

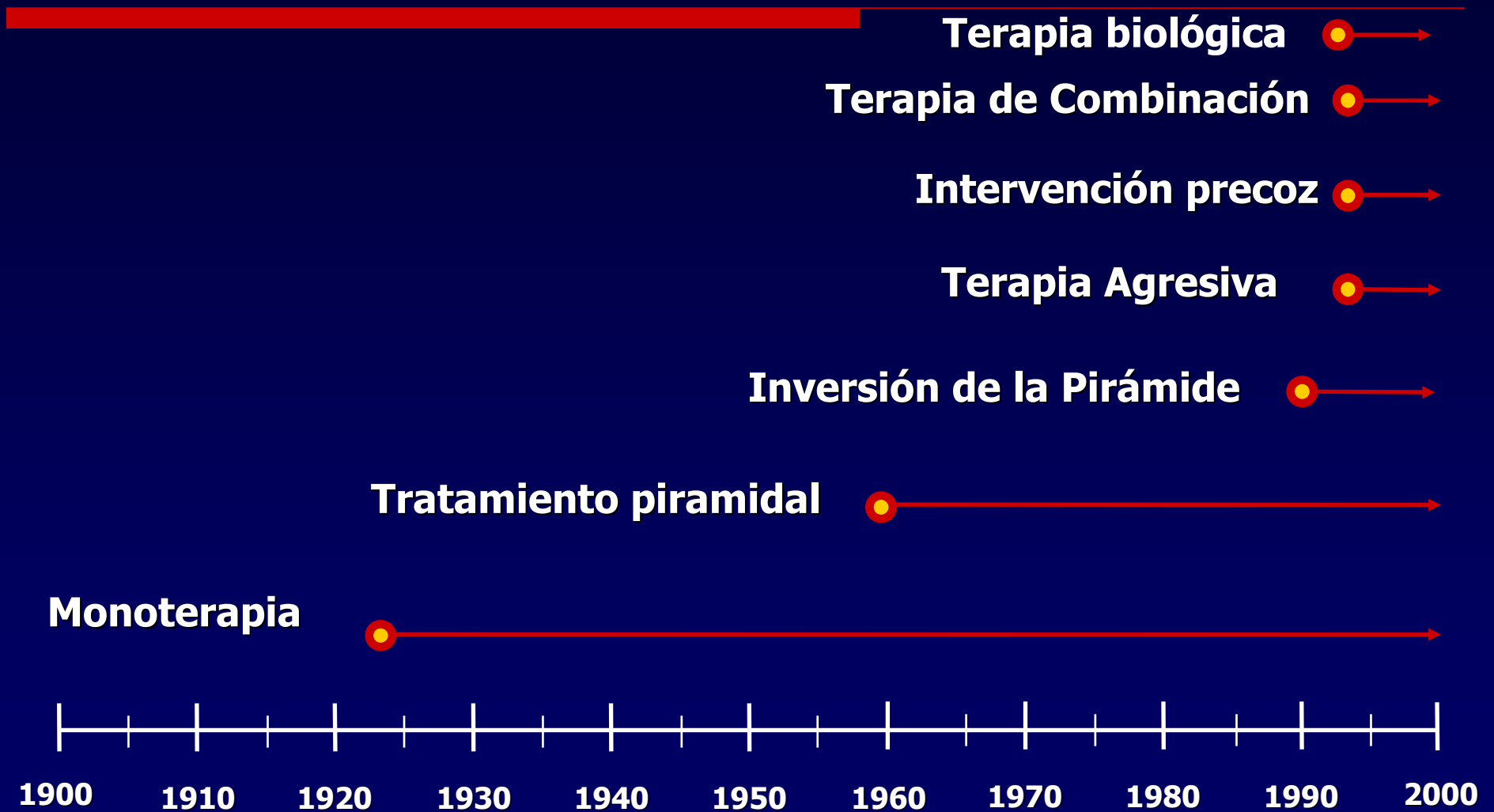


Uso adecuado de las Terapias Biológicas en Reumatología

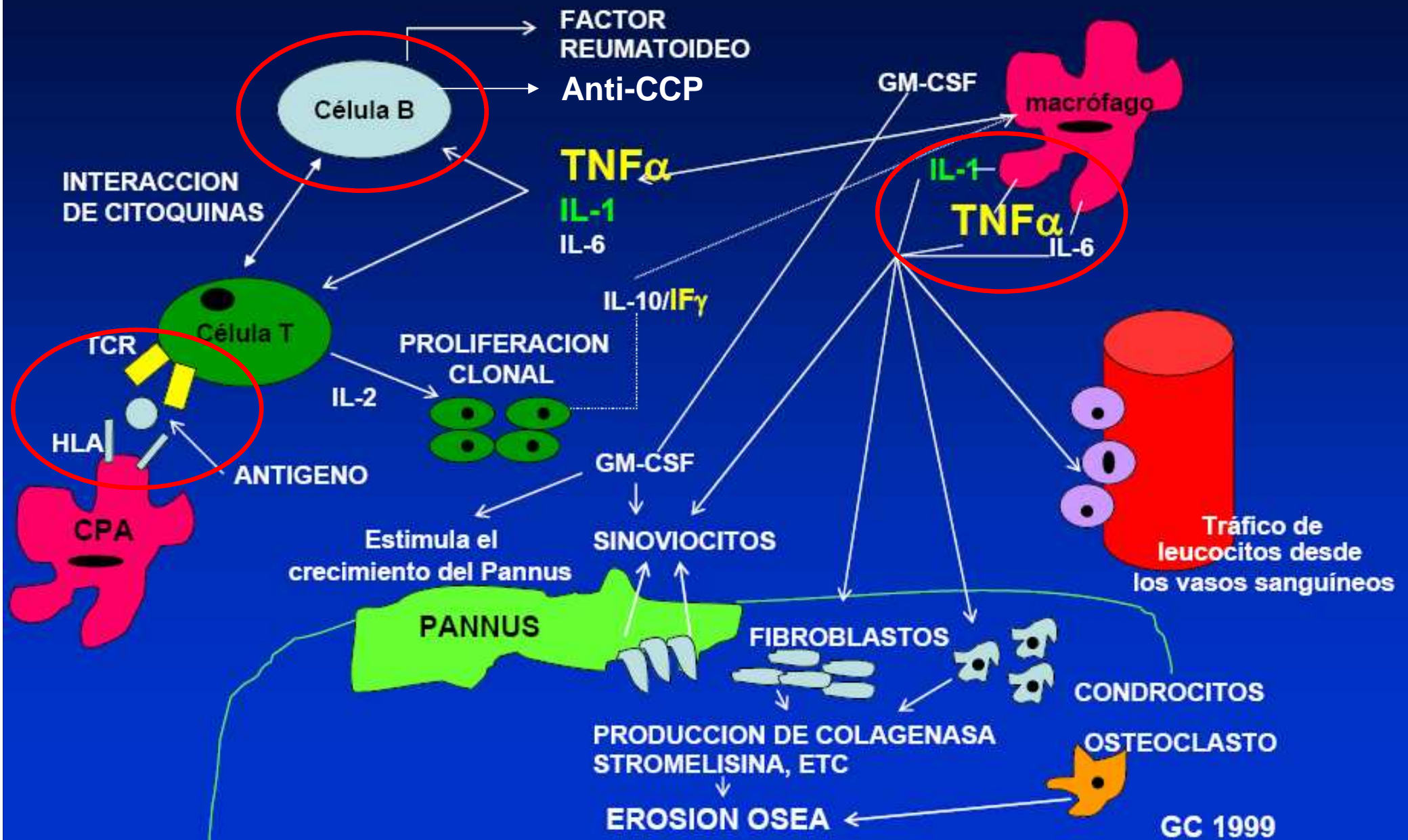
Curso Actualizaciones en Dolor e
Inflamación en Reumatología
Sociedad Chilena de Reumatología

Dr. Miguel Gutiérrez T
Inmunología Clínica y Reumatología
Pontificia Universidad Católica de Chile

Cambios en la aproximación terapéutica



PATOGENIA DE LA ARTRITIS REUMATOIDEA

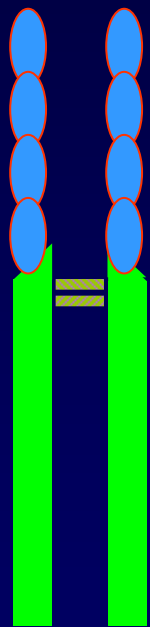


Terapias biológicas aprobadas en Reumatología

- Antagonistas del TNF- α
 - Etanercept
 - Infliximab
 - Adalimumab
 - Antagonista de IL-1r
 - Anakinra
 - Depleción de linfocitos B
 - Rituximab
 - Modulación de la coestimulación de linfocitos T
 - Abatacept
 - Antagonista de IL-6r
 - Tolicizumab
-

