

Frequenza e trattamento delle reazioni all'infusione di infliximab in 186 pazienti con artrite reumatoide: esperienza di Padova

Incidence and management of infusion reactions to infliximab in 186 italian patient's with rheumatoid arthritis: the Padua experience

C. Botsios, P. Ostuni, S. Todesco

Cattedra e Divisione di Reumatologia, Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova

SUMMARY

Objective: We report the incidence and treatment of infusion reactions to infliximab, a chimeric monoclonal IgG1 antibody against tumor necrosis factor α , in a large cohort of patients with rheumatoid arthritis.

Patients and methods: One hundred eighty six patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab for a total of 216.6 patient years were retrospectively evaluated. Patients received 2160 infliximab infusions at the Division of Rheumatology at the University Hospital of Padua from May, 2000 to April, 2004. Specific treatment protocols for initial and subsequent acute infusion reactions were followed and the outcomes documented.

Results: The overall incidence of infusion reactions to infliximab was 0.8% (19 out of 2160 of infusions), affecting 10.2% of patients (19 out of 186). Mild, moderate, or severe acute reactions occurred in 0.1% (3 of 2160), 0.6% (13 of 2160), and 0.04% (1 of 2160) of infliximab infusions, respectively. Delayed infusion reactions occurred in 0.09% (2 of 2160) of infusions. Use of specific treatment protocols resulted in rapid resolution of all acute reactions to infliximab. With a prophylaxis protocol, all patients who experienced an initial mild acute reaction were able to receive additional infusions.

Conclusions: Using appropriate treatment protocols, infliximab infusion reactions were effectively treated and prevented in patients with mild acute reactions upon retreatment. In the case of moderate to severe infusion reactions, the risks and the benefits of the continuation of infliximab therapy need to be carefully considered.

Reumatismo, 2005; 57(1):44-51

INTRODUZIONE

Gli agenti anticitochine e gli altri farmaci modulatori della risposta biologica rappresentano un importante progresso nel trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR), Spondilite Anchilosante (SA), Artrite Psoriasica (AP), Morbo di Crohn e Psoriasi (1-11).

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (in parte murino ed in parte umano) che si lega con

alta affinità e specificità al TNF α , una potente citochina pro-infiammatoria, per neutralizzarne l'attività biologica. La sicurezza e l'efficacia dell'infliximab sono state dimostrate in numerosi trial clinici controllati per il trattamento di malattie reumatiche infiammatorie croniche e del morbo di Crohn acuto e fistolizzato (1, 5, 8, 9).

Reazioni acute all'infusione di infliximab sono state riportate nel 17-24% dei pazienti adulti (1, 9). In letteratura esistono pochi studi sulla frequenza e tipologia delle reazioni all'infusione di infliximab, sul loro trattamento e sulla loro prevenzione nelle successive infusioni (12, 13). Questi studi riguardano quasi esclusivamente pazienti con morbo di Crohn.

Abbiamo studiato retrospettivamente una coorte di 186 pazienti con AR trattati ambulatorialmente con

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Costantino Botsios

UOC di Reumatologia

Policlinico Universitario

Via Giustiniani 2

35128 Padova

E-mail: constantin.botsios@unipd.it

infliximab ed abbiamo riportato la frequenza e la tipologia delle reazioni all'infusione di infliximab. Abbiamo inoltre delineato un protocollo per la gestione delle reazioni da infusione di infliximab che si è rivelato utile nella nostra pratica clinica.

PAZIENTI E METODI

Sono stati inclusi nello studio 186 pazienti con AR trattati ambulatorialmente con infliximab da Maggio 2000 ad Aprile 2004, presso la Cattedra e Divisione di Reumatologia dell'Università di Padova. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri dell'American College of Rheumatology (1987) (14) per l'AR e presentavano una malattia attiva (Disease Activity Score-DAS >3,7).

La tabella I riassume le caratteristiche epidemiologiche dei pazienti e lo schema terapeutico di infliximab utilizzato.

Dopo la dose d'induzione, i pazienti sono stati trattati con 3 mg/kg di infliximab endovena ogni 6-8 settimane. Tutti i pazienti assumevano in combinazione con l'infliximab un DMARD: in 165 casi methotrexate (7,5-10 mg/sett); in 8 casi basse dosi di ciclosporina (100 mg/die) e in 13 azatioprina 50 mg/die. Inoltre, 120 pazienti assumevano anche basse dosi di steroidi per os (<8 mg/die di metilprednisolone). La durata del follow up di questa coorte è stata di 216,6 pazienti anno.

