immunologically mediated as well as autoimmune diseases in dermatology, gastroenterology and rheumatology. In dermatology as original molecules are registered adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of chronic plaque psoriasis. The targeted highly effective treatment by anti-TNF-alpha molecules can help to manage the difficult situations in the past problematically treatable, leading to the invalidity and even the death of the patient. Biologics from the anti-TNF-alpha have immunosuppressive effect. Sometimes clinical status of the patient requires combination biologics with classic immunosuppressive, such as methotrexate, ciclosporine A, mycophenolate mofetyl, azathioprine etc., which increases the immunosuppressive effect with all of its consequences. The treatment itself is long lasting, even for the whole life of the patient, therefore the safety monitoring is essential. For this reason there are many databases, for instance in dermatology there are the registers of the biological treatment of psoriasis. Concerning the safety of immunosuppressive treatment, it is important to monitor the occurrence of the serious complications, such as life-threatening infections, viral hepatitis, malignancies, in the case of psoriasis also cardiovascular risk. The special attention should be paid to anti-TNF-alpha treatment in pregnancy with possible risk to mother and neonate and also the surgery, including complicated long lasting operations with regard to post-operative status and reconvalescence of the patient.

Key words: anti-TNF-alpha treatment, psoriasis, safety, infections, viral hepatitis, cardiovascular risk, pregnancy, surgery

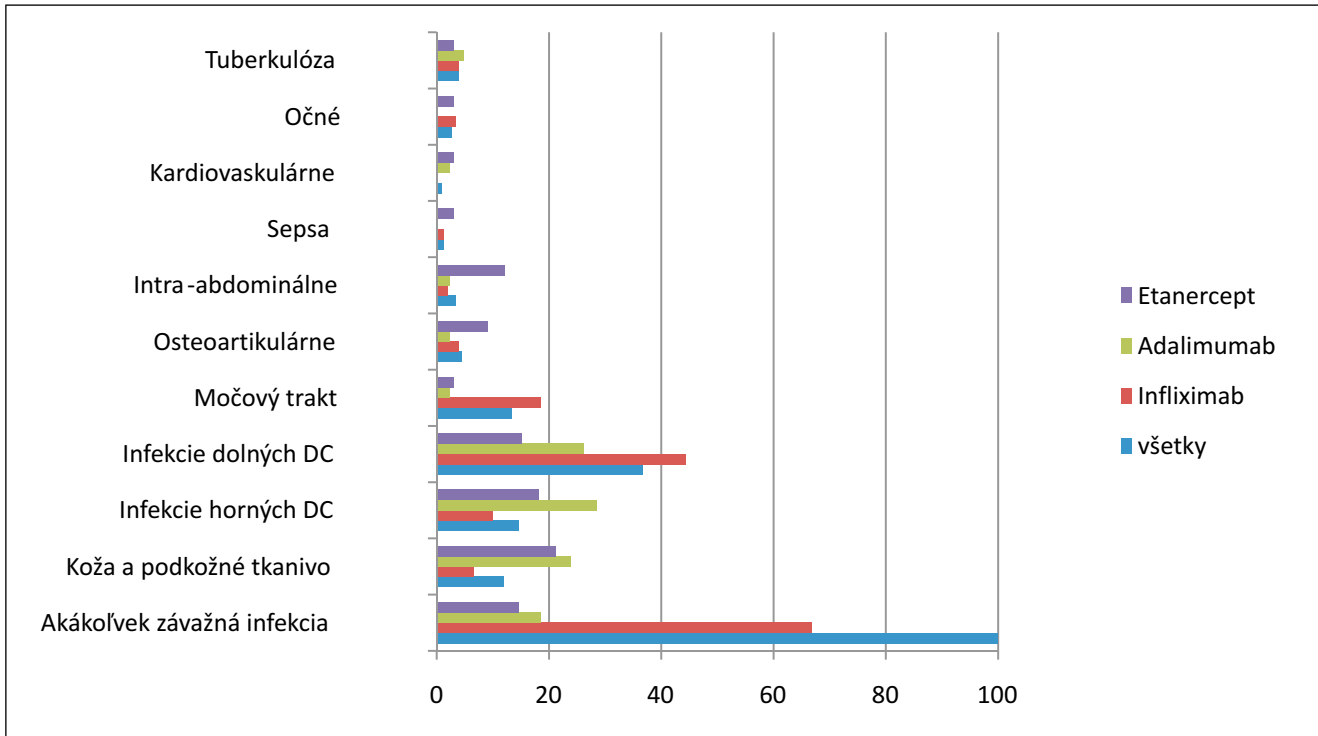
Vstup anti-TNF-alfa liečby do humánnej medicíny je sprevádzaný prísnou kontrolou a sledovaním bezpečnostných dát v rámci klinických štúdií, registrov a databáz. Inhibítory TNF-alfa sú indikované u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy, kde iná systémová liečba zlyhala, alebo bola kontraindikovaná, pričom platí, že benefit liečby musí prevyšovať jej možné riziká. Pred zahájením samotného liečebného procesu je

