

INFETTIVOLOGIA E MALATTIE REUMATICHE



Proposta di screening infettivologico al baseline

dr Giuseppe Paolazzi, dr Alvise Berti



UOC Reumatologia, Ospedale Santa Chiara – Trento

Torino, 7-8 ottobre 2016

Screening

- **Tubercolosi:** sospetto di attiva TB, sospetto di latente (anamnesi)
- **Altre infezioni:** HBV, HCV, herpes zoster varicella, rischio di infezioni batteriche (intracellulari)
- **Indagini:** visita, Rx torace, test di laboratorio (TB,HB, HCV, HIV, HVZ,altri)

Profilassi

- **Vaccinazioni:** HPV, VZV, pneumococco, HBV, influenza, norme per vaccini vivi
- **Altre profilassi:** TB, HBs Ag pos

Informazioni paziente

- **Rischio** infettivo in malattie reumatiche e farmaci
- **Rischio** TB con anti TNF alpha
- **Rischio** linfoma con biologici ed immunosoppressori
- **Screening** per cancro cervicale
- **Immunizzazione** HPV
- **Norme** per HZV (riconoscimento infezione e trattamento)

Livello di evidenza raccomandazioni

Testimonials	Level of evidence/ Recommendations
Tuberculosis <ul style="list-style-type: none"> There is a markedly increased risk of TB infection reactivation during anti-TNF-alpha treatment, and patients with LTBI should be given preventive treatment before starting anti-TNF-alpha therapy. IGRA tests are more sensitive than tuberculin skin tests and are therefore recommended. Treatment with prednisone and other immunosuppressive drugs can lead to inconclusive and possibly false negative IGRA test (and Mantoux test) results. When negative or inconclusive results occur, other risk factors should be assessed. An IGRA test (or tuberculin skin test) is recommended before starting treatment with immunosuppressive agents. 	II-III / B II-III / C II-III / C IV / C
Human papilloma virus (HPV) <ul style="list-style-type: none"> Women should be screened for cervical cancer according to the guidelines of the National Board of Health of Denmark. HPV vaccination is recommended for women according to the guidelines of the National Board of Health of Denmark. 	IV / C IV / C
Hepatitis B and C <ul style="list-style-type: none"> All patients should be tested for hepatitis B with HBsAg, anti-HBs and anti-HBc before beginning treatment. If HBsAg- or anti-HBc positive, further investigations should be undertaken, including HBV-DNA and HBeAg. HBV vaccination may be considered in seronegative patients and is recommended in patients at risk. HBsAg-positive patients should receive prophylactic antiviral therapy with nucleoside analogues at the start of anti-TNF-alpha therapy. HBV reactivation can occur in HBsAg-negative and anti-HBc-positive patients, but routine prophylaxis is not recommended. However, control of HBV-DNA every half-year and attention to liver enzyme increases are recommended. Patients should not be tested for hepatitis C. 	IV / C IIb / C IV / C IV / C IV / C
Varicella zoster virus (VZV) - herpes simplex virus (HSV) - cytomegalovirus (CMV) Epstein Barr virus (EBV) - human immunodeficiency virus (HIV) - influenza virus <ul style="list-style-type: none"> Testing for latent or subclinical cytomegalovirus (CMV) infection before starting anti-TNF-alpha therapy is not indicated. Testing for latent herpes simplex infection (HSV) before anti-TNF-alpha therapy is not indicated. Testing for latent or subclinical Epstein Barr virus (EBV) before anti-TNF-alpha therapy is not indicated. If the patient has not had a varicella/herpes zoster virus infection or has been vaccinated against chicken pox, then measurement of VZV antibodies and VZV vaccination prior to anti-TNF-alpha therapy may be indicated. Patients should be questioned about their risk factors for HIV infection. Testing for HIV infection may be considered before treatment with anti-TNF-alpha. Annual vaccination against seasonal influenza is recommended in accordance with the guidelines of the National Board of Health of Denmark. 	II / B II / B IIa / B IV / B IV / C II / B
Other infections <ul style="list-style-type: none"> Vaccination with 23-valent pneumococcal vaccine is recommended prior to treatment with anti-TNF-alpha and every 3-5 years thereafter. Faecal investigation for pathogenic bacteria is recommended in IBD patients before initiating anti-TNF-alpha treatment. <ul style="list-style-type: none"> Including Clostridium difficile Including testing for cytotoxins A + B There is no indication for screening for other bacterial or parasitic infections mentioned in the text or for fungal infections prior to anti-TNF-alpha treatment. 	IV / C IV / C II / B II / B IV / C
Cancer <ul style="list-style-type: none"> Before anti-TNF-alpha treatment, questions about previous malignancies are mandatory, in cases of malignancy within 5 years, biological treatment (including combination therapy with another immunosuppressive therapy) should be carefully considered and possibly discussed with an oncologist. Patients should be carefully informed about the increased relative risk of lymphoma in combination therapies involving biologicals with other immunosuppressive agents (particularly thiopurines). 	IV / C I-II / A
Heart failure <ul style="list-style-type: none"> In moderate to severe heart failure (ejection fraction \leq 0.35), anti-TNF-alpha treatment should not be initiated. 	I / A

Type of evidence	Evidence level	Recommendation
Randomised, controlled clinical trials (therapeutic or diagnostic) and meta-analyses of randomised, controlled clinical trials or systematic reviews	I	A
Prospective and controlled but non-randomised investigations (cohort studies); diagnostic testing evaluated by direct methods	II	B
Studies that are controlled but not prospective (case-control studies); diagnostic testing evaluated by indirect methods	III	
Descriptive studies, expert opinions and narrative reviews	IV	C