Agentes biológicos anti TNF

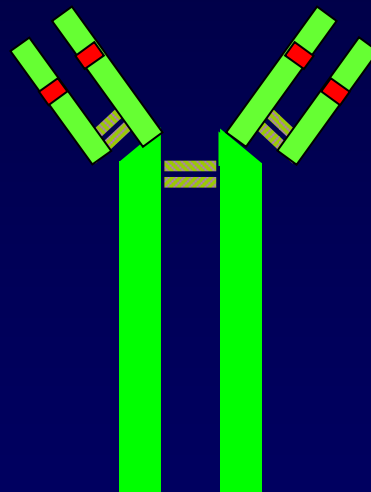
p75-human-TNF-receptor-IgG1-Fc-fusion protein



Etanercept
(*Enbrel*[®])

-cept
receptor

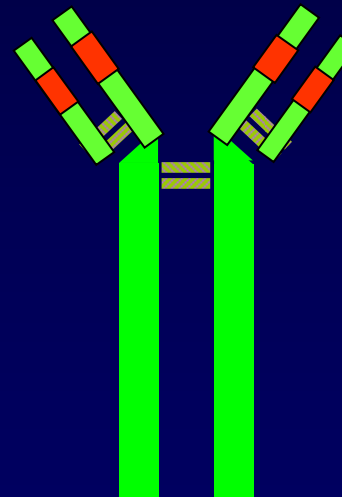
Humanized CD11a/LFA-1-mono-
clonal antibody



Adalimumab
(*Humira*[®])

-umab
humanized

Chimeric monoclonal TNF- α -antibody



Infliximab
(*Remicade*[®])