preto nutné informovať pacienta o lieku, ktorý mu bude podávaný, jeho nežiaducich účinkoch, ďalších rizikách liečby, a možnostiach jej prerušenia. V prípade zdravotných komplikácií je pacient povinný informovať o nich svojho lekára z centra pre biologickú liečbu. Okrem toho majú pacienti možnosť využívať bezplatné telefonické infolinky a webové portály, kde im lekár anonymne odpovie na požadované otázky.

Závažné infekcie

Infekcie patria medzi najčastejšie komplikácie biologickej liečby. Závažné infekcie patria medzi prísne sledované a povinne hlásené nežiaduce účinky. Viaceré zdroje udávajú výrazne vyšší výskyt závažných infekcií pri infliximabe,

najnižší pri etanercepte. Atzeni a kol. [1] porovnávali výskyt závažných infekcií infliximabu, adalimumabu a etanerceptu. Údaje boli hodnotené na 1000 pacientorokoch (PR). Incidencia závažných infekcií sa vyskytovala u 31,8/1000 PR a podľa orgánových systémov ju uvádza obr. 1.



Obr. 1 • Výskyt závažných infekcií u pacientov na liečbe adalimumabom, etanerceptom a infliximabom (DC - dýchacie cesty, spracované podľa Atzeni a kol.) [1]

Burmester a kol. [2], na skupine 23.458 pacientov liečených adalimumabom, ktorá zahŕňala 71 štúdií z dermatologickej, reumatologickej a gastrointestinálnej indikácie, uvádzajú, ktoré infekcie boli najčastejšie. Sledovanie bolo hodnotené v PR a údaje boli vyhodnocované na 100 pacientorokov (100/PR). Najčastejšie sa vyskytovali: celulitída (0,3 prípadov/100 PR), pneumónia (0,7 prípadov/100 PR), apendicitída (0,5 prípadov/100 PR) a herpes zoster (0,3 prípadov/100 PR), močová infekcia (0,4 prípadov/100 PR) u pacientov s JIA, infekcie močových ciest (0,4 prípadov/100 PR) u pacientov so psoriázou, celulitída (0,3 prípadov/100 PR) u pacientov so psoriázou, abscesy gastrointestinálneho traktu (1,6 prípadov/100 PR), pneumónia (0,4 prípadov/100 PR), gastroenteritída (0,3 prípadov/100 PR). Najčastejším dôvodom prerušenia liečby bola pneumónia, gastrointestinálne abscesy, celulitída a bakteriálne artritídy [2].

Hepatitídy

Sérologické vyšetrenia na hepatitídu B a C patria k základným vyšetreniam pred nastavením pacienta na biologickú liečbu psoriázy, nakoľko z klinickej praxe sú popísané prípady aktivácie chronickej hepatitídy B v priebehu anti-TNF-alfa liečby [3].

Na základe dermatologických odporúčaní British Association of Dermatologists (BAD) by pacienti s chronickou hepatitídou B nemali byť nastavovaní na biologickú anti-TNF-alfa liečbu [4]. Podľa iných zdrojov u pacientov, ktorí prekonalí vírusovú hepatitídu B a mali negatívne hodnoty HBsAg, riziko rekurencie infekcie je veľmi nízke, nedá sa však úplne vylúčiť. V prípade nízkych hladín vírusu (vyšetrené metodikami polymerázovej reťazovej reakcie – PCR) sa odporúča pred zahájením biologickej liečby profylaktická liečba lamivudinom; u pacientov s vyššími hladinami vírusu a s možnosťou rezistencie na virostatiká je vhodnejšia liečba entekavirom alebo tenofovirom [5].

