
L'USO DI bDMARD IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE È ASSOCIATO CON UN AUMENTATO RISCHIO INFETTIVO? UNO STUDIO SUI FLUSSI AMMINISTRATIVI PIEMONTESI

Lorenza Scotti, Mattia Bellan, Pier Paolo Sainaghi, Francesco Barone-Adesi, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

DOMANDA

L'utilizzo di diversi tipi di bDMARD in pazienti affetti da artrite reumatoide si associa ad un aumentato rischio di insorgenza di infezioni gravi? Qual è, in termini assoluti, il rischio infettivo durante la terapia con questo tipo di farmaci?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I farmaci antireumatici biologici che modificano l'andamento della malattia (Biological disease modifying anti-rheumatic drugs-bDMARD) sono una classe di farmaci che vengono largamente utilizzati per il trattamento dell'artrite reumatoide. Le raccomandazioni più recenti suggeriscono l'uso di questi farmaci nei pazienti che non raggiungono gli obiettivi clinici prefissati tramite la terapia tradizionale (classical synthetic DMARD) [1-2]. Poiché il tasso di non rispondenza alla terapia tradizionale nel corso del trattamento dell'AR è superiore al 40%, i bDMARD vengono prescritti ad un numero sempre maggiore di pazienti [3]. Diversi studi suggeriscono che l'uso di bDMARD sia associato ad un aumentato rischio infettivo, ma non è ancora chiaro se tale rischio sia diverso tra i diversi farmaci appartenenti a questa classe [4-5].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

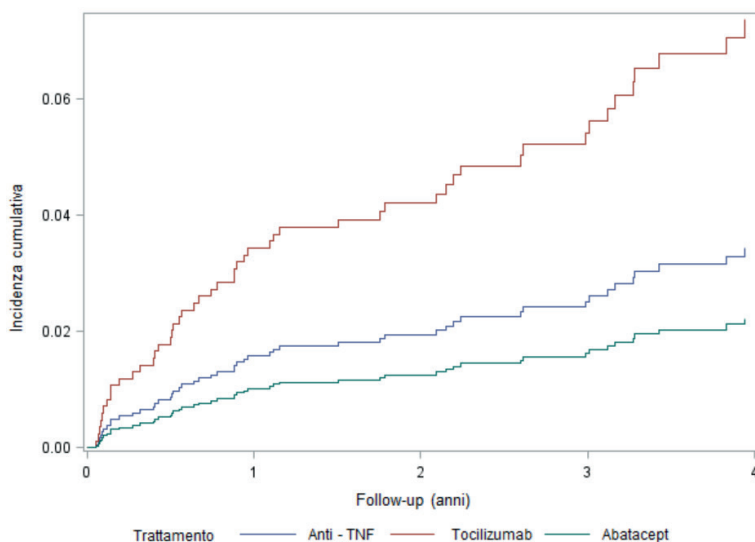
Abbiamo condotto uno studio di coorte retrospettivo, basato sull'utilizzo dei flussi di dati amministrativi della Regione Piemonte. La popolazione studiata consisteva in tutte le persone residenti nella regione affette da artrite reumatoide e che avevano ricevuto almeno una prescrizione di un bDMARD tra il 1/1/2013 e il 31/12/2017. I pazienti con artrite reumatoide sono stati individuati utilizzando l'algoritmo sviluppato da Carrara e Colleghi [6]. Abbiamo utilizzato un intervallo di look-back di un anno per selezionare solo i nuovi utilizzatori di bDMARD, che sono stati poi suddivisi in tre gruppi, a seconda del farmaco utilizzato: Inibitori del TNF (etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab), tocilizumab e abatacept. La data della prima prescrizione a bDMARD ha rappresentato la data di ingresso nella coorte

(data indice). La coorte così individuate è stata seguita fino alla prima ospedalizzazione per patologia infettiva, morte o fine del follow-up (31/12/2018). Le ospedalizzazioni prese in considerazione sono state quelle con una diagnosi di dimissione principale o secondaria per una delle seguenti patologie infettive: meningite/encefalite (ICD-9: 003.21, 036.0, 047.X, 049.X, 053.0, 054.72, 072.1, 091.81, 094.2, 098.82, 100.81, 320.X, 036.1, 054.3, 056.01, 058.21, 058.29, 062.X, 063.X, 064.X, 066.41, 072.2, 094.81, 130.0, 323.X), cellulite/infezione dei tessuti molli (ICD-9: 035, 040.0, 569.61, 681.X, 682.X, 728.86, 785.4), polmonite (ICD-9: 003.22, 480.X, 481, 482.X, 483.X, 484.X, 485.X, 486.X, 487.0), pielonefrite (590.X), artrite settica/osteomielite (ICD-9: 003.23, 056.71, 098.5X, 711.0, 711.00–711.07, 711.09, 711.9X, 003.24, 376.03, 526.4, 730.0X, 730.1X, 730.2X), endocardite (ICD-9: 036.42, 074.22, 093.2X, 098.84, 421.X, 422.92) e batteriemia/sepsi (ICD-9: 038.X, 790.7, 995.91, 995.92).