-ximab
chimeric

} Specific
Binding
Site

} Human
IgG1-
Fc-Part

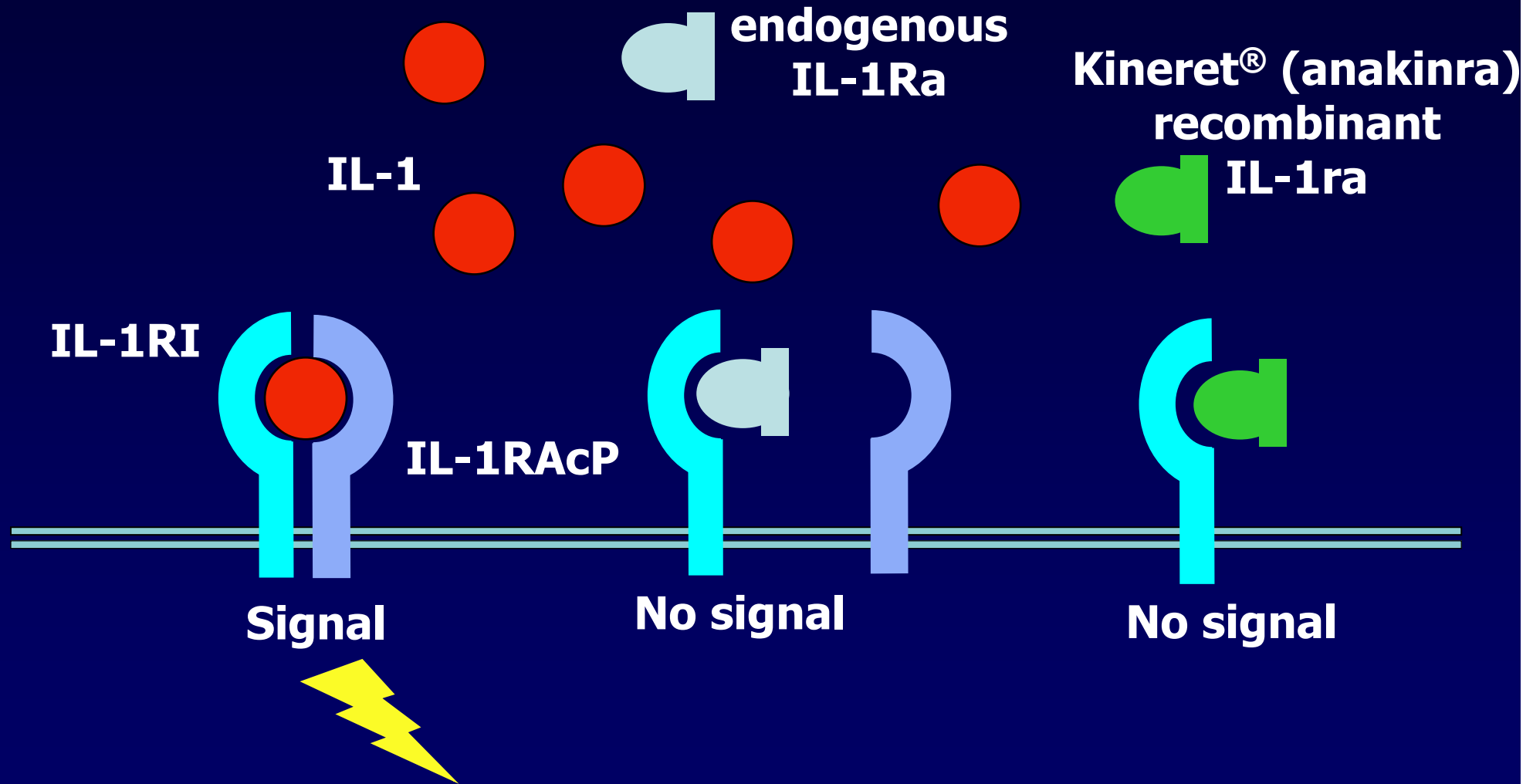
Vida $\frac{1}{2}$

3.5-5 d

14 d

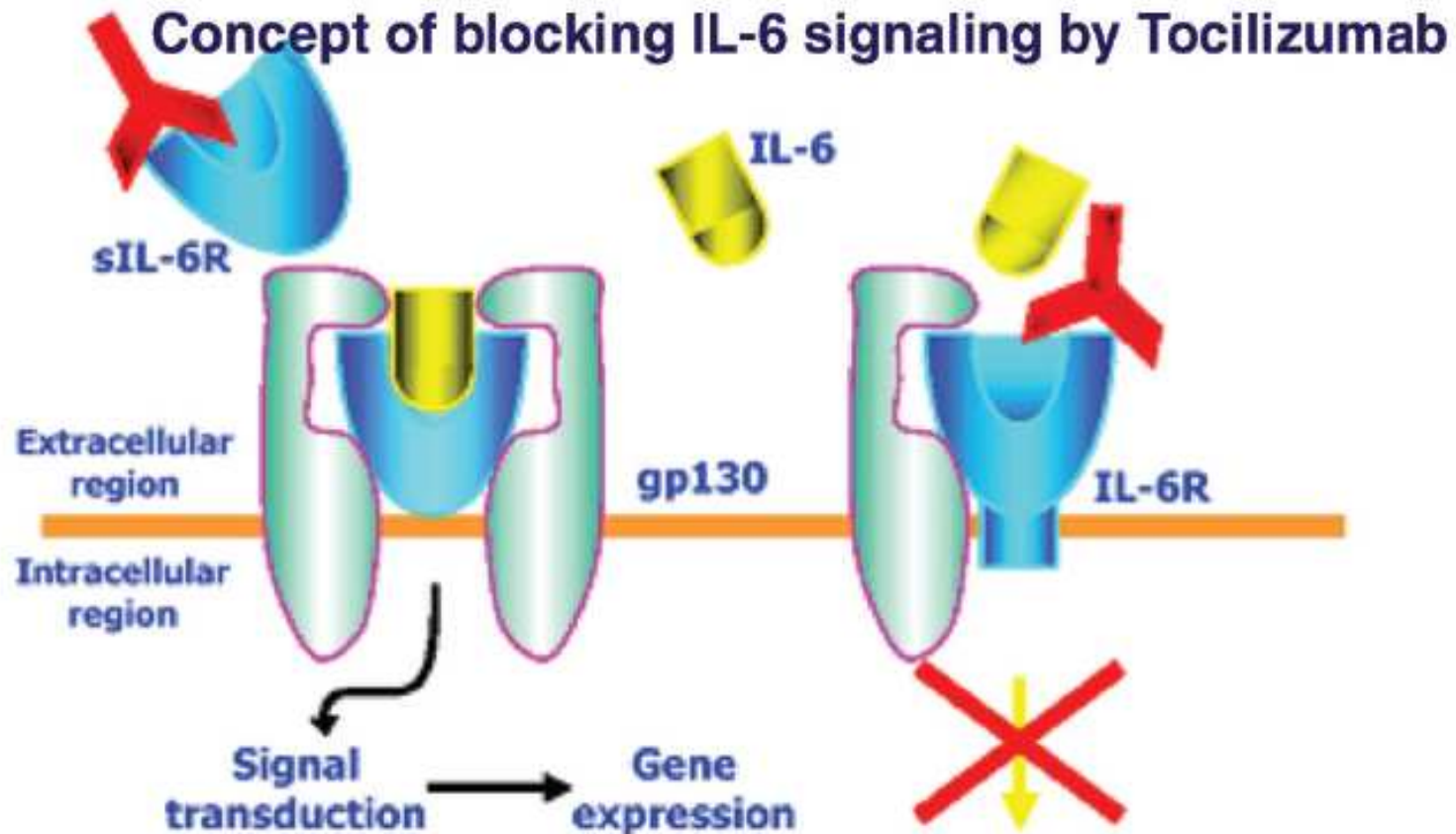
8-10 d

Anakinra: Antagonista del receptor de IL-1



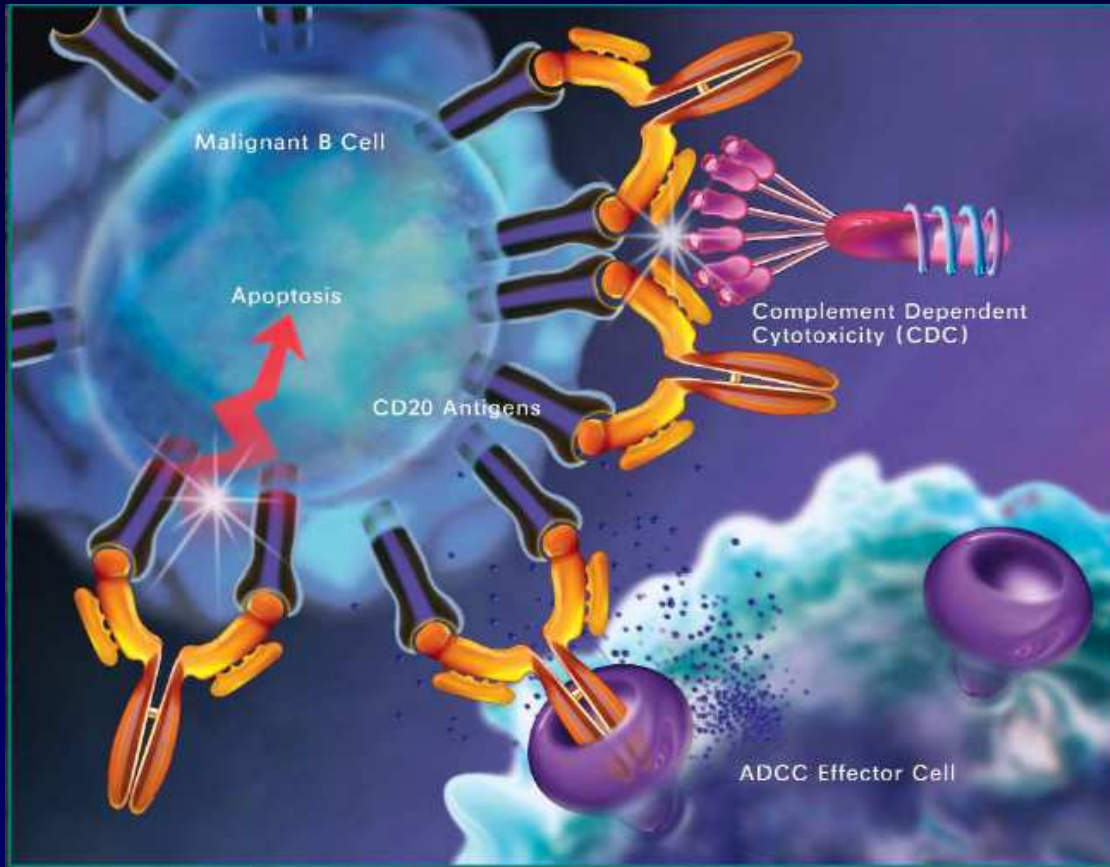
IL-1RI = IL-1 receptor type I; IL-1Ra = IL-1 receptor antagonist
IL-1RAcP = IL-1 receptor accessory protein

Tolicizumab: anticuerpo anti receptor de IL-6 (Actemra)



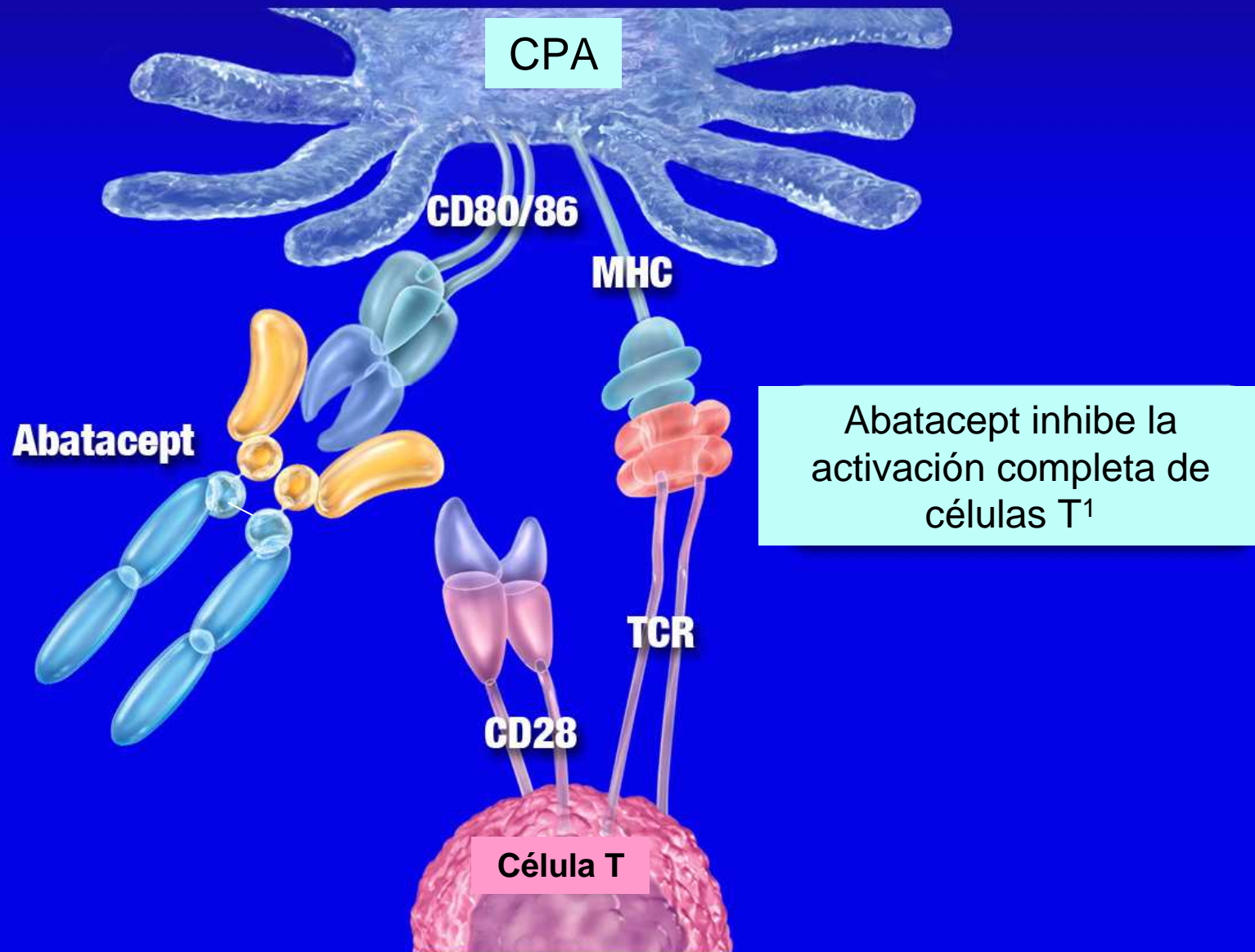
Blockade of IL-6 signals by anti-IL-6 receptor antibody (MRA, Tocilizumab).
h, human; IL, interleukin; sIL-6R, soluble interleukin-6 receptor.