Chronická hepatitída C nie je považovaná za absolútnu kontraindikáciu liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom. Viaceré zdroje poukazujú na bezpečnosť liečby u pacientov s chronickou hepatitídou C, chýbajú však jednoznačné údaje o bezpečnosti tejto liečby pri dlhodobom podávaní anti-TNF-alfa molekúl [6].

Anti-TNF-alfa preparáty sa môžu podávať aj pacientom s chronickou hepatitídou B a C. Podmienkou bezpečnosti takejto liečby je ich pravidelné sledovanie infektológom resp. hepatológom vrátane skríningu vírusovej hepatitídy. Veľmi dôležitá je antivírusová liečba pred podaním biologík a v prípade reaktivácie ochorenia.

Malignity

Maligne ochorenia sú ďalšou prísne sledovanou kategóriou bezpečnostného profilu anti-TNF-alfa liečby. Vo väčšine prác sa pri vyhodnocovaní malignít samostatne hodnotila incidencia lymfómov, nemelanómových nádorov kože a malígneho melanómu. Burmester a kol. [2] vyhodnocovali výskyt malignít u pacientov liečených adalimumabom a porovnávali ich s bežnou populáciou. Vo všeobecnosti bol výskyt malignít u pacientov liečených adalimumabom porovnateľný s bežnou populáciou. V prípade reumatoidnej artritídy (RA) bol signifikantne vyšší výskyt lymfómov v porovnaní s bežnou populáciou. Rovnako sa potvrdil väčší počet nemelanómových nádorov kože vo všetkých indikáciách biologika, v prípade melanomu malignum výskyt ochorenia nebol signifikantne vyšší, v porovnaní s bežnou populáciou [2]. Le Blay a kol. [7] v metaanalýze prác liečby RA molekulami anti-TNF-alfa nepotvrdili zvýšený výskyt malignít oproti bežnej populácii, upozorňujú však na možný vyšší výskyt nemelanómových nádorov kože [7]. Patel a kol. [8] sledovali výskyt malignít u pacientov so psoriázou liečených anti-TNF-alfa molekulami. Výsledky boli zhodné s uvedenými údajmi v iných indikáciách. Mierne zvýšená incidencia oproti bežnej populácii sa môže vyskytovať u nemelanómových nádorov kože a u hematologických malignít [8]. Výskyt malignít u pacientov so psoriázou liečených adalimumabom, etanerceptom, ifliximabom a ustekinumabom a ich porovnanie uvádzajú prvé výstupy z databázy PSOLAR (dlhodobé sledovanie 12.000 psoriatických pacientov), kde sa pozoruje vyšší výskyt malignít pri ifliximabe v porovnaní s adalimumabom a etanerceptom [9]. Pri hodnotení vzniku nádorových ochorení musíme zohľadniť aj predchádzajúcu kombinovanú niekoľkoročnú imunosupresívnu liečbu, podávanú vo vysokých dávkach, a u psoriázy aj fototerapiu.

Kardiovaskulárne riziko

Podľa odporúčaní Európskeho dermatologického fóra (EDF) je kardiálna insuficiencia – NYHA III/IV absolútnou kontraindikáciou biologickej anti-TNF-alfa liečby u pacientov so psoriázou pre zvýšené kardiovaskulárne riziko. Vysoké riziko infarktu myokardu (IM) majú hlavne mladí pacienti s ťažkým priebehom psoriázy [10, 11]. Sledovanie výskytu kardiovaskulárnych príhod je dôležité jednak v dôsledku bezpečnosti biologickej liečby a jednak v dôsledku zníženia rizika vzniku kardiometabolických komorbidít. Greenberg a kol. [12] vyhodnocovali výskyt kardiovaskulárnych príhod u pacientov s RA anti-TNF-alfa liečených v porovnaní s liečbou DMARDs („Disease-modifying antirheumatic drugs“ – antireumatické lieky modifikujúce ochorenie) molekulami. Počas štúdie sa nepotvrdili smrteľné prípady infarktu myokardu, tranzitórneho ischemického ataku, náhlejšej cievej mozgovej príhody ani iných kardiovaskulárnych príčin smrti. Štúdia potvrdila nižšie kardiovaskulárne riziko anti-TNF-alfa liečby oproti DMARDs u pacientov s RA [12].

