



## Rischio di herpes zoster in pazienti con AR trattati con anti-TNF-alfa

**Data** 08 dicembre 2009  
**Categoria** reumatologia

Il trattamento con infliximab ed adalimumab è stato correlato in maniera significativa ad un aumento del rischio di herpes zoster rispetto alla terapia con DMARD.

Alcuni trial clinici randomizzati e studi osservazionali di coorte hanno dimostrato che i pazienti trattati con farmaci che inibiscono il fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) presentano maggiore suscettibilità alle infezioni batteriche ed opportunistiche dovute a molteplici eziologie, mentre sono più limitati i dati sulle infezioni di origine virale.

L'herpes zoster, patologia neuro-cutanea caratterizzata da rash vescicolare doloroso a distribuzione dermatomera risultante dalla riattivazione del Virus Varicella-Zoster (VZV), ha rappresentato uno degli eventi avversi più frequenti riportati nei trial clinici sui farmaci anti-TNF- $\alpha$ .

I pazienti immunodepressi sono esposti ad un rischio maggiore di sviluppare herpes zoster, come dimostrato da studi eseguiti su bambini leucemici, soggetti candidati a trapianto di midollo osseo e pazienti HIV-positivi. Anche i soggetti affetti da artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, disturbi muscolo-scheletrici non infiammatori sono a maggior rischio di herpes zoster rispetto alla popolazione generale.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare il contributo delle diverse terapie farmacologiche per l'artrite reumatoide, in particolar modo degli agenti anti-TNF- $\alpha$ , al rischio di riattivazione del VZV. L'analisi si è basata su dati provenienti da uno studio di coorte prospettico tuttora in corso, il registro tedesco dei biologici RABBIT, ideato al fine di esaminare il profilo di sicurezza ed efficacia dei farmaci biologici nel trattamento dell'artrite reumatoide.

Lo studio RABBIT ha incluso tutti i soggetti affetti da artrite reumatoide sottoposti a nuova terapia con infliximab, etanercept, adalimumab o anakinra e, come gruppo di controllo, i pazienti che avevano effettuato lo switch da un primo trattamento tradizionale con DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drug) per fallimento terapeutico. Il reclutamento è avvenuto nel periodo maggio 2001-dicembre 2006 in 150 centri reumatologici della Germania; la raccolta dei dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine dei farmaci anti-TNF- $\alpha$  verrà condotta fino al 2011.

A periodi predeterminati di follow-up (3, 6, 12, 18, 24, 30 e 36 mesi) sono state raccolte informazioni sul trattamento, l'attività della malattia (conta delle articolazioni tumefatte e dolenti, velocità di sedimentazione eritrocitaria, livelli di proteina C reattiva, rigidità mattutina), le patologie concomitanti e gli eventi avversi. Le informazioni sul trattamento includevano le date di inizio e fine delle terapie con DMARD o farmaci biologici, i motivi di interruzione della terapia, l'assunzione di farmaci concomitanti quali glucocorticoidi, FANS o COXIB.

La misura di esito principale è stata l'Hazard Ratio (HR) degli episodi di herpes zoster associati a trattamento con farmaci anti-TNF  $\alpha$ . Lo studio è stato disegnato con l'intento di rilevare una differenza clinicamente significativa (HR 2,0) tra la classe degli anti-TNF  $\alpha$  confrontata ai DMARD e, nel caso di differenti profili di rischio tra i biologici, un aumento del valore di HR di almeno 2,5 per gli anticorpi monoclonali e le proteine di fusione rispetto ai DMARD.

Complessivamente, sono stati inclusi nell'analisi 5040 pazienti. Al momento dell'inclusione nello studio, i soggetti trattati con anti-TNF- $\alpha$  differivano significativamente dai controlli per età, durata della malattia, positività al fattore reumatoide, stato funzionale, numero di pregresse insufficienze terapeutiche con DMARD, maggiore attività della malattia.

Si sono verificati 86 episodi di herpes zoster in 82 soggetti, di cui 39 casi potevano essere correlati ad infliximab/adalimumab, 23 ad etanercept e 24 ai DMARD. Quindici pazienti presentavano herpes zoster multidermatomero e 4 herpes zoster oftalmico; 18 eventi erano gravi e 12 di questi hanno causato il ricovero ospedaliero.