TB: II-III/B-C /IV/C

HPV: IV/ C

Epatite B e C: IV/ C

VZV e Cytomegalo: EBV: II/B, IIa/B,IV/ B-C

Altre infezioni: IV/ C, II/B

Checklist per screening, profilassi ed informazioni per paziente

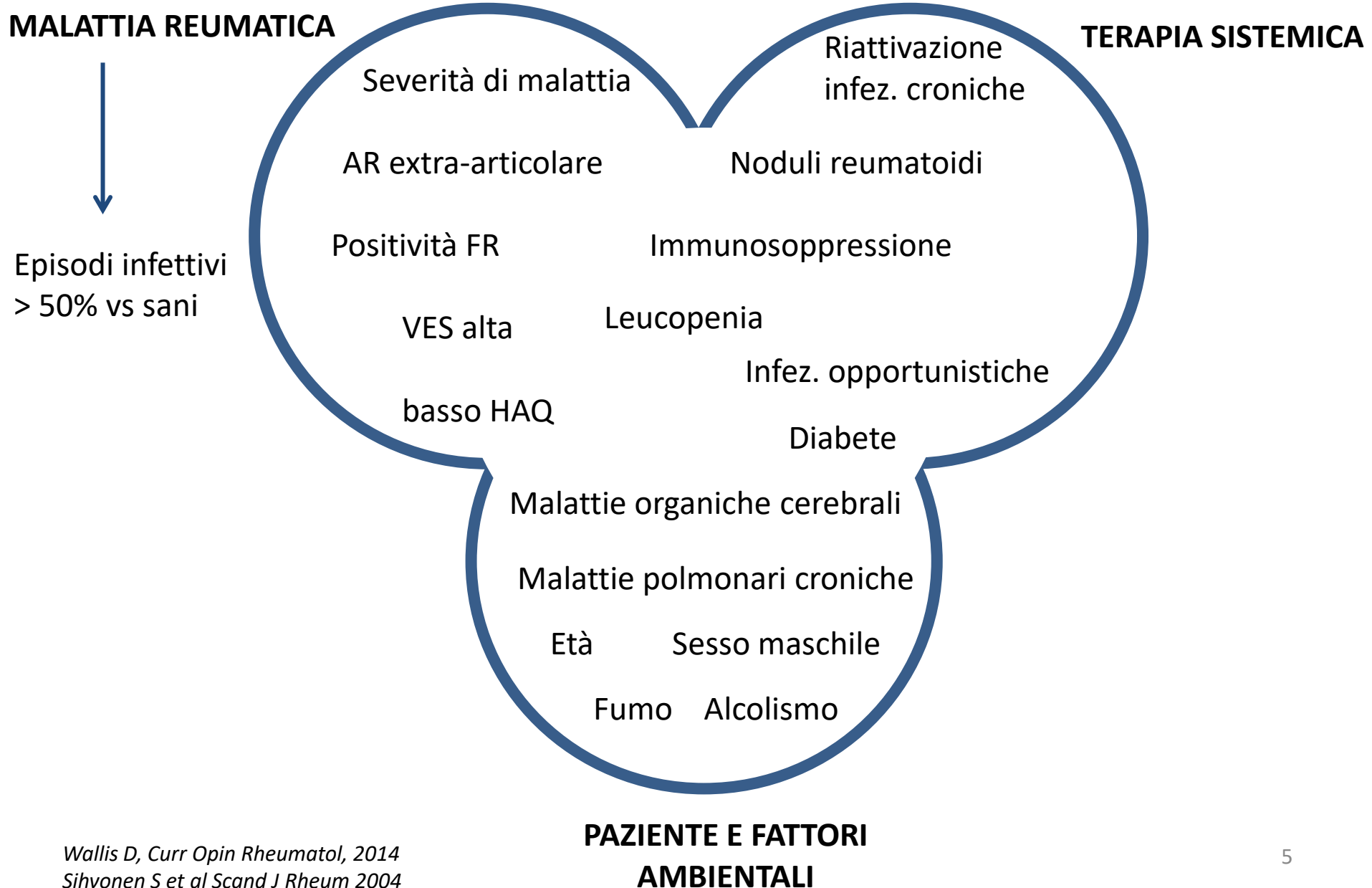
Checklist for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment

Name of drug: _____	Indications:		
Prescribing physician: _____	<input type="checkbox"/> Crohn's disease with fistula(s) <input type="checkbox"/> Crohn's disease without fistula <input type="checkbox"/> Crohn's disease and extraintestinal manifestations <input type="checkbox"/> Ulcerative colitis <input type="checkbox"/> Other		
Screening performed by: _____			

The patient is informed of the treatment and the associated risks	yes	no	
Patient information leaflet distributed	yes	no	
Treatment card distributed	yes	no	
Signs of infection	yes	no	
<i>Tuberculosis (TB)</i>			
IGRA-test (or TST, eventually) performed	yes	no	
Chest X-ray performed	yes	no	
Risk of active or latent TB	yes	no	
<i>Human papilloma virus (HPV)</i>			
Pap smear recommended	yes	no	not relevant
HPV vaccination recommended	yes	no	not relevant
<i>Hepatitis B</i>			
HBsAg, anti-HBc and anti-HBs investigated	yes	no	
HBV vaccination recommended	yes	no	not relevant
<i>Varicella-Zoster virus (VZV)</i>			
Former varicella-herpes zoster infection	yes	no	
VZV vaccination recommended	yes	no	not relevant
<i>Human immunodeficiency virus (HIV)</i>			
HIV risk behaviour	yes	no	
HIV test performed	yes	no	not relevant
<i>Faeces for cultivation (for differential diagnostic reasons)</i>			
Pathogenic intestinal bacteria	yes	no	
Clostridium difficile toxins A + B	yes	no	
<i>Vaccinations (other)</i>			
23-valent pneumococcal vaccine recommended	yes	no	
Re-vaccination every 3 rd - 5 th year recommended	yes	no	not relevant
Yearly influenza vaccination recommended	yes	no	
Vaccinated with a live vaccine in the last 3 months	yes	no	
	If yes, what and when: _____		
Malignant disease within 5 years	yes	no	
Signs of heart failure	yes	no	
Previously allergic reaction to anti-TNF-alpha therapy	yes	no	

Example checklist for use before initiating anti-TNF-alpha therapy (in this case for patients with chronic inflammatory bowel disease)

Rischio infettivo in AR



MALATTIA REUMATICA e FR PAZIENTE/AMBIENTALI

- Età (HR 1.3 per ogni 10 anni)
- Diabete (HR 2)
- IMA (HR 2.1)
- Fumo (HR 1.3)
- Malattie croniche polmonari - BPCO/asma (HR 3.8)
- Durata malattia (HR 1.1 per ogni 10 anni)
- HAQ (HR 2 per incremento di 1 punto)
- Manifestazioni extra-articolari
- Leucopenia
- Malattie renali
- Ulcere da decubito

