Effetti avversi dei farmaci biologici

Data 20 marzo 2011
Categoria reumatologia

Una revisione Cochrane fa il punto sugli effetti avversi dei farmaci biologici.

I farmaci biologici sono utilizzati per il trattamento dell'artrite reumatoide e di molte altre condizioni. Mentre l'efficacia dei biologici è stata stabilita, vi è incertezza sugli eventi avversi di questo trattamento. Poiché possono essere comuni ai biologici gravi rischi, quali riattivazione della tubercolosi (TB), gravi infezioni e linfoma , anche se si verificano in piccoli numeri nelle varie indicazioni, gli autori di questa revisione hanno voluto combinare i risultati derivanti dai biologici utilizzati in molte condizioni per ottenere il massimo rischio stimato desiderato.
Partendo da queste premesse, con l'obiettivo di paragonare gli eventi avversi della terapia con gli anti-tumor necrosis factor (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab), con l'antagonista dell'interleukina-1 (IL) (anakinra), con l'antagonista dell'IL-6 (tocilizumab),con l'anti-CD28 (abatacept), e con l'anti-B cellulle (rituximab) in pazienti con varie condizioni tranne la immunodeficienza acquisita (HIV/AIDS), gli autori della presente revisione, hanno realizzato una network metanalisi, attraverso una ricerca su The Cochrane Library, MEDLINE, e EMBASE (dal Gennaio 2010). Sono stati considerati per l'inclusione trials controllati randomizzati (RCTs), trials clinici controllati (CCTs) e studi open-label extension (OLE) che hanno studiato uno dei nove biologici utilizzati in varie indicazioni (ad eccezione dell'HIV/AIDS) e che hanno riportato gli esiti avversi pre-specificati dagli autori. I risultati estratti dalla ricerca e l'estrazione dei dati sono stati realizzati in maniera indipendente e in doppio.

Risultati
Sono stati inclusi 163 RCTs con 50.010 partecipanti e 46 OLE con 11.954 partecipanti. La durata media dei RCTs variava da 6 a 13 mesi per gli OLE. I dati sono stati limitati alla riattivazione della tubercolosi (TB), al linfoma, e allo scompenso cardiaco congestizio. Dopo aggiustamento per dosaggio, i biologici come gruppo sono stati associati ad un tasso più elevato, statisticamente significativo, di eventi avversi (odds ratio (OR) 1.19, 95% IC da 1.09 a 1.30; number needed to treat to harm NNTH) = 30, 95% IC da 21 a 60) e di sospensione dovuta ad eventi avversi (OR 1.32, 95% IC da 1.06 a 1.64; NNTH = 37, 95% IC da 19 a 190) e ad un aumentato rischio di riattivazione tubercolare (OR 4.68, 95% IC da 1.18 a 18.60; NNTH = 681, 95% IC da 143 a 14706) rispetto ai controlli.

Il tasso di eventi avversi gravi, infezioni gravi, linfoma e scompenso cardiaco congestizio non era differente in maniera statisticamente significativa tra il trattamento con biologici e il controllo. Il trattamento con certolizumab pegol era associato ad un rischio più elevato, in maniera significativa, di gravi infezioni rispetto al trattamento controllo (OR 3.51, 95% IC da 1.59 a 7.79; NNTH = 17, 95% IC da 7 a 68). L'infliximab era associato ad un rischio significativamente più elevato di sospensione dovuta ad eventi avversi rispetto al controllo (OR 2.04, 95% IC da 1.43 a 2.91; NNTH = 12, 95% IC da 8 a 28).

Paragoni indiretti hanno rivelato che abatacept e anakinra sono associati ad un rischio significativamente più basso di eventi avversi gravi rispetto alla maggior parte degli altri biologici. Sebbene il numero complessivo sia relativamente piccolo, il certolizumab pegol è associato ad un tasso significativamente più elevato di infezioni gravi rispetto a etanercept, adalimumab, abatacept, anakinra, golimumab, infliximab, e rituximab; l'abatacept ha probabilità significativamente inferiori di infliximab e tocilizumab di essere associato a gravi infezioni. Abatacept, adalimumab, etanercept e golimumab hanno probabilità significativamente inferiori dell'infliximab di dare sospensioni dovute ad eventi avversi.

Conclusioni degli autori
Complessivamente, a breve termine i biologici sono stati associati a tassi significativamente più elevati di eventi avversi totali, di sospensione dovuta ad eventi avversi e di riattivazione della tubercolosi. Alcuni biologici hanno un'associazione statisticamente più elevata ad alcuni esiti avversi rispetto ai controlli, ma non vi è concordanza tra gli esiti, per cui è necessaria cautela nella interpretazione di questi dati.
Vi è un urgente bisogno di maggiore ricerca sulla safety a lungo termine dei biologici e sulla safety comparativa tra i vari biologici. I registri nazionali ed internazionali ed altri tipi di ampi databases rappresentano fonti rilevanti per fornire evidenza complementare sulla safety a breve e a lungo termine dei biologici.