Národná psoriatická organizácia (National Psoriasis Foundation – FDA) vydala literárny prehľad vyhodnotenia kardiovaskulárneho rizika u pacientov so psoriázou.

Zdroj uvádza, že u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou psoriázou lieky ako metotrexát a anti-TNF-alfa molekuly môžu znižovať riziko kardiovaskulárnych príhod [13]. Wu a kol. [14] potvrdili nižšie kardiovaskulárne riziko u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami oproti topickej liečbe. Štatisticky nebol pozorovaný nižší výskyt IM u pacientov liečených anti-TNF-alfa oproti pacientom s klasickou systémovou liečbou a fototerapiou [14]. V prípade srdcového zlyhania sa u pacientov liečených infliximabom pozorovali zvýšené počty hospitalizovaných, mortality a morbidita [15]. Singh a kol. [16] v metaanalýze sledovania srdcového zlyhania nepozorovali signifikantný rozdiel medzi jednotlivými molekulami inhibítorov TNF-alfa [16]. Podľa súčasných poznatkov na potvrdenie jednoznačného vplyvu anti-TNF-alfa liečby na kardiovaskulárne riziko sú potrebné predovšetkým dlhodobé štúdie.

Tehotenstvo

Z hľadiska gravidity patrí adalimumab, etanercept aj infliximab do kategórie B (bez rizika na ľudský fetus, alebo nijaké nepozorované riziko teratogenity na zvieracích modeloch, pri absencii štúdií na ľuďoch). Súčasťou protokolu o zahájení liečby psoriázy biologickými preparátmi je informovaný súhlas pacientky, ktorý ju vo fertilnom veku informuje o možnom vplyve liečby na plod. Podmienkou liečby je negatívny tehotenský test. V 32 – 63% prípadov sa psoriáza počas gravidity zlepšila a len v 4 – 26% prípadov sa zhoršila. Naopak, po pôrodnom období sa psoriáza zlepšila len u 11% prípadov a počas prvých 6 – 8 týždňov sa zhoršila až u 87,7% žien. Preto sa v liečbe psoriázy počas gravidity vo väčšine prípadov indikuje najmä lokálna liečba. Rozdielna situácia je pri chronických zápalových ochoreniach čreva (IBD) a pri reumatických zápaloch. Silný zápalový proces u žien vo fertilnom veku vedie k veľmi častým potratom a k neplodnosti. Preto je aj prístup k užívaniu biologickej liečby v daných indikáciách rozdielny. Štruktúra molekúl IgG1 anti-TNF-alfa protilátok a solubilných receptorov fúzy proteínov, ktoré sa viažu na Fc fragment ľudského IgG1, prestupuje cez transplacentárnu bariéru, najmä v druhom a treťom trimestri. Všeobecne sa pri IBD odporúča ukončenie liečby biologikami do 20. týždňa gravidity v dôsledku organogenézy. Dostupné údaje zatiaľ nepotvrdili asociáciu zvýšeného výskytu komplikácií a kongenitálnych malformácií plodu u žien s IBD, ktoré počas gravidity užívali TNF-alfa inhibitory. Dieťa by však nemalo byť očakované živými vakcínami v prípade, že biologikum cirkuluje v krvi [17]. Súborné údaje o infliximabe u 450 kompletných gravidít liečených infliximabom nepotvrdili nijakú patológiu [18].

U našich dvoch pacientiek so psoriázou, ktoré užívali etanercept počas gravidity (jedna počas celého tehotenstva pre súbežnú RA a druhá do 16. týždňa gravidity) prebehla gravidita bez komplikácií a vývojových porúch detí. Gravidita pri liečbe molekulami anti-TNF-alfa teda nie je indikáciou na interrupciu. Na presné vyhodnotenie tejto problematiky sú však potrebné ďalšie poznatky.