TERAPIA SISTEMICA: DMARDs, CYC e steroidi

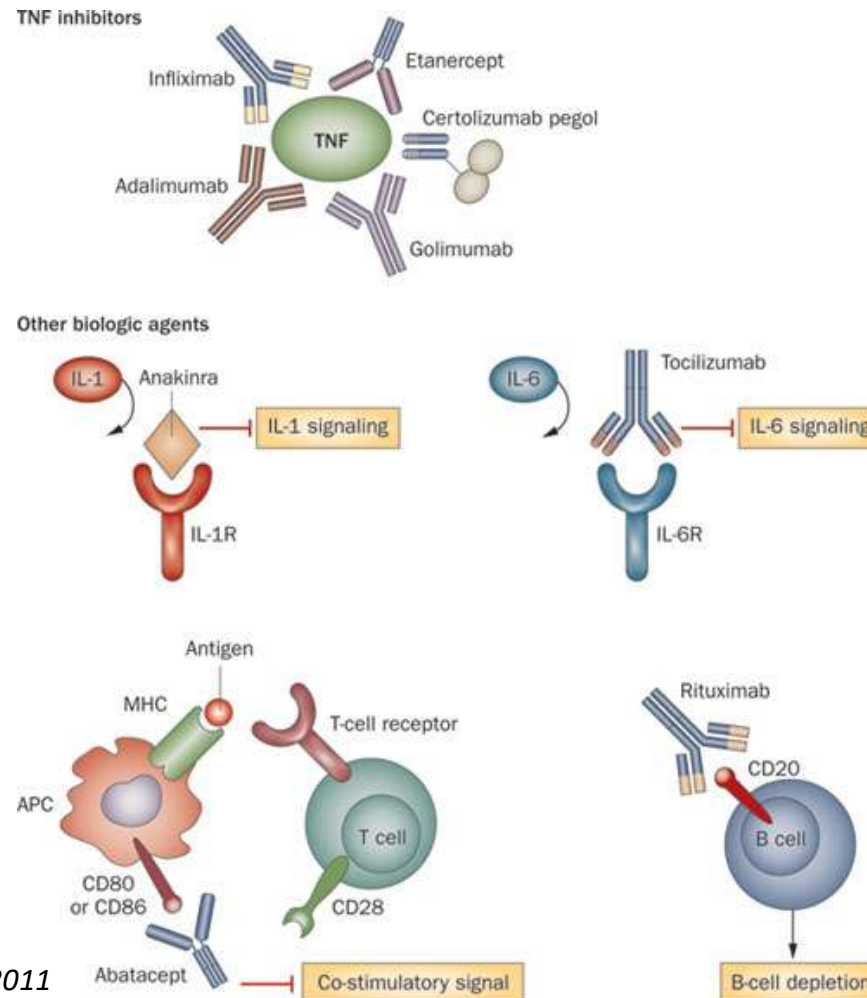
- **cs-DMARDs lieve aumento rischio infettivo**
 - Soprattutto polmonite: LFN con HR 1.2, MTX HR 1.2
- **Ciclofosfamide > rischio di infezioni severe.**
- **Steroidi con aumento del rischio (HR > di 2 volte)**
 - > rischio di ospedalizzazione per infezioni batteriche
 - HR aumentato in relazione a dosaggio, specie se > di 5 mg
 - Steroidi ev con HR di 2.6
- **Il rischio aumenta con il numero di terapie immunosoppressive eseguite**
 - HR 1.1 per ogni terapia eseguita

TERAPIA SISTEMICA: TNFi e bDMARDs

- Registri e studi osservazionali con risultati discordanti
- Studi retrospettivi:
 - > frequenza di infezioni severe **dopo anti-TNFalpha (10.5/100** anno-paziente contro 3.4/100 anno paziente),
 - > **ospedalizzazioni per infezioni batteriche specie** (> di 4.2 volte) nei primi 6 mesi
- Metanalisi e studi retrospettivi di coorte con dimostrazione di **aumentato rischio** (da 2 a 4 volte) di serie infezioni specie nei primi 6 mesi di trattamento (da 1 a 2.9 casi addizionali ogni 100 pazienti)
- Metanalisi **senza dimostrazione** di aumento di infezioni gravi se non per dosaggi > di quelli raccomandati

Biological DMARDs

- Diverso meccanismo d'azione → diverso rischio infettivo



Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis

Table 1 Serious infections in patients on biologics (observational studies)

Study ID	Registry	Intervention	Control	aHR (Intervention vs comparator/control)	Risk of bias
Serious infections					
Galloway (2011) <i>Rheumatology</i> (a) ¹¹	BSRBR	3 TNFi	csDMARDs	1.2 (1.1, 1.5)	Low
Greenberg (2010) <i>ARD</i> ¹²	CORRONA	3 TNFi+MTX	MTX	1.1 (1.0, 1.3)	Low
Grijalva (2011) <i>JAMA</i> ¹³	Claim database	3 TNFi	csDMARDs	1.1 (0.9, 1.2)	Moderate
Grijalva (2010) <i>Rheumatology</i> ¹⁴	Claim database	3 TNFi	MTX	1.3 (0.8, 2.2)	Moderate
Komano (2011) <i>J Rheum</i> ¹⁵	REAL	ETA/IFX	csDMARDs	RR 2.4 (1.1, 5.1)	Moderate
Sakai (2012) <i>AC&R</i> ¹⁶	REAL	ETA/IFX	csDMARDs	RR 2.0 (1.3, 3.2)	Moderate
Strangfeld (2011) <i>ARD</i> ¹⁷	RABBIT	3 TNFi	csDMARDs	1.8 (1.2, 2.7)	Low
Lane (2011) <i>Medicine (Baltimore)</i> ¹⁸	Claim database	3 TNFi	csDMARDs	1.2 (1.0, 1.5) vs HCQ, SSZ, gold	Moderate
Galloway (2011) <i>Rheumatology</i> (b) ¹⁹	BSRBR	Anakinra	csDMARDs	1.6 (0.9, 2.7)	Low
Herpes zoster					
Galloway (2013) <i>ARD</i> ²⁰	BSRBR	3 TNFi	csDMARDs	1.7 (1.1, 2.7); adjusted for drop-outs 1.5 (1.0, 2.4)	Low
McDonald (2009) <i>Clin Inf Diseases</i> ²¹	Claim Database	3 TNFi	csDMARDs	1.4 (1.1, 1.8)	Moderate
Strangfeld (2009) <i>JAMA</i> ²²	RABBIT	3 TNFi	csDMARDs	1.6 (1.0, 2.7)	Low
Garcia-Doval (2010) <i>ARD</i> ²³	BIOBADASER	TNFi (37)	General population	10 (3, 26)	Low
Winthrop (2013) <i>JAMA</i> ²⁴	Claim Database	3 TNFi	csDMARDs	1.0 (0.8, 1.3)	Moderate
Tuberculosis					
Dixon (2010) <i>ARD</i> (a) ²⁵	BSRBR	3 TNFi	csDMARDs	NA	Low
Tam (2010) <i>Clin Exp Rheumatol</i> ²⁶	Hong Kong Cohort	3 TNFi	General population csDMARDs	34.9 (8.9, 137.2) 12.5 (3.5, 44.7)	Moderate
Tubach (2009) <i>A&R</i> ²⁷	RATIO	3 TNFi	General population	12.4 (9.1, 16.9)	Low
Winthrop <i>ARD</i> ²⁸	Claim database	3 TNFi	General population	NA	Moderate