La dose di infliximab è stata calcolata in base al peso del paziente ed il farmaco è stato preparato per l'infusione in accordo con quanto riportato nella scheda tecnica. È stato stabilito un accesso venoso con agocannula e prima dell'infusione sono stati rilevati i segni vitali. L'infliximab è stato somministrato ad una velocità iniziale lenta e gradualmente aumentata per essere infuso per un periodo non inferiore a 2 ore, iniziando a 10 ml/h ed aumentando ogni 10 minuti a 20, 40, 80 e 150 ml/h, se tollerato. Sono state analizzate le reazioni da infusione di in-

fliximab ed i protocolli di profilassi e trattamento. La gravità delle reazioni da infusione di infliximab è stata stabilita dal medico in base ai sintomi e segni del paziente, che non sempre erano facilmente inquadrabili nella definizione di lievi, moderate o gravi. Ciò nonostante, la classificazione della gravità delle reazioni è stata utile in termini di decisioni terapeutiche.

In questo studio, in accordo con Cheifetz et al. (12), abbiamo definito come acute tutte le reazioni che si presentavano entro le prime 24 ore e come ritardate quelle che avvenivano dopo 24 ore. Questa definizione è stata scelta per includere tutte le possibili reazioni avverse all'infusione di infliximab. I protocolli di trattamento si sono basati sul tipo (acuto o ritardato) e sulla severità (lieve, moderata, severa) della reazione. I nostri protocolli per le reazioni all'infliximab sono stati sviluppati modificando precedenti protocolli derivanti da trial clinici (Tab. II).

In caso di comparsa di una reazione da infusione, venivano determinati il tipo e la severità della reazione ed il paziente veniva trattato in accordo con i protocolli descritti nella tabella II.

I pazienti che già avevano presentato una pregressa reazione da infusione venivano premedicati prima della successiva infusione in accordo con i protocolli della tabella II. Un kit d'emergenza costituito da adrenalina, soluzione fisiologica, emagel, ossigeno, clorfenamina maleato, paracetamolo, salbutamolo spray, metilprednisolone e idrocortisone, era a disposizione immediata.

In caso di reazioni acute lievi, la velocità d'infusione veniva rallentata, venivano somministrati clorfenamina maleato ev (10-20 mg) e paracetamolo per os. (500 mg) ed i segni vitali venivano determinati ogni 10 minuti. Dopo aver atteso 20 minuti, la velocità d'infusione di infliximab veniva quindi aumentata a 20, 40, 80 ml/h ogni 15 minuti, se tollerato. I segni vitali continuavano ad essere valutati ogni 10 minuti.

Tabella I - Caratteristiche epidemiologiche di 186 pazienti con artrite reumatoide trattati con infliximab.

Pazienti (n)	186
Sesso (M/F)	52/134
Età, anni (mediana e range)	51 (18-77)
Durata di malattia, anni (mediana e range)	10 (1-40)
DAS ¹ (mediana e range)	4,80 (3,7-7,2)
(n) Precedenti DMARDs ² , (mediana e range)	3 (1-6)
Schema di somministrazione di infliximab follow-up (patient-years)	3mg/Kg, settimane 0, 2, 6 e poi ogni 6-8 settimane 216,6

¹Disease Activity Score; ²Disease Modifying Antirheumatic Drugs

Tabella II - Protocollo di trattamento e profilassi delle reazioni acute all'infliximab.