L'Hazard ratio negli utilizzatori dei diversi tipi di bDMARD, con relativo intervallo di confidenza al 95% [IC95%], è stato stimato tramite modelli di Fine & Gray per rischi competitivi, aggiustando le stime per età, genere, indice di comorbidità di Charlson e uso di corticosteroidi. I modelli di Fine & Gray sono stati anche utilizzati per calcolare il rischio assoluto di ricovero per patologie infettive tra gli utilizzatori di bDMARD sotto forma di curve di incidenza cumulativa.

Figura 1

Incidenza cumulativa di infezione grave in utilizzatori di diversi tipi di bDMARD



Durante il periodo in studio, sono stati identificati 1780 pazienti con artrite reumatoide che hanno iniziato il trattamento con bDMARD. Tra di essi sono stati osservati 50 ricoveri per malattie infettive nel corso del follow up, corrispondenti ad un tasso grezzo di incidenza di 1,4 per 100 anni-persona. Gli utilizzatori di tocilizumab avevano un rischio infettivo superiore a quello degli utilizzatori di inibitori del TNF e abatacept, con un'incidenza cumulativa a 4 anni nei tre gruppi di 7,37%, 3,44% and 2,22% (**Figura 1**).

Questi risultati sono stati confermati nei modelli di regressione multipla, che mostrano come il rischio infettivo negli utilizzatori di tocilizumab sia 2.5 volte superiore a quello riscontrato tra gli utilizzatori di inibitori del TNF, mentre non emergono differenze apprezzabili tra questi ultimi e i pazienti in trattamento con abatacept (**Tabella 1**).

Tabella 1
Rischio infettivo in utilizzatori di diversi tipi di bDMARD

	Stime grezze	Stime aggiustate
	HR (IC95%)	HR (IC95%)
bDMARD		
<i>Inibitori TNF</i>	1 (ref.)	1 (ref.)
<i>Abatacept</i>	0,731 (0,307-1,743)	0,584 (0,234-1,457)
<i>Tocilizumab</i>	2,336 (1,207-4,521)	2,510 (1,279-4,926)
Età		1,024 (1,001-1,048)
Sesso femminile		0,862 (0,449-1,655)
Uso di corticosteroidi		3,516 (1,806-6,847)
Indice di comorbidità di Charlson		1,801 (1,409-2,303)

RISPOSTA ALLA DOMANDA

I nostri risultati confermano ed espandono le precedenti evidenze disponibili sul tema, corroborando l'ipotesi di un aumentato rischio infettivo tra gli utilizzatori di bDMARD. Tale rischio sembra essere più accentuato tra gli utilizzatori di tocilizumab rispetto agli altri tipi di bDMARD. In termini assoluti, la probabilità che si verifichi un fenomeno infettivo grave in utilizzatori di tocilizumab non è bassa, attestandosi, di fatto, a valori poco inferiori all'8% durante i primi quattro anni di terapia. La possibilità di insorgenza di tale complicazione va tenuta in considerazione dal medico prescrittore all'inizio della terapia, valutando in maniera opportuna rischi e benefici, anche alla luce di precedenti patologie del paziente. Per valutare se l'associazione osservata è più marcata in particolari sottogruppi di pazienti saranno utili studi epidemiologici di più grandi dimensioni.

Riferimenti bibliografici

1. Blaess J, Walther J, Petidmange A, Gottenberg JE, Sibilia J, Arnaud L, Felten R. Immunosuppressive agents for rheumatoid arthritis: a systematic review of clinical trials and their current development stage. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020 Dec 16;12:1759720X20959971.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgerit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Koloumas M, Li Z, Mariette X, Müller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poór G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruyssen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699.
3. Sergeant JC, Hyrich KL, Anderson J, Kopec-Harding K, Hope HF, Symmons DPM; RAMS Co-Investigators, Barton A, Verstappen SMM. Prediction of primary non-response to methotrexate therapy using demographic, clinical and psychosocial variables: results from the UK Rheumatoid Arthritis Medication Study (RAMS). *Arthritis Res Ther.* 2018 Jul 13;20(1):147.
4. Jani M, Barton A, Hyrich K. Prediction of infection risk in rheumatoid arthritis patients treated with biologics: are we any closer to risk stratification? *Curr Opin Rheumatol.* 2019 May;31(3):285-292.
5. Quartuccio L, Zabotti A, Del Zotto S, Zanier L, De Vita S, Valent F. Risk of serious infection among patients receiving biologics for chronic inflammatory diseases: Usefulness of administrative data. *J Adv Res.* 2018 Sep 19;15:87-93.
6. Carrara G, Scirè CA, Zambon A, Cimmino MA, Cerra C, Caprioli M, Cagnotto G, Nicotra F, Arfè A, Migliazza S, Corrao G, Minisola G, Montecucco C. A validation study of a new classification algorithm to identify rheumatoid arthritis using administrative health databases: case-control and cohort diagnostic accuracy studies. Results from the RECOrd linkage On Rheumatic Diseases study of the Italian Society for Rheumatology. *BMJ Open.* 2015 Jan 28;5(1):e006029.