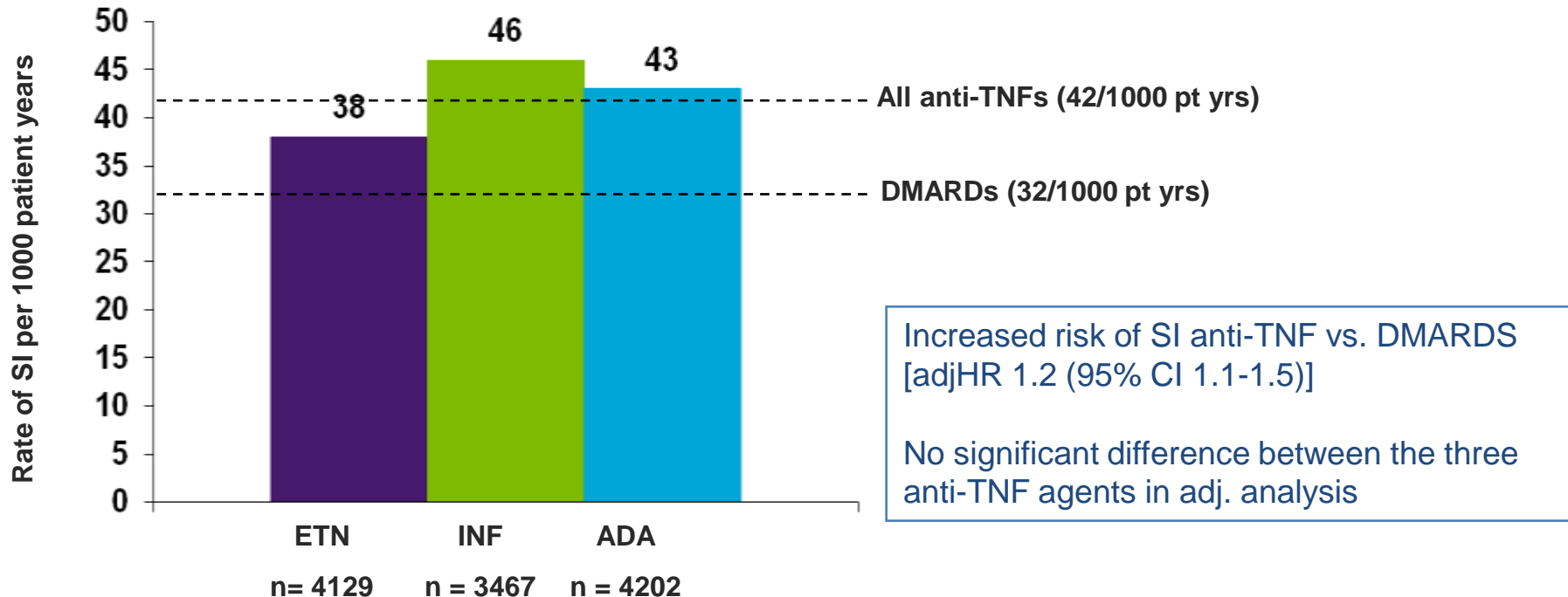
More details are found in online supplementary tables S1–S20.

aHR, adjusted HR; BIOBADASER, Spanish Biologics Register; BSRBR, British Society of Rheumatology Biologics Register; CORRONA, Consortium of Rheumatology Researchers of North America; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; ETA, etanercept; HCQ, hydroxychloroquine; IFX, infliximab; MTX, methotrexate; NA, not available (not mentioned in the original article); RABBIT, Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy (RABBIT (in German)); RATIO, French Biologics Register; REAL, Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety; SSZ, sulfasalazine; TNFi, tumour necrosis factor α inhibitor.

Pz in TNFi:

- Maggior rischio di **infezioni severe**
- Maggior rischio di **TB**
- Possibile incremento del rischio di **VZV**

Registro BSRBR: Infezioni severe



- Risk of serious infection **anti-TNF** vs. DMARDs **highest in the first 6 months**
- The crude rate of infection increased markedly **with increasing age** in both cohorts
- The duration of hospital stay did not differ between anti-TNF and DMARD treated patients (6 vs. 7 days)
- Much lower 30-day mortality rate among patients in the anti-TNF cohort (7% vs. 16%, $P<0.001$)

Galloway JB, et al. *Rheumatology* 2011;50:124-131.

Rischio di infezioni severe: Registro DREAM

Table 2 Results of the Cox proportional hazard model

	β	HR	95% CI	p Value
Unadjusted model				
Etanercept	Reference			
Adalimumab	0.46	1.59	1.00 to 2.52	0.049
Infliximab	0.90	2.47	1.58 to 3.86	0.000
Adjusted model				
Etanercept	Reference			
Adalimumab	0.61	1.83	1.49 to 2.26	<0.001
Infliximab	0.71	2.04	1.62 to 2.58	<0.001
Age	0.04	1.04	1.02 to 1.04	<0.001
DAS28, time-dependent	0.19	1.21	1.13 to 1.29	<0.001
Year of starting anti-TNF therapy	-0.11	0.99	0.95 to 1.03	0.56
Comorbidities	0.55	1.73	1.40 to 2.13	<0.001

Age, year of starting anti-TNF therapy and comorbidities acted as confounders and were measured at baseline.

DAS28, Disease Activity Score of 28 joints, measured over time (time-dependent);

TNF, tumour necrosis factor.

- adalimumab 3.86/100pz/anno
- infliximab and 1.66 /100pz/anno
- etanercept 2.23/100pz/anno



Aggiustamento per variabili
confondenti (età, anno di inizio
TNFi, DAS28, comorbidità)



Both the unadjusted and adjusted model showed a **higher risk for adalimumab and infliximab than for etanercept** while the risks of infliximab and adalimumab were similar.

TNFi e infezioni

- **TBC** (specie monoclonali, primi 6 mesi, riattivazione di infezione latente, maggiore extrapolmonare).
- **Rischio aumentato di infezioni granulomatoze** e da germi intracellulari, non solo TBC, (legionella, listeria, salmonella, altri).
- Aumentato rischio di specie di **polmoniti ed infezioni della pelle e dei tessuti molli, > rischio Herpes Zoster.**
- Aumentato rischio di **infezioni nel sito di intervento** nei pazienti che continuavano anti TNF alfa.

**blocco TNF α porta ad inibizione della risposta
immunitaria cellulare
“imbalance Th1/Th2”**

TNFi e infezioni fungine

- > parte da **infliximab** (80%), poi etanercept (16%) e da adalimumab (4%).
- > nei primi due-tre mesi per infliximab e nei primi 5 mesi per etanercept.
- **Sede più comune: polmone.**
- > di 3.25 di infezioni fungine invasive con **infliximab** rispetto ad etanercept con mortalità elevata (20%) se non diagnosticate.

Funghi : istoplasmosi, aspergillosi, coccidioidomicosi, blastomicosi (nelle aree endemiche).

bDMARDs e TB

Rischio di riattivazione TB latente

- Necessità di **screening** per TNFi, Abatacept, Tocilizumab
 - Storia clinica
 - Esame obiettivo
 - Rx torace
 - Mantoux/quantiferon
- bDMARDs iniziato 1-2 mesi dopo da inizio profilassi

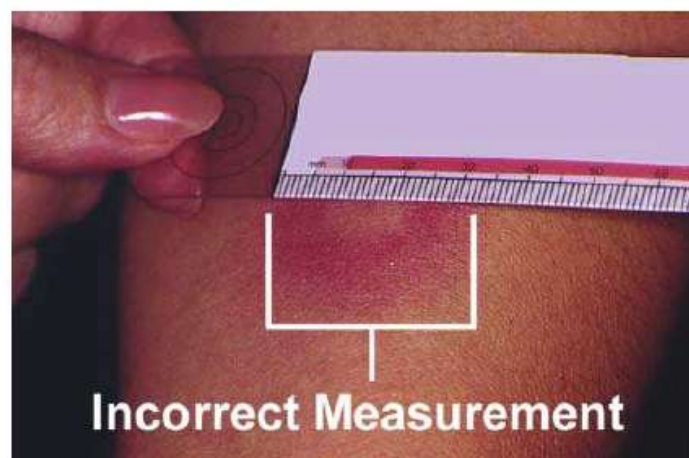
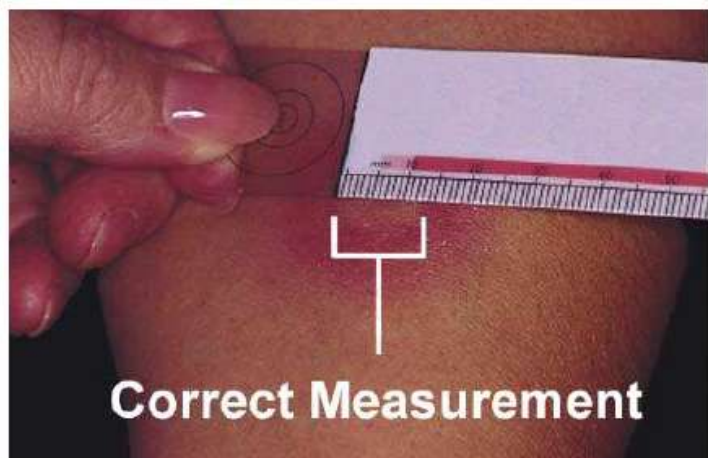
Screening e chemioprophylassi prima della terapia riducono ma non annullano il rischio di TB.