Rituximab: anticuerpo monoclonal anti CD20



- Anticuerpo monoclonal quimérico (humano/murino)
 - Cadena liviana y variable de modelo murino
 - Región humana IgG1, kappa constante
- Vida media larga
 - 1000mg
 - Después de la segunda infusión $t_{1/2} = 19-22$ días

Abatacept modula selectivamente la coestimulación vía CD80/86: Vía del CD28¹



¹Linsley et al. *J Exp Med* 1991; 174(3): 561–569.

Enfermedades reumatológicas para las que se ha aprobado el uso de biológicos

■ Artritis Reumatoide

- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab
- Anakinra
- Rituximab
- Abatacept

■ Artritis Idiopática Juvenil

- Etanercept

■ Artritis psoriática

- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab

■ EAA

- Etanercept
- Infliximab
- Adalimumab

Estudios anecdóticos

- Still del adulto
- Amiloidosis
- Bechet
- Dermatomiositis
- FMF
- Arteritis células gigantes
- Kawasaki
- Fiebre periódica
- Policondritis
- SAPHO
- Sarcoidosis
- Esclerodermia
- sind sweet
- LES
- Takayasu
- TRAP
- Uveitis
- Vasculitis

Requisitos del médico tratante

- Médico experimentado en el diagnóstico, tratamiento y evaluación de pacientes con AR, PsA, EAA y otras enfermedades reumatológicas
- Necesidad de seguimiento para evaluar eficacia y toxicidad
- Informar sobre potenciales riesgos y beneficios para obtener consentimiento informado

Evaluación y seguimiento de la actividad de la enfermedad con instrumento adecuado (DAS28)

Disease activity Score de 28 articulaciones: 0–9,3

- Nº articulaciones sensibles
- Nº articulaciones inflamadas
- Evaluación de la actividad de la enfermedad por parte del paciente
- VHS o PCR
- Fórmula: $DAS28 = 0,56 * \sqrt{\text{sensibilidad28}} + 0,28 * \sqrt{\text{inflamación28}} + 0,70 * \ln(\text{TES}) + 0,014 * \text{EVA}$
- $DAS28 > 5,1$ = alta actividad de la enfermedad
- $DAS28 < 3,2$ = baja actividad de la enfermedad
- $DAS28 < 2,6$ = remisión
- Variación $\geq 1,2$ = mínima respuesta clínicamente significativa

Indicaciones de anti TNF en AR

- AR activa después tratamiento adecuado con DMARD (MTX)
- También con otros DMARDs: SSZ, leflunomida (evidencia cat. A)
- Efectivo en pacientes vírgenes de MTX
- Puede ser usado como primer DMARD en algunos pacientes
- Combinados con MTX son más efectivos que monoterapia (evidencia cat. A)

Indicaciones de anti TNF en PsA

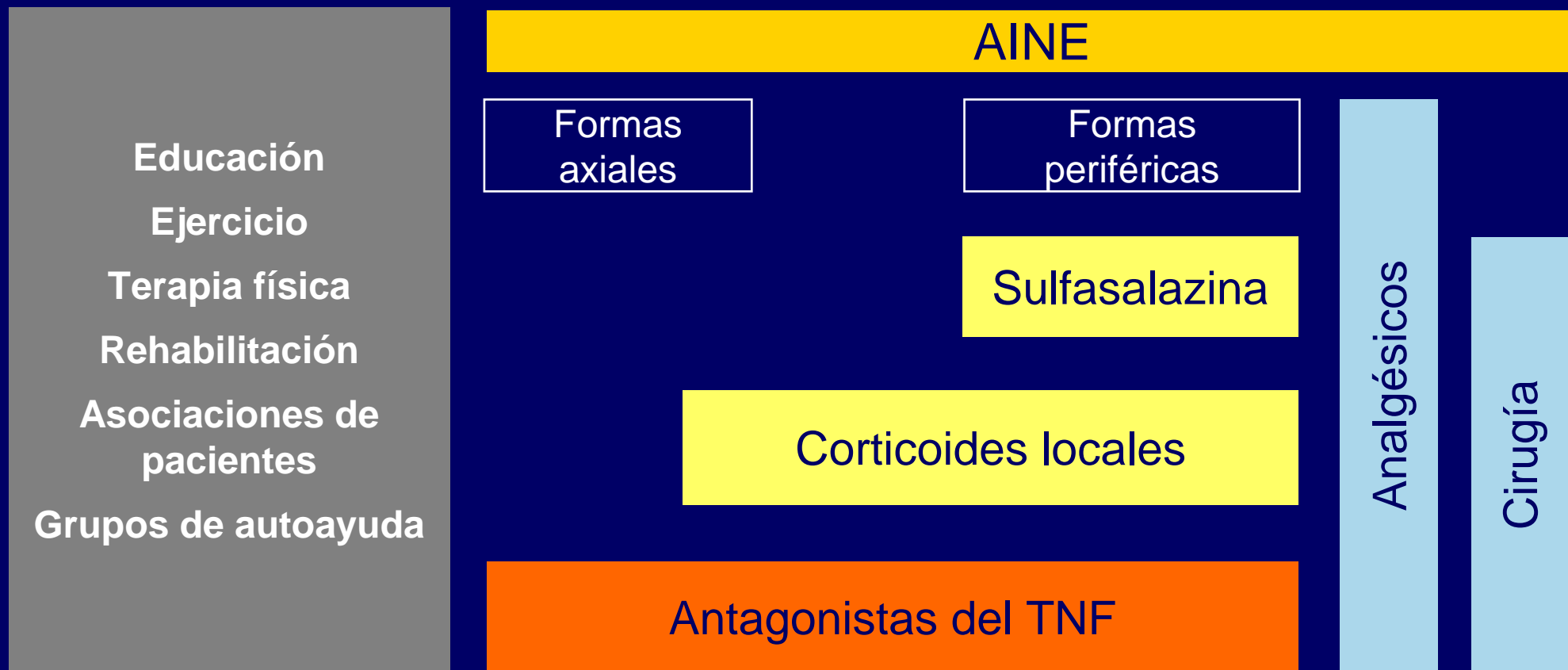
- Son beneficiosos como monoterapia y también asociados a otros DMARD como MTX (evidencia A)
- Las lesiones cutáneas de psoriasis también mejoran (evidencia A y B)
- Escasos estudios que apoyen su uso como primer DMARD

Indicaciones de anti TNF en EAA

- Aprobado para EAA activa y severa en USA y Europa (evidencia A y D)
- Usados como monoterapia y también con MTX y SSZ concomitante (evidencia A)
- Mantiene eficacia 2 a 4 años en fase abierta
- Dosis INF 5 mg/kg c/6-8 sem, ETN la misma que en AR
- Recomendaciones del grupo ASAS (evidencia A)