<i>Reazioni lievi Sintomi:</i>	<i>Reazioni moderarte Sintomi</i>	<i>Reazioni severe Sintomi</i>
Cefalea, prurito, orticaria, nausea	Orticaria, flushing facciale, costrizione toracica, dispnea, febbre, ipertensione, brivido	Prurito, orticaria, angioedema, dispnea, broncospasma, ipotensione, dolore addominale
<i>Trattamento</i>	<i>Trattamento</i>	<i>Trattamento</i>
Interrompere l'infusione Misurare i segni vitali Somministrare: Clorfenamina 10-20 mg ev Paracetamolo 500mg per os Riprendere l'infusione di infliximab con velocità 10ml/h per 15 min aumentando a 20-40-80-100 ml/h ogni 15 min se tollerato Monitorare i segni vitali ogni 10 -30 min	Interrompere l'infusione Misurare i segni vitali Somministrare: Clorfenamina 10-20 mg ev Idrocortisone 100-500 mg o metilprednisolone 20-40 mg ev eventualmente: diazepam 10 mg ev (convulsioni) clonidina 1f im (ipertensione) Beta2 stimolanti per inalazione Monitorare i segni vitali ogni 10-30 min <i>Valutare il rischio/beneficio della continuazione dell'infusione di infliximab</i> Riprendere l'infusione con velocità 10 ml/h per 15 min aumentando a 20-40-60 ml/h ogni 15 min se tollerato	Interrompere l'infusione Misurare i segni vitali Se necessario infondere soluzione fisiologica od emagel ad elevata velocità, Idrocortisone 100-500 mg ev o metilprednisolone 40 mg ev Clorfenamina 10-20 mg ev Beta2 stimolanti per inalazione Ossigeno terapia Se indicato: adrenalina 0,3-0,5 ml 1:1000 sc e ripetere ad intervalli di 20 min per un totale di 3 iniezioni sc. Altri interventi secondo necessità Monitorare i segni vitali ogni 5-10 min <i>Sospendere il trattamento con infliximab</i>
<i>Premedicazione delle infusioni successive</i>	<i>Premedicazione delle infusioni successive</i>	<i>Premedicazione delle infusioni successive</i>
Clorfenamina 10-20 mg im eventualmente metilprednisolone 20 mg ev 20 min prima dell'infusione	<i>Valutare il rischio/beneficio della prosecuzione del trattamento con infliximab</i> metilprednisolone 40 mg ev 20 min prima dell'infusione Clorfenamina 10-20 mg ev Iniziare l'infusione con 10ml/h per 15 min aumentando a 20-40-80 ml/h ogni 15 min se tollerato Sospendere il trattamento con infliximab in caso di ricomparsa della sintomatologia	Sospendere il trattamento con infliximab

In caso di iniziali reazioni acute moderate-severe, l'infusione veniva interrotta e veniva infusa soluzione salina o plasma expanders. In base ai segni e sintomi venivano somministrati clorfenamina maleato ev (10-20 mg), steroidi e.v. ed in caso di dispnea salbutamolo per inalazione (3-4 inalazioni). In caso di marcato broncospasma ed ipotensione poteva essere somministrata adrenalina sc (0.1-0.5 ml, 1:1000) ripetibile ogni 20 min per 3 volte. I segni vitali venivano valutati ogni 2 minuti. La ripresa dell'infusione di infliximab avveniva solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio ed

in assenza di alternative terapeutiche. Va inoltre sottolineato che gli antistaminici, che hanno una maggiore rapidità d'azione dei cortisonici, venivano somministrati prima dello steroide.

Per la profilassi, nei casi di pregressa reazione acuta lieve, i pazienti venivano premedicati con clorfenamina maleato im (10-20 mg) 30 minuti prima dell'infusione. Una dose test di infliximab (10 ml/h) veniva somministrata per 15 minuti. Se tollerata, la velocità veniva aumentata e l'infusione conclusa in 3 ore. Nei casi con reazioni di tipo moderato all'infusione di infliximab, veniva attenta-

mente valutato il rapporto rischio/beneficio della prosecuzione del trattamento. La premedicazione, che avveniva solamente in caso di assenza di alternativa terapeutica all'infliximab, consisteva nella somministrazione di metilprednisolone (20-40 mg) 20 minuti prima dell'infusione e clorfenamina maleato ev. (10-20 mg). Una dose test di infliximab (10 ml/h) veniva somministrata per 15 minuti. Se tollerata, la velocità veniva aumentata fino al completamento dell'infusione.

In caso reazioni acute severe il trattamento con infliximab veniva sospeso.

Nessun paziente in assenza di un'anamnesi positiva per reazione all'infliximab è stato premedicato con antistaminici o steroidi prima dell'infusione di infliximab.

RISULTATI

La tabella III riassume le reazioni da infusione di infliximab da noi osservate.

La frequenza di reazioni acute all'infliximab è stata di 0,7% (17 su 2160), interessando il 9,1% dei pazienti (17 su 186). Le reazioni lievi, moderate o gravi, si sono presentate rispettivamente nello 0,1% (3 su 2160), 0,6% (13 su 2160) e 0,04% (1 su 2160) delle infusioni di infliximab. Tutti i pazienti con reazioni infusionali erano in trattamento con methotrexate (7,5-10 mg/sett).