Quantiferon VS Mantoux

	IFN- γ	Mantoux
Sensibilità	89.0% (105/118)	65.7% (50/76; 5 mm)
Specificità	98.2% (213/217)	35.4% (73/113; 10 mm)

SCREENING ANTI-TBC

intradermoreazione



si misura solo l'area di infiltrato o di flittene, non l'eritema

da considerare positiva se $\varnothing \geq 5$ mm

(pz immunocompromessi ! possibilità di falsi negativi !)

Punti di forza della Mantoux

- Utile per predire la TBC attiva
- Il trattamento ab dei soggetti Mantoux-positivi riduce drasticamente il rischio di passaggio alla tubercolosi attiva
- Basso costo
- Non richiede l'intervento del laboratorio

Limiti della Mantoux

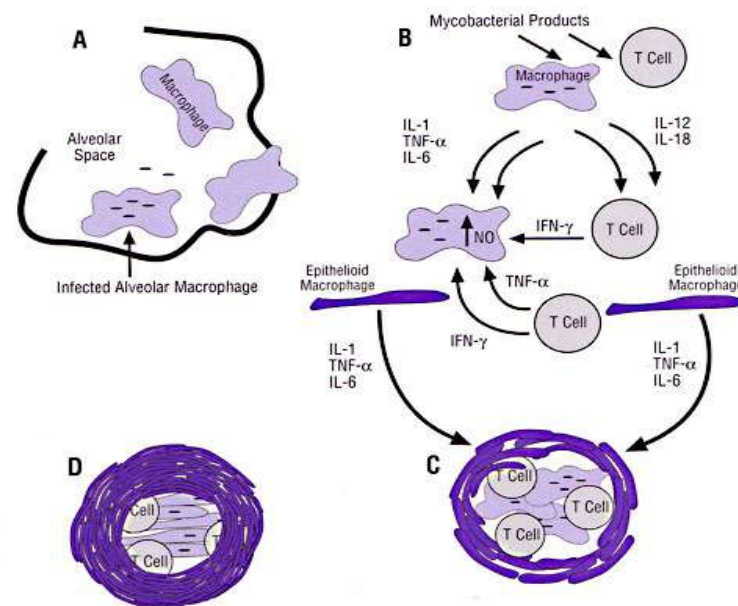
- Falsi positivi
 - 5-60% dei vaccinati
 - Tempo trascorso dalla vaccinazione
 - Numero di vaccinazioni
 - Età al momento della vaccinazione
 - Esposizione a micobatteri non tubercolari (NTM)
 - Effetto *booster* (*richiamo*)
 - Anergia (soggetti immunodepressi, malnutriti, con tubercolosi avanzata)
- Falsi negativi
 - Errori di inoculo
 - Errori di lettura (soggettività, inaccuratezza della misurazione)
- Problemi di ordine pratico
 - Mancata lettura nel 30% dei casi

Quantiferon

- QuantiFERON-TB è basato sulla **determinazione di IFN-gamma secreto da T cellule periferiche** dopo incubazione con antigeni di *Mycobacterium tuberculosis* ESAT-6, CFP-10.
- Non dati se risposta diversa negli immunodepressi rispetto a skin test
- **Maggiore sensibilità** per diagnosi di TB o LTBI
- Insieme di Ag non presenti in BCG
 - Non falsi positivi per pz con pregresso K vescica sottoposti a immunoterapia
 - Può discriminare anche la risposta legata a micobatteri non TB

Riattivazione TB

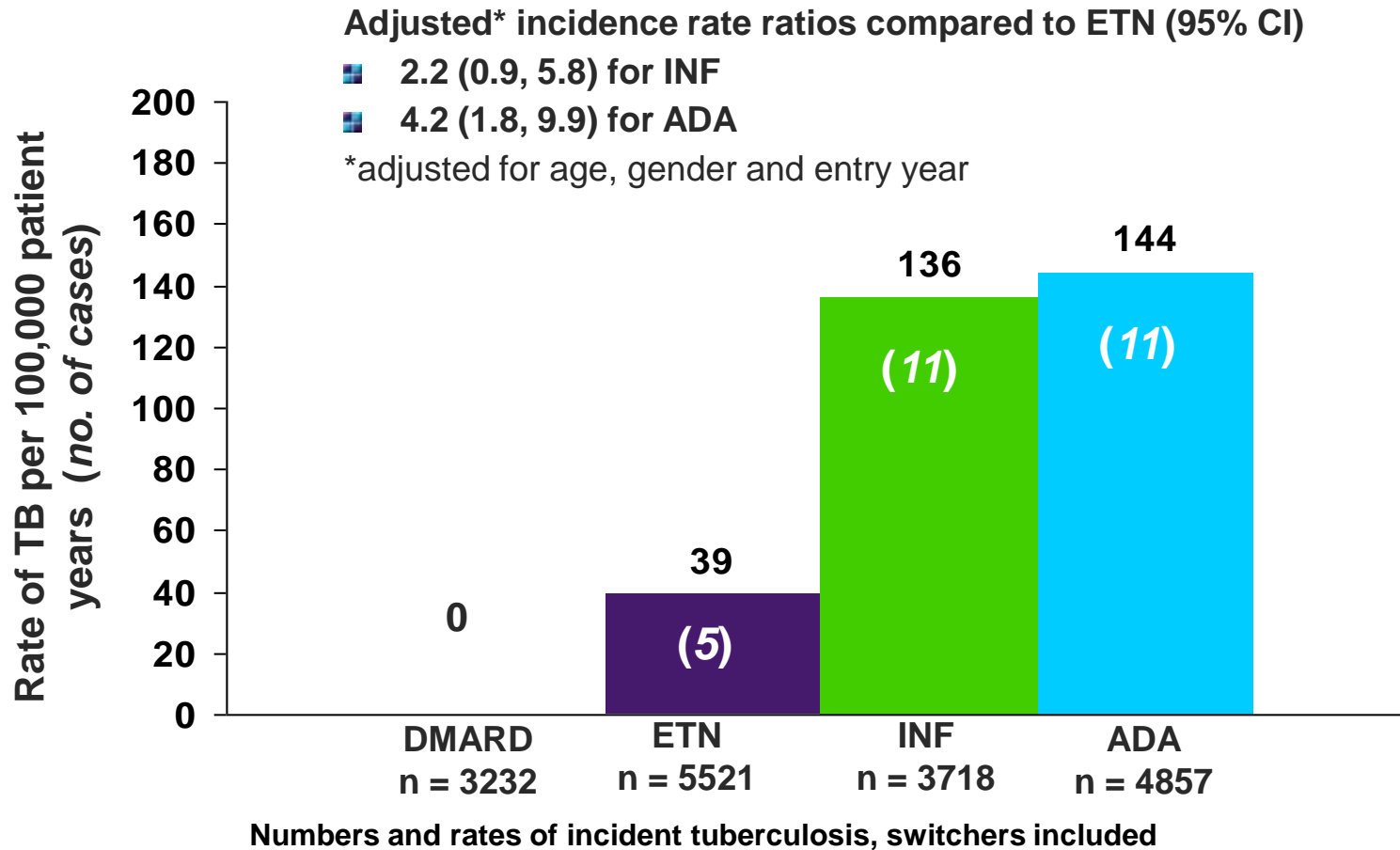
- FDA: 24.4 casi TB 100.000 pazienti in **infliximab** anno (62.2 casi in AR)
- BSRBR con incidenza di TB di 1.5 casi per **infliximab**, 0.9 per **adalimumab**, 0.5 per **etanercept** su 1000 anno-paziente
- > di infezioni anche da micobatteri atipici.