ASAS: Criterios para el uso de biológicos en EA

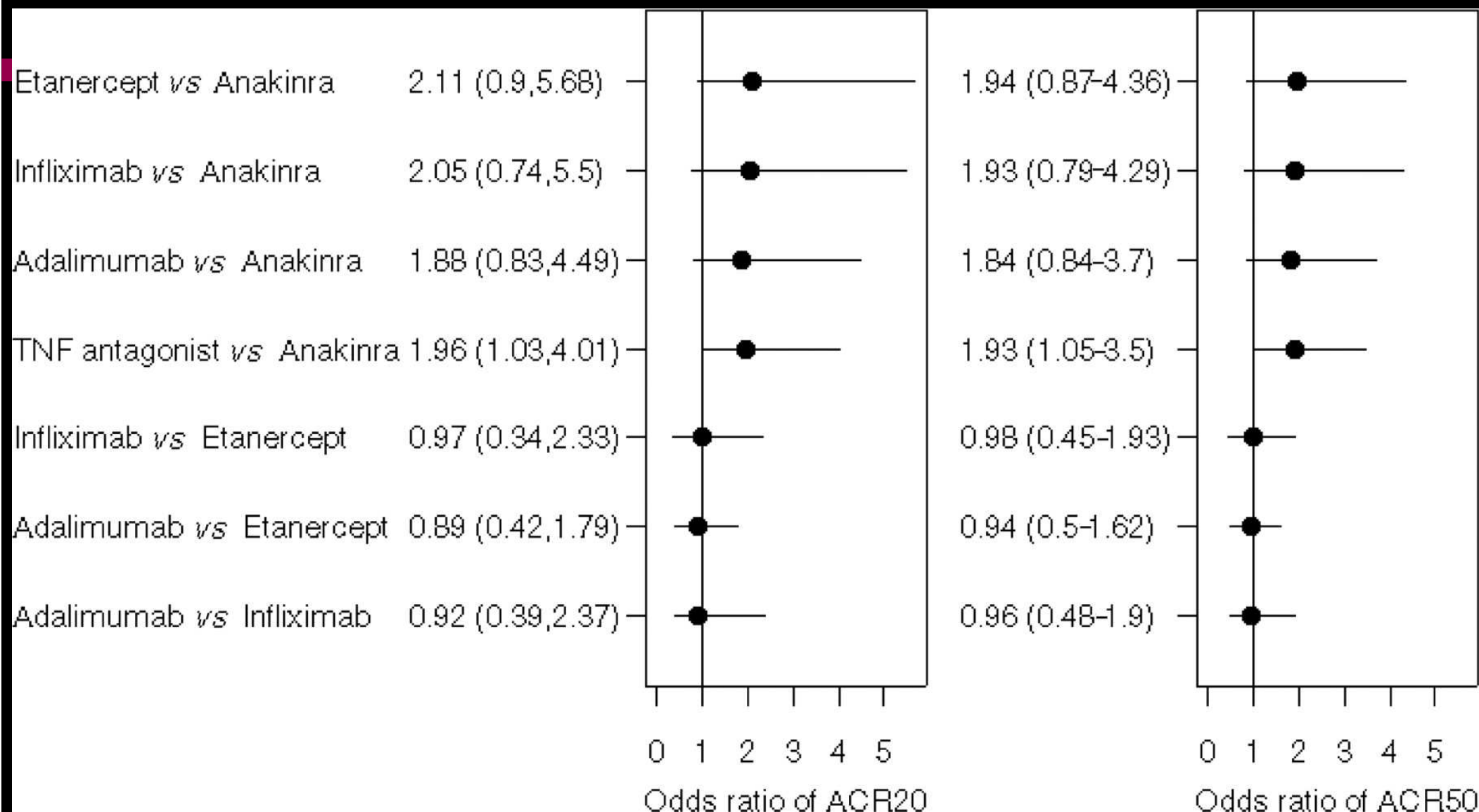
Recomendaciones ASAS/EULAR para el manejo de la EA



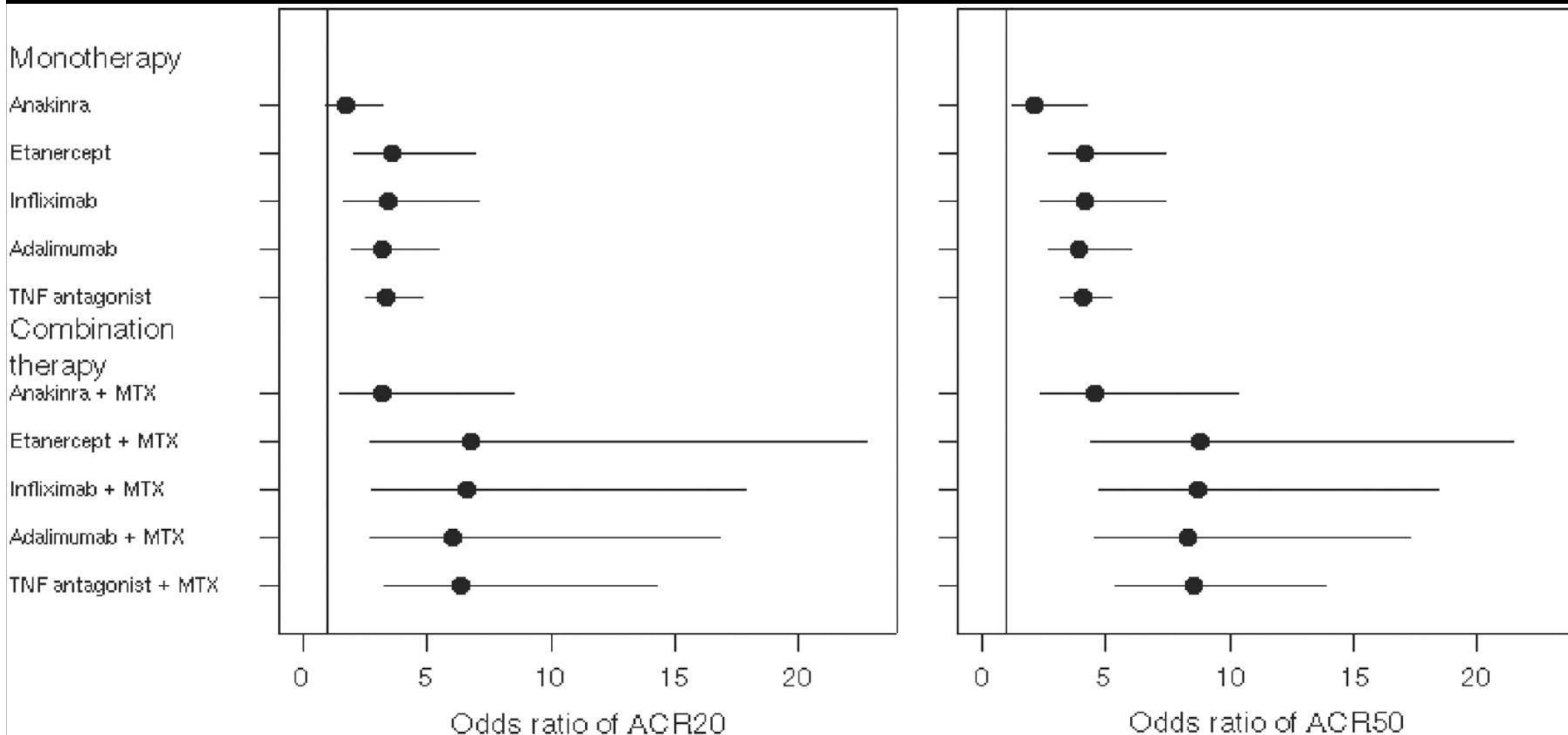
Cuál terapia anti-TNF debería ser usada?

- ❑ No hay evidencia actual que sugiera que un tipo de terapia sea más eficaz que las otras.
- ❑ La selección de la droga debería basarse en criterios prácticos relacionados con la administración, disponibilidad y preferencia del paciente
- ❑ Etanercept y Adalimumab son opciones en los intolerantes al MTX

Eficacia relativa de antagonistas de citoquinas



Eficacia comparativa de antagonista de citoquinas



Nixon, R. et al. Rheumatology 2007 46:1140-1147; doi:10.1093/rheumatology/kem072

Por cuanto tiempo tratar con anti-TNF?

- Si se demuestra mejoría a las 12 sem (DAS 28, HAQ, EVA, SF36) el tratamiento debe mantenerse
- Si no se demuestra respuesta, reevaluar su continuidad
- Aumento de dosis o reducción del intervalo otorga beneficio adicional (evidencia A)
- También la asociación o sustitución de algún DMARD (evidencia A)

Infliximab y MTX como terapia de inducción en AR precoz

- Rama del BEST: 120 pac. con AR < 2 años con IFN 3 mg/kg → 10 mg/kg + MTX 25 mg sem.
- Si DAS 28 \leq 2.4 por 6 m → reducción IFN y suspensión.
- 67 pac. (56%) respondedores → suspensión IFN a los 9.9 m
- Respuesta fue mantenida con MTX 10 mg/sem a los 2 años

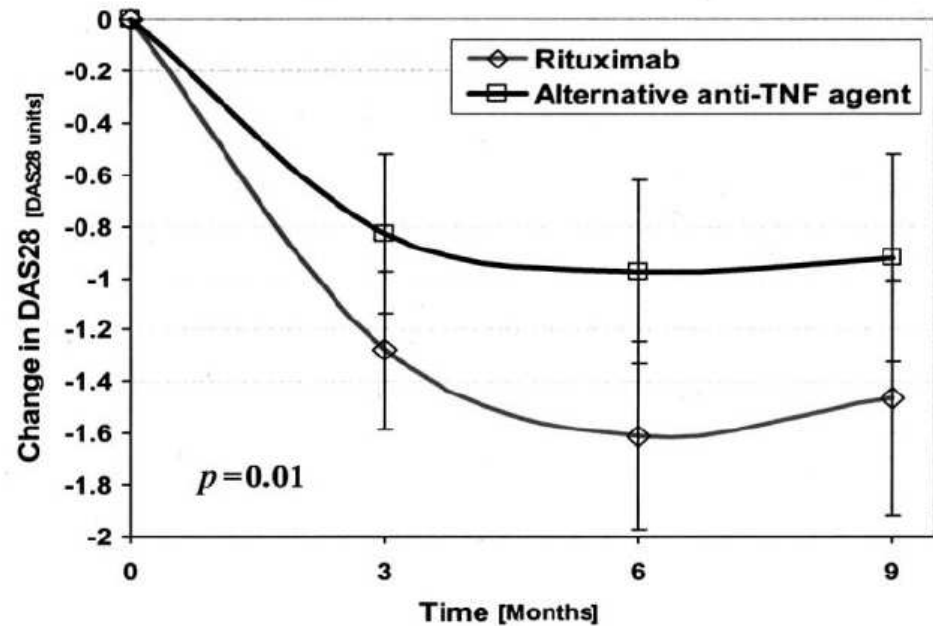
Debería un paciente que no responde a una terapia anti-TNF cambiarse a un agente alternativo?