Biologická liečba a operácie

Doteraz nie je jednoznačne dokázané riziko biologickej liečby a operačných zákrokov. V dermatológii, podľa odporúčaní BAD, by mala byť liečba prerušená štvornásobkom biologickeho polčasu rozpadu biologika, čiže u etanerceptu 2 – 4 týždne, u adalimumabu a infliximabu 4 – 6 týždňov.

Biologická liečba môže byť znovu zahájená v prípade, že sa nevyskytnú pooperačné komplikácie a rana sa úspešne hojí bez infekcie [4]. V praxi prihladáme najmä na rozsah operačného výkonu, v prípade ambulantných zákrokov odporúčame kratšie prerušenie liečby, u adalimumabu a infliximabu 2 týždne a u etanerceptu 1 týždeň.

Literatúra

- Atzeni, F., Sarzi-Puttini, P., Botsios, C., Carletto, A. a kol.: Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev* 2012;12(2): s. 225 – 229.
- Burmester, G.R., Panaccione, R., Gordon, K.B., McIlraith, M.J., Lacerda, A.P.: Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(4): s. 517 – 524.
- Domm, S., Cinatl, J., Mrowietz, U.: The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. *Br J Dermatol* 2008; 159: s. 1217 – 1228.
- Smith, C.H., Anstey, A.V., Barker, J.N., Burden, A.D., Chalmers, R.J., Chandler, D.A., Finlay, A.Y., Griffiths, C.E., Jackson, K., McHugh, N.J., McKenna, K.E., Reynolds, N.J., Ormerod, A.D., (Chair of Guideline Group). British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161(5). European Association For The Study Of The Liver): s. 987 – 1019.
- EASL. Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50(2): s. 227 – 242.
- Pompili, M., Biolato, M., Miele, L., Grieco, A.: Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol* 2013; 19(44): s. 7867 – 7873.
- Le Blay, P., Mouterde, G., Barnetche, T., Morel, J., Combe, B.: Risk of malignancy including non-melanoma skin cancers with anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of registries and systematic review of long-term extension studies. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): s. 756 – 764.
- Patel, R.V., Clark, L.N., Lebwohl, M., Weinberg, J.M.: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60(6): s. 1001 – 1017.
- Langley, R. a kol.: Malignancy Events (Excluding NMSC) in the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) Study: Current Status of Observations AAD 2013. s. 6448.
- Kimball, A.B., Robinson, D.J.R., Wu, Y. a kol.: Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology* 2008; 217: s. 27 – 37.
- Martinásková, K. jr.: Chronická ložisková psoriáza, jej vzťah ku komorbiditám a HLA-Cw6 u pacientov liečených antagonistami TNF-alfa (adalimumabom a etanerceptom - dizertačná práca). 2012; Jesseniova lekárska fakulta Martin, Univerzita Komenského Bratislava, s. 108.
- Greenberg, J.D., Kremer, J.M., Curtis, J.R., Hochberg, M.C., Reed, G., Tsao, P. a kol. 2011. Tumor necrosis factor antagonist use and associated risk reduction of cardiovascular events among patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2011;70: s. 576 – 582.
- Hugh, J., Van Voorhees, A.S., Nijhawan, R.I., Bagel, J., Lebwohl, M., Blauvelt, A., Hsu, S., Weinberg, J.M.: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70(1): s. 168 – 177.
- Wu, J.J., Poon, K.Y., Channual, J.C., Shen, A.Y.: Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2012; 148: s. 1244 – 1250.
- Behnam, S.M., Behnam, S.E., Koo, J.Y.: TNF-alpha inhibitors and congestive heart failure. *Skinmed* 2005; 4: s. 363 – 368.
- Singh, J.A., Wells, G.A., Christensen, R., Tanjong Ghogomu, E., Maxwell, L., Macdonald, J.K. a kol.: 2011. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. In *Cochrane Database Syst Rev*, 2011:CD008794.
- Nielsen, O.H., Edward, V., Loftus, Jr., V.E., Jess, T.: Safety of TNF- α inhibitors during IBD pregnancy: a systematic review. *BMC Medicine* 2013;11: s. 174.
- Merck, Sharp & Dohme Ltd. Remicade: summary of product characteristics. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/3236/SPC> (last accessed 1 August 2012).