Wolfe F et al. Arth Rheum 2004

Dixon WG. Et al. ARTH Rheum 2006

BSRBR: Drug specific risk of TB with anti-TNF



The rate of TB in patients with RA treated with anti-TNF therapy was **three- to four-fold higher** in patients receiving **INF** or **ADA** than in those receiving ETN

bDMARDs e TB: open questions

- **Rx torace:**
 - mandatorio se skin test + o se - ma con dati clinici ed epidemiologici di sospetto
 - utile nella diagnosi di forma attiva, non per screening TB
- in pz con LTBI profilassato, la scelta del TNFi quanto incide?
 - etanercept è preferibile (registri)?
- Ogni quanto ripetere lo screening nel pz in terapia?
- Quanto deve durare la terapia con isoniazide?

**Screening e chemioprolassi prima della terapia
riducono ma non annullano il rischio di TB.**

b/csDMARDs ed epatite B/C

KEY POINTS

- Hepatitis B and C infections are the major pathogens worldwide causing a commonly asymptomatic chronic hepatitis and liver injury through immune-mediated host responses.
- Immune suppression with commonly used rheumatological agents can cause potentially fatal HBV reactivation flares in patients with all stages of disease, including 'resolved' HBV.
- The greatest risk for chronic HBV is an individual's country of origin and healthcare providers can help prevent reactivation by screening their patients prior to starting immune suppression.
- HBV reactivation is preventable with pre-emptive antiviral therapy, which is well tolerated and has no significant drug-drug interactions.
- Currently, there is no role for prophylactic antiviral therapy for HCV infection patients undergoing immune suppression; however, these individuals should undergo assessment for disease staging and related rheumatological complications.

- **Screening sierologia per HBV e HCV** attualmente routinaria prima di DMARDs convenzionali e biologici
- **Profilassi dei pazienti HBV-Ag +**
- **Trattamento dei pazienti HBV-DNA +**
- **Basso rischio di riattivazione di HCV → stadiazione malattia e monitoraggio**

bDMARDs ed epatite B/C

→ **HCV**: anti TNF alpha sicuri; etanercept con effetto sinergico alla terapia anti virale di eradicazione .

**Prudente lo stretto monitoraggio di transaminasi e viremia.
Rischio riattivazione > elevato con RTX.**

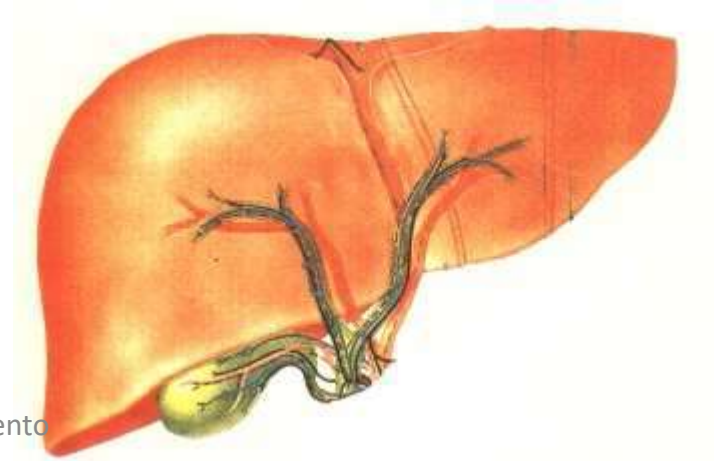
→ **HBV**: **Rischio di riattivazione ed epatite potenzialmente grave con TNFi.**

Infliximab +/- MTX possono riattivare infezione da HBV.

Raccomandato lo screening completo per B prima di terapia ed il monitoraggio stretto, se terapia, delle transaminasi e viremia.

bDMARDs e HBV

- **Profilassare** con lamivudina anche con **se solo core e virus replicante** , 4 settimane prima e per sei mesi dopo eventuale sospensione dell'antiTNFalpha.
- **Se HBsAb + ed anti core + stretto monitoraggio** senza profilassi (profilassare se anti CD20).
- Valutare, nei pazienti a sierologia negativa, vaccinazione.
- **Se pazienti con epatite cronica HBV, obbligatorio trattamento antivirale se uso di antagonisti.**



bDMARDs e HIV

- **HIV:** TNFalpha stimola produzione virus e induce apoptosi dei CD4 + attivati (> immunodepressione).
- **Possibile utilizzo se CD4 > 200 mm³ e replicazione controllata (<60.000 copie/mm³)**
- Eseguire sempre profilassi TB

D.M. Aboulafia, D. Bundow, K. Wilske and U.I. Ochs, Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus- associated psoriatic arthritis, Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic 75 (2000), pp. 1093–1098.

N. Gaylis, Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome, The Journal of Rheumatology 30 (2003), pp. 407–411.

U. Bartke, I. Venten and A. Kreuter et al., Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab, British Journal of Dermatology 150 (2004), pp. 784–786.

Table 1. Patients with human immunodeficiency virus (HIV) with rheumatic conditions treated with anti-tumour necrosis factor therapy.

Rheumatic disease	Previous treatment	Treatment regimen	Change in CD4	Change in HIV mRNA	Symptoms	Adverse events	Reference
Reiters' syndrome	Methotrexate and prednisone	Infliximab 3 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks	Stable	Stable	Excellent response	0	⁶⁴
Psoriatic arthritis	Methotrexate and prednisone	Infliximab 3 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks	Increased	Stable	Excellent response	0	⁶⁵
Psoriatic arthritis	Prednisone and plaquenil	Etanercept 25 mg subcutaneously twice weekly	Stable	Stable	Excellent response	Recurrent infection and death	⁶³

D.M. Aboulafia, D. Bundow, K. Wilske and U.I. Ochs, Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus- associated psoriatic arthritis, Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic 75 (2000), pp. 1093–1098.