- Hay número limitado de estudios que sugieren que los pacientes que no responden o responden parcialmente a una terapia anti-TNF, se benefician al cambiarse a un agente alternativo (evidencia B)

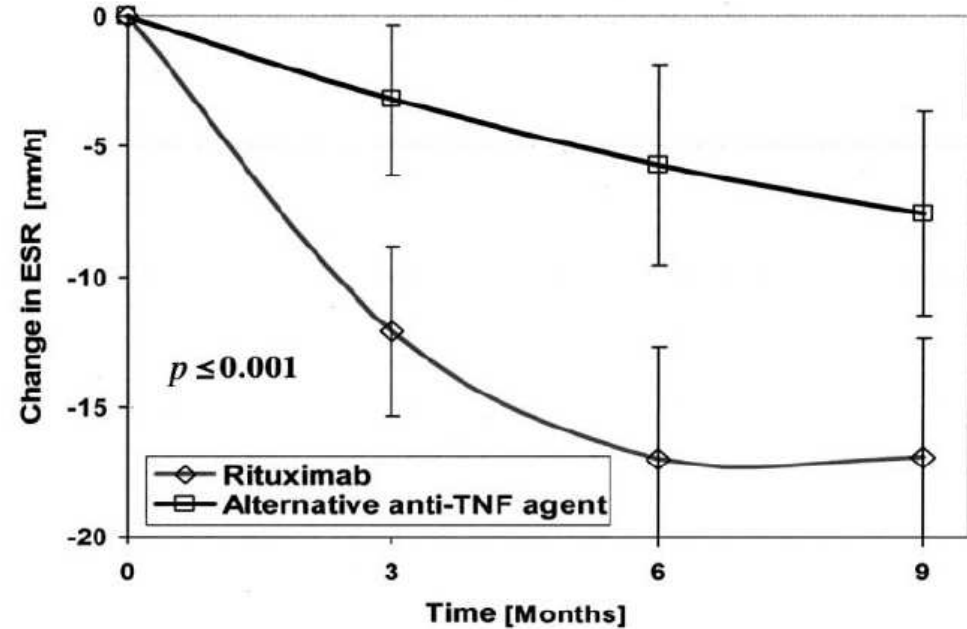
Depleción de células B puede ser mas efectivo que el "switch" a un antagonista del TNF alternativo en pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF

- 116 pac. cohorte programa suizo, 50 (RTX), 66 (anti-TNF 2º o 3º)
- 6 m: Δ DAS28
 - RTX -1.61 (95% CI -1.97,-1.25)
 - anti-TNF -0.98 (95% CI -1.33,-0.62)
- 49% ADA, 27% ETA, 24% IFL
- Mayor nº de anti-TNF previo en grupo que recibió RTX