Rispetto al gruppo controllo, sono stati individuati tassi di incidenza grezzi di herpes zoster significativamente più elevati nei pazienti trattati con farmaci biologici, in particolar modo con anticorpi monoclonali ( $p=0.01$ ).

Tra i casi di herpes zoster multidermatomero, il tasso di incidenza grezzo per 1000 anni-persona è risultato maggiore per i pazienti in terapia con anticorpi monoclonali con valori corrispondenti a 3,8 (95% CI 1.0-9,7) per 1000 anni-persona per l'infliximab e a 3,6 (95% CI 1.7-6,9) per l'adalimumab.

I fattori di trattamento associati ad un aumento del rischio di herpes zoster sono stati l'uso dei glucocorticoidi e degli anticorpi monoclonali rispetto alla terapia convenzionale con DMARD, mentre non sono state individuate correlazioni con metotrexato, leflunomide o azatioprina. Il tasso di incidenza grezzo per 1000 anni-persona è stato di 11,1 per gli anticorpi monoclonali (7,9-15,1) e di 8,1 per l'etanercept (5,0-12,4).

Dopo aggiustamento per età, gravità dell'artrite reumatoide e uso di glucocorticoidi, è stato osservato un significativo aumento del rischio con infliximab e adalimumab (HR 1,82; 1,05-3,15), anche se inferiore alla soglia della significatività clinica di 2,5. Non sono state evidenziate associazioni significative né con etanercept (HR 1,36; 0,73-2,55) né con gli anti-TNF  $\alpha$  come classe terapeutica (HR 1,63; 0,97-2,74). L'associazione con uso di glucocorticoidi a dosi  $\geq 10$  mg è rimasta significativa, anche dopo aggiustamento per età e gravità dalla patologia.

È stato esaminato un sottogruppo di 1344 pazienti che hanno effettuato almeno un cambio di terapia. Il valore mediano della durata della terapia è stato di 15,8 mesi con anti-TNF- $\alpha$  e di 11,3 mesi con DMARD convenzionali. I pazienti che hanno effettuato lo switch hanno mostrato un rischio più elevato di herpes zoster rispetto agli altri pazienti (HR



aggiustato 2,4; 1,5-3,9).

### Commento

Gli autori dello studio riconoscono alcuni limiti dell'analisi, quali la scarsa numerosità del campione ed il periodo di follow-up troppo breve.

Sebbene i risultati dell'analisi indichino una differenza significativa nel rischio di herpes tra pazienti trattati con anticorpi monoclonali e quelli in trattamento convenzionale con farmaci DMARD, il valore ottenuto di HR pari a 1,8 non ha raggiunto la soglia di significatività clinica predefinita. L'analisi è stata basata su un numero di episodi virali molto ridotto ed il carattere osservazionale dello studio impedisce di valutare gli effetti di confondimento della malattia basale. In questo studio non è infatti possibile distinguere tra il rischio di herpes zoster dovuto all'attività infiammatoria della malattia stessa e quello dovuto all'effetto immunosoppressivo dei farmaci, inclusi i glucocorticoidi.

In conclusione, il trattamento con infliximab ed adalimumab è stato correlato in maniera significativa ad un aumento del rischio di herpes zoster rispetto alla terapia con DMARD. Non è stata individuata alcuna associazione tra herpes zoster e il trattamento con etanercept.

I pazienti con artrite reumatoide altamente attiva ed una storia di almeno 3 fallimenti con terapia tradizionale con DMARD hanno mostrato un rischio più elevato di infezione da herpes. Anche l'età avanzata e l'uso di glucocorticoidi hanno aumentato il rischio.

I risultati ottenuti evidenziano la necessità di un attento monitoraggio dei pazienti affetti da artrite reumatoide in terapia con farmaci anti-TNF-a per segni precoci e sintomi di herpes zoster, sebbene siano necessari ulteriori dati per chiarire questa associazione.

### Conflitto di interesse

Lo studio è stato supportato da finanziamenti di varie ditte farmaceutiche.

**Dottorssa Paola Cutroneo**

### Riferimenti bibliografici

Strangfeld A et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-a agents. JAMA 2009;301:737-44.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php/](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/)[/url]