N. Gaylis, Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome, The Journal of Rheumatology 30 (2003), pp. 407–411.

U. Bartke, I. Venten and A. Kreuter et al., Human immunodeficiency virus-associated psoriasis and psoriatic arthritis treated with infliximab, British Journal of Dermatology 150 (2004), pp. 784–786.

cs/b-DMARDs e altri virus

- **HSV:** TNF-alpha ha ruolo nella immunità cellulo-mediata che controlla virus; **possibili riattivazioni con TNFi.**
- **HZV:** **aumentato rischio di riattivazione virale con TNFi, TCZ e IL-1.**
- **EBV:** non riattivazione con RTX, casi aneddotici con TNFi
- **CMV:** possibili riattivazioni con TNFi.
- **JC:** non segnalazioni in corso di TNFi; **possibile riattivazione con RTX.**

Riattivazione di EBV in corso di DMARDs

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 39, No. 2, February 1996, pp 325-329
© 1996, American College of Rheumatology

METHOTREXATE-ASSOCIATED LYMPHOMA IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Seminars in Arthritis and Rheumatism, Vol 26, No 6 (June), 1997: pp 794-804

Lymphoma in Patients With Rheumatoid Arthritis: Association With the Disease State or Methotrexate Treatment

Liviu Georgescu, Geoffrey C. Quinn, Sergio Schwartzman, and Steven A. Paget

EBV reactivation & lymphoproliferative disorders

- In genere con MTX, ma reports con altri DMARDS (AZA, LEF, CsA, ect) e più raramente con bDMARDS
- Probabilmente legato a stato immunosoppressione
- Malattia linfoproliferativa secondaria a EBV fino al 40% dei casi
- In circa il **50% dei casi**, remissione o miglioramento dopo sola **sospensione di DMARDS**

Berti A., Felicetti M., Peccatori S. Paolazzi G., submitted 2016

Terapia anti-CD20

- **Maggior rischio di riattivazione di virus HBV e JC**
- **Rischio di infezioni opportunistiche, compresa TB, in pazienti trattati sovrapponibile nei sei mesi successivi al trattamento**
- **Minor risposta vaccinale**
- **Infezioni gravi:** 6.99 eventi per 100 pazienti/anno; 5.49 per 100 pazienti anno dopo altro biologico. 6.63 eventi per 100 pazienti anno se segue TNFi
- **Non aumento delle infezioni gravi né infezioni opportunistiche né prima o dopo anti CD20**
- **Non aumento di infezioni gravi in pazienti con riduzione IgG e IgM dopo trattamento**

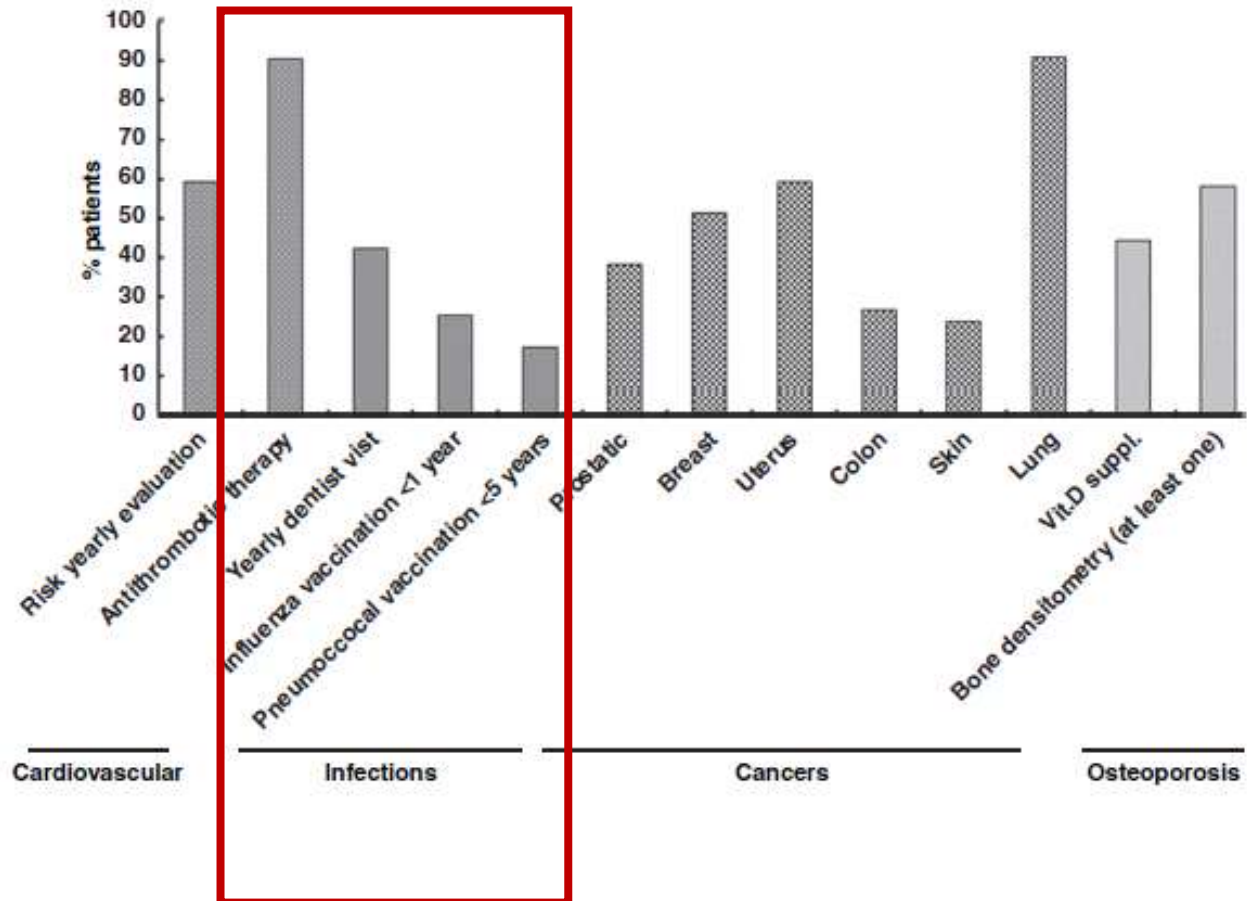
Rituximab: open questions

- Profilassi con TMP/SMX come per CYC?
 - Non indicata la momento da linee guida reumatologiche
 - Esperienze di riattivazione di P. Carinii in malati ematologici e di efficacia di profilassi con TMP/SMX
- Eseguire Ig sottoclassi per monitorare eventuale immunodeficit?
 - Trattare immunodeficit anche se non associato ad infezione in letteratura?
 - Se si tratta, quando è più opportuno? Con quale timing?