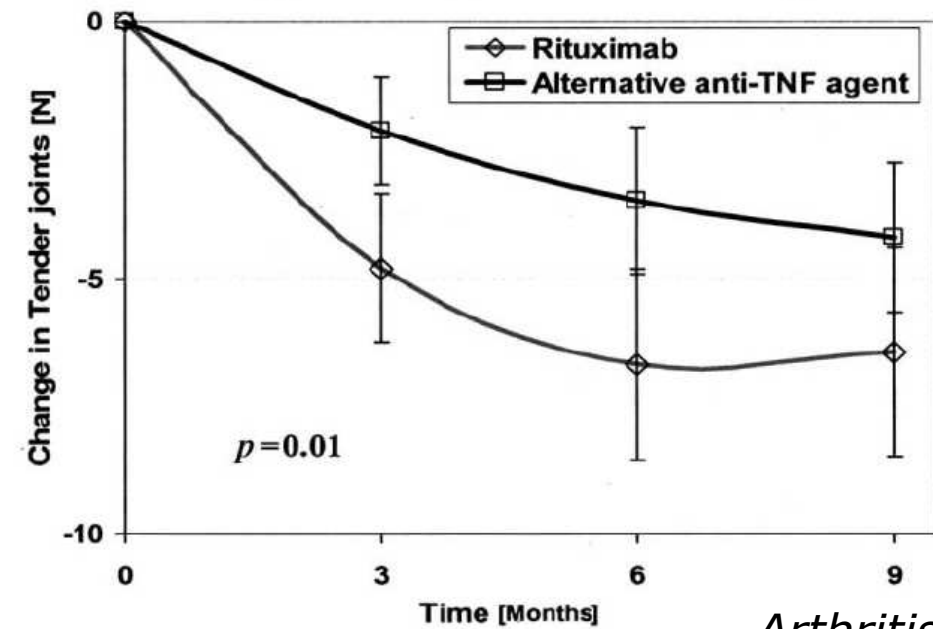
A Change in RA Disease Activity



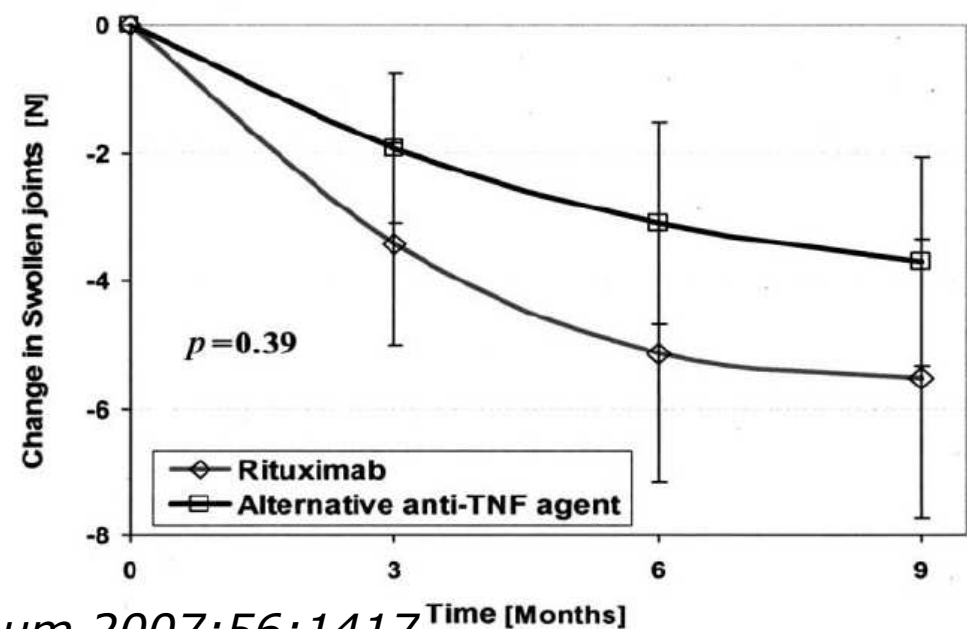
C Change in ESR



B Change in Number of Tender joints



D Change in Number of Swollen joints



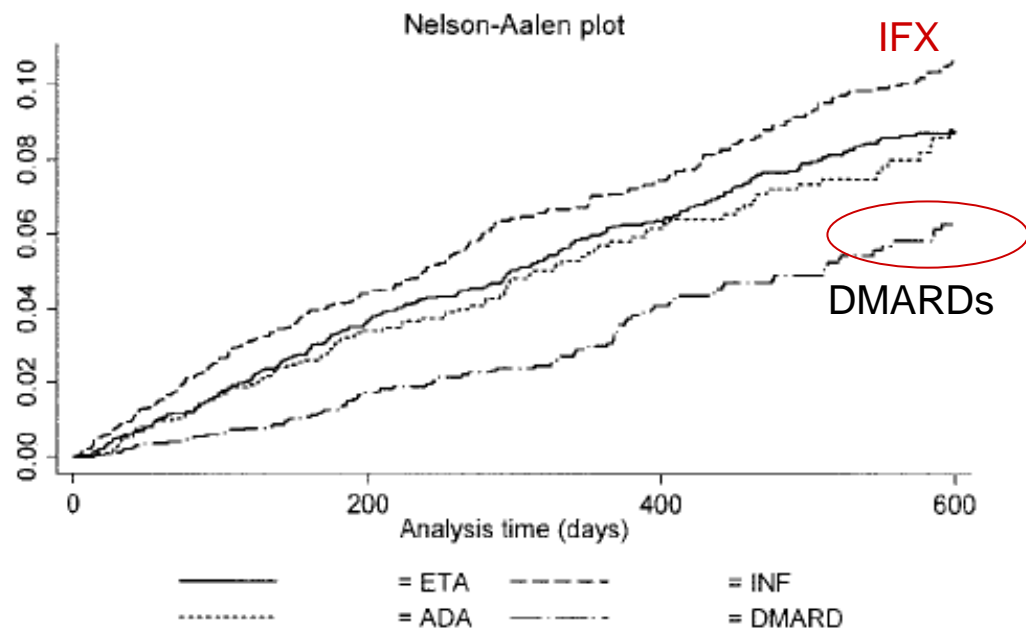
Riesgos del tratamiento con anti-TNF

- Infecciones
 - Micobacterias
 - Bacterias
 - Oportunistas (hongos, listeria, nocardia, toxoplasma)
- Linfoma
- Insuficiencia cardíaca
- Enfermedades desmielinizantes
- Síndrome LES-like
- Hepatitis

Infecciones graves en pacientes con AR y terapias anti TNF

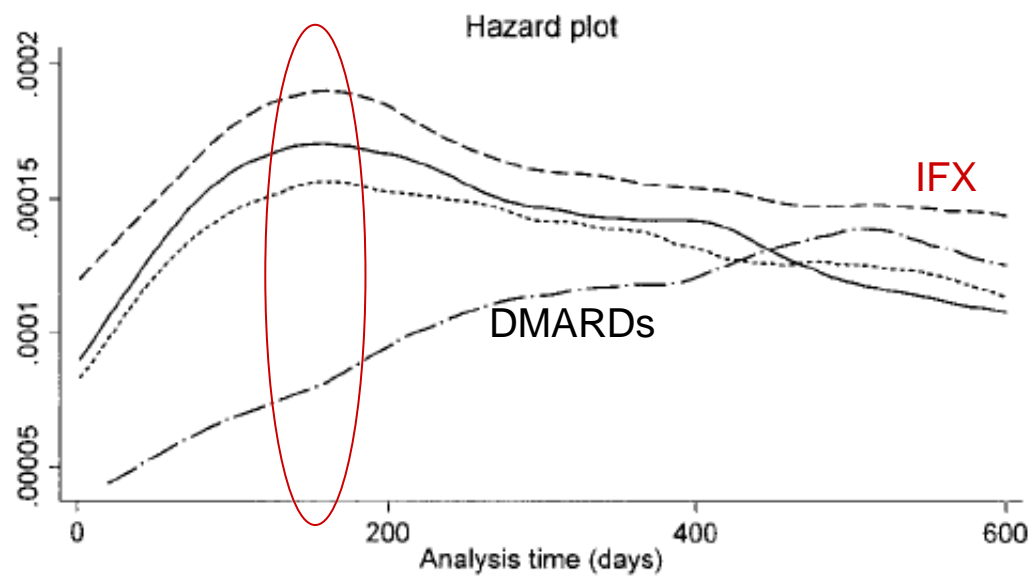
- Registro de Biológicos de la Sociedad Británica de Reumatología
- Pacientes seguidos por > 6 meses, antes de julio 2006
- Comparados con una cohorte de pacientes sin biológicos

a Cumulative incidence of infections, by drug



n:10.755 pacientes
8.659 anti TNF α
2.170 DMARDs

b Risk of serious infection, by drug



Tasa de infecciones graves: dentro primeros 90 días de tratamiento.

	DMARDs n= 2.170	Etanercept n=3.884	Infliximab n=2.994	Adalimumab n=1.871	Todos anti TNF α n= 8.659
Personas-año	532	917	723	451	2.091
Nº infecciones	13	55	69	27	151
Tasa x 1000 per-año	24.4	60.0	95.4	59.9	72.2
95% IC	13.1-41.4	45.5-77.4	75.0-119.2	39.8-85.9	61.5-84.2

En caso de cirugía : suspensión de anti-TNF

Quando?

En que momento debe reiniciarse?



Cirugías programadas:

- Depende de la vida media
 - Etanercept al menos 2 semanas
 - Influximab al menos 4 semanas
 - Adalimumab al menos 4 semanas
- Reinicio : una vez cicatrizada herida operatoria, en ausencia de infección, mínimo de dos semanas

Factores de riesgo de infección en sitio quirúrgico en cirugías electivas en pacientes con AR: estudio retrospectivo

- Todos los pacientes con AR con cirugías electivas entre enero 2001 y septiembre 2004
 - Seguimiento a un año
 - 1.219 cirugías : 768 pacientes
 - Dividido en 3 grupos
 - 1 Vírgenes anti-TNF α
 - 2a Suspensión anti-TNF α
 - 2b Mantención anti-TNF α

	Grupo 1	Grupo 2a	Grupo 2b
procedimientos	1.023	104	92
% SSI	4.0	5.8	8.7
% Dehiscencia herida operatoria	4.4	0.9	9.8
% sangramiento	3.9	0.9	5.4

SSI surgical site infection

Mayor predictor : presencia de infección cutánea y antecedentes de SSI previas

Dentista

- Depende del tipo de tratamiento
 - Caries, limpieza: no hay indicación de suspensión del tratamiento
 - Tratamiento con riesgo de infección : se recomienda suspensión y antibióticos profilácticos
 - Implantes: no hay una indicación formal de suspensión, evaluar riesgos potenciales



Embarazo y anti-TNF



Lactancia y anti-TNF



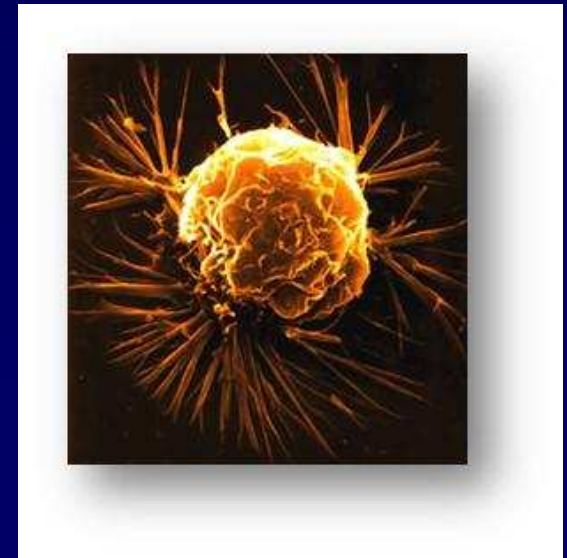
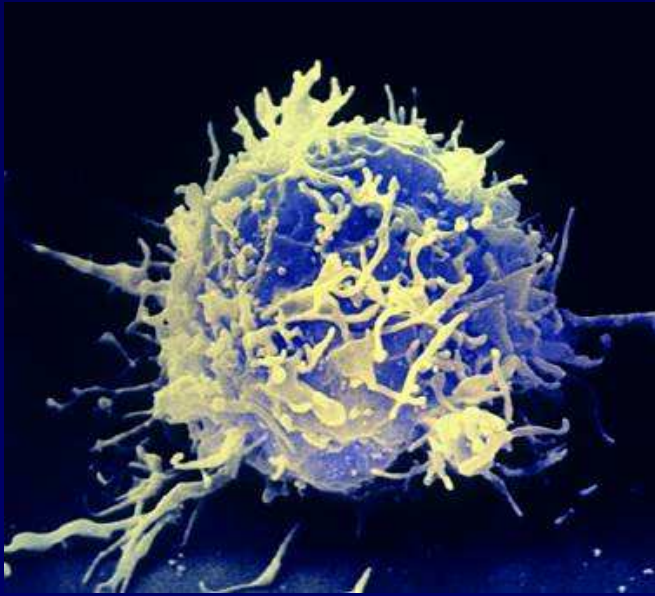
- Hasta el momento los anti-TNFalfa son contraindicados durante el embarazo
- Anticoncepción efectiva antes del inicio del tratamiento
- Planificación de embarazo:
 - Mínimo esperado es de 5 vidas medias dependiendo del agente
 - Infliximab 6 meses
 - Adalimumab 5 meses
 - Etanercept 3 meses

Lactancia :

- Los anti-TNF alfa son secretados en la leche
- Las recomendaciones contraindican la lactancia y agentes biológicos
- En caso de reactivación de la enfermedad se debe reiniciar los agentes biológicos y suspender lactancia.