Quattro pazienti senza pregresse reazioni da infusione di infliximab hanno sviluppato reazioni acute, moderate, rappresentate da dispnea, flushing e palpitazioni, dopo la decima infusione. Tutte le reazioni da infusione lievi e moderate si sono risolte rapidamente dopo la somministrazione di antistaminici, steroidi e/o beta 2 stimolanti. In tutti i casi di reazione lieve, l'infusione è stata ripresa con successo dopo il trattamento antistaminico ad una velocità più lenta.

Dodici su 17 reazioni acute da infusione (70,5%) si sono verificate dopo le prime tre infusioni. Una su 17 (5,8%) ha avuto luogo durante la seconda infusione e 4 su 17 (23,5%) durante la terza infusione (Figura 1).

L'età media e la durata media di malattia dei pazienti che hanno sviluppato o meno una reazione da infusione acuta era $44,1 \pm 12,4$ vs $51,2 \pm 13,2$ anni ($p=0,03$) e rispettivamente $8 \pm 4,6$ vs $12,32 \pm 8,71$ ($p=0,04$).

Cinque pazienti hanno temporaneamente sospeso l'infliximab per interventi di chirurgia ortopedica. Nessuno di questi pazienti ha sviluppato reazioni

con la ripresa del trattamento, dopo un intervallo anche prolungato (range 12-54 settimane).

Sono state osservate 2 reazioni da infusione di tipo ipersensibilità ritardata. Un paziente, di sesso maschile, ha presentato eosinofilia ed orticaria diffusa una settimana dopo la 4a infusione, regredita successivamente con l'assunzione di antistaminici per os, mentre il secondo paziente, di sesso femminile, ha sviluppato lesioni vasculitiche agli arti inferiori insorte 10 giorni dopo la seconda infusione. In questo secondo caso non erano evidenti segni clinici o bioumorali di impegno sistemico (frazioni complementari C3, C4 nella norma, auto-anticorpi assenti). Il trattamento con infliximab è stato sospeso nel primo paziente mentre nel secondo è stato continuato con graduale scomparsa delle lesioni cutanee dopo la 4a infusione.

DISCUSSIONE

I trial clinici controllati sugli inibitori del TNF α e la pratica clinica hanno dimostrato una loro significativa efficacia nei pazienti con AR refrattari ad altre terapie di fondo (1-3).

Dato che la sicurezza a breve e lungo termine è di fondamentale importanza, la disponibilità di un'ampia coorte monocentrica di 186 pazienti trattati con infliximab con un follow-up di 216,6 pazienti-anno ci ha spinto ad un'osservazione sistematica degli effetti collaterali osservati.

Il nostro studio indica che le reazioni all'infusione acute o ritardate di infliximab hanno una frequenza piuttosto bassa.

Le reazioni acute lievi solitamente si risolvono con aggiustamenti della velocità d'infusione, antistaminici, paracetamolo e steroidi. Tutti i pazienti con reazioni lievi sono stati ritrattati con sicurezza usando i protocolli di profilassi. Nel caso di reazioni moderate-severe, il rapporto rischio/beneficio relativo alla prosecuzione della terapia con infliximab deve essere invece attentamente valutato.

L'età media e la durata media di malattia dei pazienti che hanno sviluppato una reazione acuta all'infusione di infliximab erano significativamente inferiori rispetto a quelle dei pazienti che non hanno sviluppato tale reazione.

La descrizione delle reazioni associate alla infusione di infliximab ha creato una terminologia confusa che non riflette necessariamente la patogenesi degli eventi (12). L'erroneo termine di reazione d'ipersensibilità "acuta" o "ritardata" è stato applicato alla maggior parte delle reazioni da infu-

Tabella III - Reazioni all'infusione di infliximab: trattamento, profilassi, "outcome".