Abatacept

- I pazienti trattati con **abatacept e BPCO** hanno maggior rischio di infezioni polmonari gravi rispetto al placebo.
- Il **rischio di riattivazione TB è basso**; vanno usate le indicazioni per lo screening.
- **Non c'è documentazione in metanalisi di aumento delle infezioni gravi, nemmeno long-term.**
- Incidenza di infezioni gravi del 4.4% (vs 1.5% nei controlli) se in combinazione con altri biologici.
- Riduzione della risposta vaccinale (tetano, influenza, pneumo).
- Non usare vaccini vivi (entro 3 mesi dall'uso).

VACCINI



VACCINI

Summary of CRA Recommendations for Vaccination in Patients with RA (Recommendations 7-9)

	Inactivated/ Killed Vaccines			Live attenuated vaccines	
	<i>Influenza</i> (annual)	<i>Pneumococcal</i> (booster after 3-5 years)	<i>Hepatitis B</i>	<i>Herpes Zoster</i>	<i>Other</i>
Methotrexate*	✓	✓	✓ [†]	✓ ^{††}	Caution
Leflunomide	✓	✓	✓ [†]	✓ ^{††}	Caution
Sulfasalazine	✓	✓	✓ [†]	✓ ^{††}	Caution
All biologics	✓	✓	✓ [†]	Avoid	Avoid

✓ Recommended; ideally administer **prior to initiating therapy**.

† Recommended in high-risk groups including residents, travelers or close contact with individuals from hepatitis B endemic areas, illicit drug users, persons engaging in risky sexual behaviors/history of STI, men who have sex with men, chronic liver disease, occupational exposures, frequent blood transfusions.

†† Recommended in RA patients > 60 years old.

* Methotrexate ≤ 25 mg per week.

Quando sospendere il biologico prima della chirurgia?

Mean half-lives of biologic agents

	Mean half-life	2 half-lives	5 half-lives
Età			
Ad			
Inf			
Go			
Ce			
Rit			
Abatacept (ABA1)	13	26	65
Tocilizumab (TCZ)	13	26	65

Il bDMARDs dovrebbe essere sospeso prima delle procedure chirurgiche. Il timing va deciso in base a:

- Paziente
- Tipo di chirurgia
- Proprietà farmacocinetiche specifiche del biologico

Il bDMARDs va ripreso se non c'è evidenza di infezione un mese dopo la guarigione della ferita chirurgica.

Health Canada Drug Product Database (accessed 04-2011): <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/databasdon/index-eng.php>

Proposta di screening (infettivo)

Sospetto di TB attiva

- Focalizzarsi sui sintomi generali e focali (tosse, febbre, calo ponderale, linfadenopatia e o malattia non spiegata altrimenti)

Sospetto di TB latente

- Esposizione a possibili contatti/ contatti sicuri con pazienti
- Immigrati da aree endemiche!
- Pazienti che vivono in aree endemiche per TB
- Precedenti trattamenti per TB

Proposta di screening (infettivo)

- Rx torace
- Quantiferon test (o test di Mantoux)

- Quantiferon > specifico di Mantoux
- Trattamento con prednisone o equivalenti potrebbe dare risultati negativi ad entrambi
- TNFi non alterata la risposta a Quantiferon
- terapia con isoniazide nei casi di sospetta infezione latente

Proposta di screening (infettivo)

Epatite B: screening HBsAg, HBsAb, HBcAb

Table 2. Strategies for testing and management of HBV during immunosuppressive therapy			
Test	Population to be screened	Significance of positive result	Action
HBsAg	All patients scheduled to receive immunosuppressive or immune modifying therapy or	HBV infection	Antiviral prophylaxis indicated
Anti-HBs alone	None	Immunity to HBV	None
Anti-HBc +/- anti-HBs	All patients scheduled to receive myeloablative, rituximab or TNF-inhibitor-containing therapy	Exposure to HBV infection	If HBsAg +ve
			- as above
			If HBsAg -ve
			- low risk for most agents
			- if rituximab/anti-TNF to be used:
			- monitoring essential; consider antiviral prophylaxis
HBV DNA	All HBsAg +ve and anti-HBc +ve patients	Undetectable	Lamivudine adequate
		<2000 IU/ml	Lamivudine adequate
		≥2000 IU/ml	Consider agent with higher barrier to resistance

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus.

Se HBsAg o anti-HBc sono positivi, testare per HBeAg e HBV-DNA e transaminasi

Proposta di screening (infettivo)

HCV

- testare anti-HCV (per anti-TNFi non indicata, rischio basso)
- se positivi, testare HCV-RNA e transaminasi

HIV

- testare in pazienti prima della terapia immunosoppressiva solo se suggerito dall'anamnesi → indagare!

CMV – EBV - HSV

- non indicazione a testare sierologia o DNA prima di cs/bDMARDs

Proposta di screening (infettivo)

CMV – EBV - HSV

- dosaggio IgG - IgA – IgM al basale prima di iniziare RTX e ciclofosfamide
- monitoraggio Ig sottoclassi anche in pazienti che necessitano steroide a basso dosaggio per lungo tempo

VZV

- se dubbia infezione pregressa, misurare la concentrazione nei pazienti immunocompetenti

Proposta di screening (infettivo)

Vaccinazioni (1)

- considerare **vaccinazione per HPV** in donne non vaccinate
- non indispensabile screening con PAP test?
- **vaccinazione VZV** potrebbe essere considerato nel paziente che non ha storia di varicella o zoster, con anticorpi per VZV negativi e immunocompetente
- considerare **vaccinazione HBV** in pazienti sieronegativi prima di iniziare terapia
- HbsAg + devono iniziare terapia antiretrovirale

Proposta di screening (infettivo)

Vaccinazioni (2)

- Vaccinazione **antinfluenzale** annuale
- Vaccinazione con **vaccino antipneumococcico** sarebbe auspicabile prima di iniziare TNFi
 - 23-valente da ripetere ogni 3-5 anni
 - 13-valente una sola volta nella vita, copertura maggiore

Visita odontoiatrica e igiene orale appropriata

- spesso trascurata

Proposta di screening

Non dimenticare lo screening non-infettivo:

- **cancro** nei 5 anni precedenti per TNFi
 - dibattuto l'utilizzo di MTX e csDMARDs
- **scompenso cardiaco**: evitare bDMARDs in classe III e IV
 - ecocardio basale secondo anamnesi
- **malattie demielinizzanti**
 - anamnesi, controindicate con TNFi

Sinossi: elementi anamnestici di rilievo



- Infezioni croniche (TBC, epatite, HIV...)
- Infezioni ricorrenti
- Malattie demielinizzanti
- Neoplasie
- Scompenso cardiaco
- Interventi chirurgici recenti
- manifestazioni extra-articolari (cute, occhio, polmone...)
- altro..

Sinossi: esami di laboratorio di screening

- RX torace
- Mantoux o Quantiferon (o Mantoux)
- HbsAG, HbsAb, HBcAb
- anti-HCV
- IgA-M-G
- VES, PCR, Emo+F, AST, ALT, GGT, ALP, creatinina, urine, elettroforesi + auto-Ab
- test di gravidanza
- ECG
- HIV?





Grazie per l'attenzione