I nove biologici studiati sono: abatacept (Orencia®), adalimumab (Humira®), anakinra (Kineret®), certolizumab pegol (Cimzia®), etanercept (Enbrel®), golimumab (Simponi®), infliximab (Remicade®), rituximab (Rituxan or Mabthera®) and tocilizumab (Actmera®).

La revisione ha mostrato che le persone che utilizzano questi biologici nel breve termine:

- sperimenteranno probabilmente più effetti collaterali ed avranno più sospensioni di terapia dovute ad eventi avversi delle persone che assumono placebo

- possono avere tubercolosi più delle persone che assumono placebo

- probabilmente non sperimenteranno più effetti collaterali gravi, né infezioni gravi, cancro o scompenso cardiaco congestizio delle persone che assumono placebo

Non si hanno precise informazioni circa altri possibili effetti collaterali e complicazioni, compresi effetti collaterali rari o a lungo termine

[b]Le migliori stime di cosa accade a persone che assumono biologici nel breve termine:[/b]

[b]Effetti collaterali gravi[/b]
Tra persone che assumono abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, o tocilizumab vi è probabilmente una piccola differenza o non vi è nessuna differenza di effetti collaterali rispetto a persone che assumono placebo.

[b]Gravi infezioni[/b]
Tra persone che assumono abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab, o tocilizumab vi è probabilmente una piccola differenza o non vi è nessuna differenza di effetti collaterali rispetto a persone che assumono placebo.
Tra persone che assumono certolizumab pegol, 86 persone su 1000 sperimentano infezioni gravi rispeto a 26 persone su 1000 che assumono placebo (6% danno assoluto).

[b]Tutti gli effetti collaterali riportati[/b]
Tra persone che assumono abatacept, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, rituximab, o tocilizumab vi è probabilmente una piccola differenz o non vi è nessuna differenza di effetti collaterali rispetto a persone che assumono placebo.
Tra persone che hanno assunto adalimumab, 760 persone su 1000 hanno sperimentato un effetto collaterale rispetto a 724 persone su 1000 che hanno assunto placebo (4% danno assoluto).
Tra persone che hanno assunto infliximab, 775 persone hanno sperimentato un effetto collaterale rispetto a 724 persone su 1000 che hanno assunto placebo (5% danno assoluto).

[b]Drop-out dallo studio per effetti collaterali[/b]
Tra persone che hanno assunto abatacept, adalimumab, anakinra, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, rituximab, o tocilizumab vi è probabilmente una piccola differenza o non vi è nessuna differenza delle uscite dallo studio dovute ad effetti collaterali rispetto a persone che hanno assunto placebo.
Tra persone che hanno assunto infliximab, 181 persone su 1000 sono uscite dallo studio rispetto a 98 persone su 1000 che hanno assunto placebo
(8% danno assoluto)

[b]Scompenso cardiaco congestizio[/b]
Vi può essere una piccola differenza o nessuna differenza nel numero di persone che hanno sperimentato scompenso cardiaco assumendo un biologico rispetto a persone che assumevano placebo. Tuttavia, non vi erano molti casi di scompenso cardiaco, per cui la affidabilità di questo risultato è bassa.

[b]Cancro[/b]
Durante il breve periodo di questi trials, vi può essere una piccola differenza o nessuna differenza nel numero di persone che hanno sperimentato cancro mentre assumevano un biologico rispetto a persone che assumevano placebo. Tuttavia, non vi erano molti casi di cancro, per cui la affidabilità di questo risultato è bassa.

[b]Tubercolosi[/b]
Tra persone che hanno assunto un biologico, 20 su 10.000 hanno avuto tubercolosi rispetto a 4 persone su 10.000 che hanno assunto placebo (0.16% danno assoluto). Tuttavia, non vi aerano molti casi di tubercolosi, per cui la affidabilità di questo risultato è bassa.

Fonte:

Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Jasvinder A Singh, Editorial group: Cochrane Musculoskeletal Group.
Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.

Commento di Patrizia Iaccarino

Anche se, complessivamente, in questa revisione Cochrane, i biologici, valutati a breve termine, sono stati associati a tassi significativamente più elevati di eventi avversi totali, di sospensione dovuta ad eventi avversi e di riattivazione della tubercolosi, i dati complessivi sembrano, comunque, rassicuranti per le piccole differenze rilevate. Permane, comunque, la necessità di studi ad hoc sulla safety a lungo termine e sulle differenze esistenti tra i vari tipi di biologici, rispetto alla safety.
Importante per il medico di medicina generale la costante attenzione, nella gestione del paziente in terapia con biologici, agli eventi avversi noti e prevedibili, ma anche a quelli possibili, non noti. Sempre auspicabile, una sana collaborazione con gli specialisti di riferimento.

Riferimenti

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4493
http://www.pillole.org/public/aspnuke/download.asp?dl=318
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4372
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3734
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4451