Riesgo de cáncer asociado a uso de anti TNF ?

Antecedentes de cáncer contraindica uso de anti TNF ?



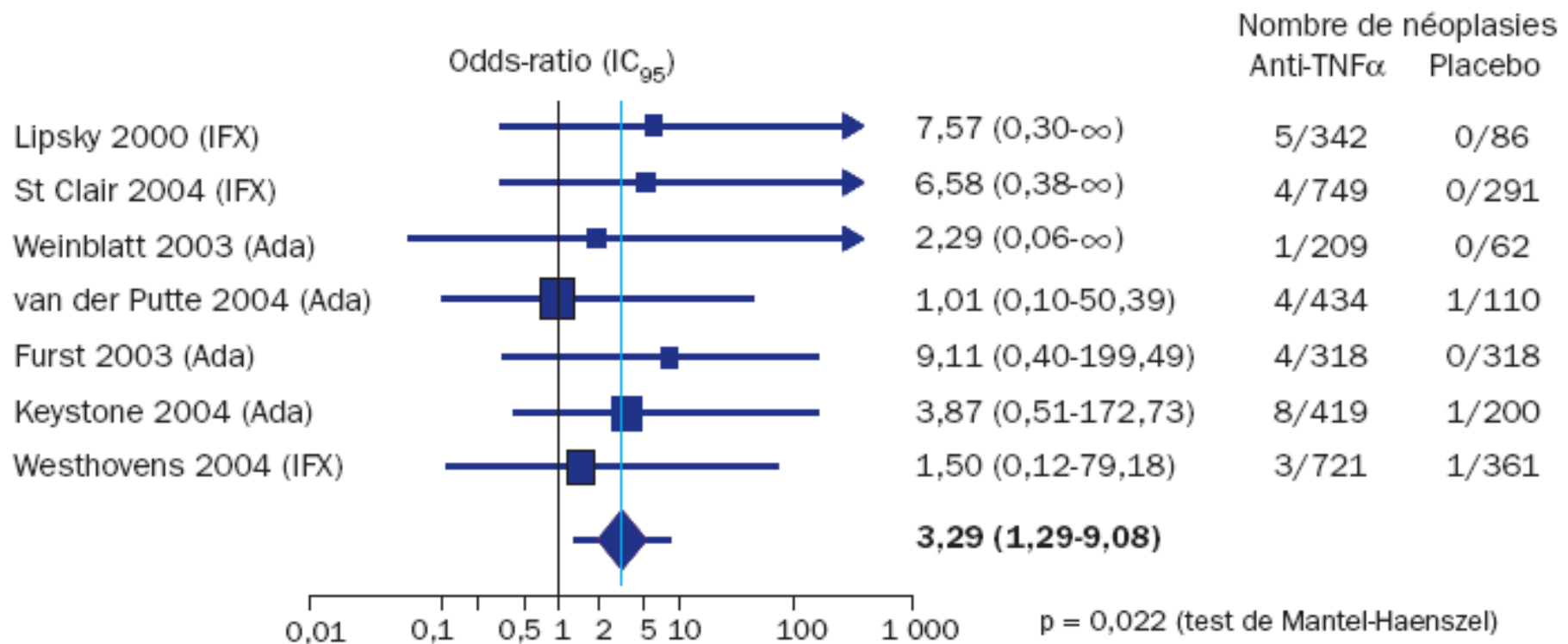
Información de la farmacovigilancia

□ FDA marzo 2003

	Etanercept	Infliximab	Adalimumab
Pac -año	8.336	2.458	4.870
Tumores malignos observados	55	21	46
SIR	0.98	1.1	1

SIR : standard incidence ratio

Información de meta análisis



Tratamiento Biológico en pacientes con AR y el riesgo de cáncer

- ❑ Pacientes de US National Data Bank for Rheumatic Diseases
- ❑ 13.001 pacientes durante 49.000 pac-año
- ❑ Entre 1998-2005
- ❑ Tasas comparadas con tasas de US National Cancer Institute SEER

Tratamiento Biológico en pacientes con AR y el riesgo de cáncer

- ❑ Los biológicos se asociaron con un aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma OR 1.5 ,95% IC 1.2-1.8
- ❑ Melanoma OR 2.3, 95% IC 0.9-5.4
- ❑ Ningún otro cáncer fue asociado con el uso de biológicos
- ❑ Sin diferencias entre las diferentes terapias

Antecedente de cáncer

- Consenso EULAR : información es insuficiente para excluir uso de anti TNF a futuro
- Guías de BSR :
 - contraindicados en estados precancerosos, salvo en el caso de carcinoma baso celular
 - Cáncer tratados hace mas de diez años

Antecedente de cáncer

- En caso de cáncer sólido reciente :
contraindicación absoluta de iniciar
tratamiento
- Cáncer tratados y curados después de
5 años : discutir caso a caso, en
discusión con oncólogo.
 - Atención con cánceres con alto riesgo
de micro metástasis (Ca de mama)

Indicaciones de Abatacept en AR

- ❑ Aprobado para usarse solo o con DMARDs en AR activa
- ❑ AR refractaria a DMARD (MTX) o con respuesta insuficiente a anti-TNF (evidencia A)
- ❑ No está recomendado su uso con antagonistas del TNF o Anakinra (evidencia A)
- ❑ En estudio pacientes con AR precoz

Uso clínico de Abatacept

- ❑ Respuesta a las 16 sem, pero mejoría adicional hasta un año después
- ❑ Si ocurre mejoría clínica, el tratamiento debería continuarse (evidencia D)
- ❑ Enlentece progresión radiológica (evidencia A)
- ❑ Ha sido usado en psoriasis, estudios en AIJ y LES

Riesgos de la terapia con Abatacept

- ❑ Infecciones: 3.0% Abatacept vs 1.9% controles
- ❑ En combinación con otros biológicos: 4.5% vs 1.5%
- ❑ Pacientes con EPOC tienen más efectos adversos
- ❑ No dar vacunas virus vivo atenuado
- ❑ Cáncer pulmón: 4 casos vs 0 en controles (3000)
- ❑ Riesgo activación TBC latente desconocido
- ❑ Es prudente pesquisa de TBC latente (evidencia D)

Interrogantes

- ❑ Se puede utilizar en contraindicaciones a los anti TNF: ICC, enf. Desmiel., TBC ?
- ❑ Eficacia en AIJ, AR precoz, LES u otras enfermedades?
- ❑ Cuando comenzar Abatacept después de suspendido el Rituximab?

Indicaciones de Rituximab en AR

- ❑ FDA: AR con respuesta inadecuada a anti TNF (o intolerancia)
- ❑ AR activa, al menos moderada
- ❑ Posiblemente: contraindicación a anti TNF (especialmente linfoma) y respuesta inadecuada a DMARDs como MTX
- ❑ Puede usarse solo o con MTX (evidencia A), asociación mejora efectividad (evidencia B)
- ❑ 2 infusiones IV 1 g. día 1 y 15
- ❑ Uso de infusiones de 500 mg con buena eficacia (evidencia B) en pac. refractarios a DMARDs clásicos

Evaluación pre-tratamiento

- Historia y examen físico
 - Considerar posibles contraindicaciones
 - Considerar Rx de Tórax

- Niveles de inmunoglobulinas

- Examen de hepatitis B

- Papel del FR como predictor de respuesta?

Uso de Rituximab en otras patologías

- Síndrome Sjögren Primario
- LES
- Wegener y otras vasculitis ANCA +
- Crioglobulinemia asociado a hepatitis C
- Poli/dermatomiositis (evidencia C)
- Anemia hemolítica autoinmune
- PTI
- SAF
- Esclerodermia (evidencia C)

Riesgos de la terapia con Rituximab

- ❑ Reacción de la infusión: 35% en la 1ª y 10% en la 2ª
- ❑ infecciones serias: 2.1% vs 0.9% (NS)
- ❑ No se han descrito infecciones oportunistas ni TBC (riesgo desconocido)
- ❑ Vacunación previo al uso Rituximab
- ❑ No hay evidencia que RTX se asocie a mayor incidencia de Tu sólidos

Pierre Auguste Renoir

1841-1919