Paz. (n)	Età (anni)	Sesso (M/F)	n° infusione	Tipo di reazione	Trattamento	Profilassi per successive infusioni di infliximab	Sospensione di infliximab
<i>Reazioni acute lievi</i>							
1	53	M	3	Prurito	clorfenamina 10 mg ev	clorfenamina 10 mg im	no
2	38	F	4	Prurito,	clorfenamina 10 mg ev	clorfenamina 10 mg im	no
3	25	M	3	Prurito, orticaria lieve	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev	clorfenamina 10 mg ev, metilprednisolone 20 mg ev	no
<i>Reazioni acute moderate</i>							
4	40	F	3	Dispnea, "flushing" facciale	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev inalazioni di salbutamolo	no	si
5	25	F	19	Dispnea, "flushing" facciale	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev inalazioni di salbutamolo	no	si
6	63	F	6	Dolore lombare convulsioni, febbre	diazepam 10 mg ev idrocortisone 100 mg ev ketoprofene 100 mg ev	no	si
7	54	M	10	Dispnea, "flushing" facciale orticaria	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev inalazioni di salbutamolo	no	si
8	56	M	11	Dispnea, "flushing" facciale	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev inalazioni di salbutamolo	no	si
9	29	F	4	Dispnea, "flushing" facciale	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev inalazioni di salbutamolo	no	si
10	31	F	3	Dispnea, "flushing" facciale	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev inalazioni di salbutamolo	no	si
11	43	F	7	Dispnea "flushing" facciale	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev inalazioni di salbutamolo	no	si
12	52	F	4	Dispnea "flushing" facciale	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev inalazioni di salbutamolo	no	si
13	66	F	5	Iperensione arteriosa Convulsioni	diazepam 10 mg ev clonidina 0.150 mg im	no	si
14	37	M	9	"flushing" facciale, dispnea	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev inalazioni di salbutamolo	no	si
15	50	F	17	"flushing" facciale, dispnea	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 100 mg ev inalazioni di salbutamolo	no	si
16	53	F	6	Orticaria Iperemia congiuntivale	clorfenamina 10 mg ev idrocortisone 100 mg ev	no	si
<i>Reazioni acute severe</i>							
17	25	F	2	Dispnea, broncospasmo "flushing" facciale	clorfenamina 10 mg ev, idrocortisone 500 mg ev inalazioni di salbutamolo Ossigeno	no	si
<i>Reazioni ritardate</i>							
18	42	M	4	orticaria diffusa ipereosinofilia	clorfenamina 10 mg per os	no	si
19	52	F	2	Vasculite cutanea	no	no	no

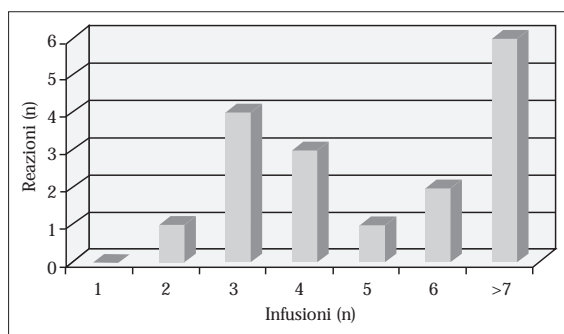


Figura 1 - Frequenza delle reazioni acute all'infliximab in rapporto al numero di infusioni.

sione associate all'infliximab. Le reazioni di ipersensibilità definiscono fenomeni immuno-mediati specifici. Chiamate anche reazioni da farmaci o allergie a farmaci, le reazioni di ipersensibilità ad agenti terapeutici sono generalmente divise in uno dei 4 meccanismi immunologici sulla base della classificazione di Gell e Coombs. Queste includono reazioni d'ipersensibilità di tipo I mediate da anticorpi IgE (esempio principe è l'anafilassi), reazioni di ipersensibilità di tipo II citotossiche indotte da IgM o IgG e complemento mediate, reazioni di ipersensibilità di tipo III mediate da immunocomplessi che si formano in lieve eccesso di antigene e le reazioni di tipo IV dette cellule-mediate o ritardate indotte da linfociti T sensibilizzati (12).

Le varie reazioni d'ipersensibilità sono state osservate in seguito all'uso farmacologico di molti derivati proteici o meno. L'antigenicità di un farmaco dipende dall'ospite e da fattori specifici del farmaco e del paziente incluse dose, durata, numero di esposizioni, via di somministrazione, proprietà chimiche, età, sesso, atopia e polimorfismi genetici specifici del paziente. Anche se solitamente gli antigeni sono proteine, sono stati descritti anche antigeni polimerici come i polisaccaridi, acidi nucleici ed altre macromolecole. La penicillina, ad esempio, è uno dei farmaci più comuni responsabile di reazioni di ipersensibilità.

Le vere reazioni di ipersensibilità ad agenti terapeutici non dovrebbero essere confuse con altre reazioni avverse da farmaci conseguenti ad una farmaco-tossicità dose-dipendente, effetto secondario del farmaco, o ad interazioni farmacologiche. Ciò può causare ulteriore confusione in quanto le reazioni avverse non immunologiche sono anch'esse spesso descritte come acute o ritardate.

Le reazioni acute da infusione possono essere ulteriormente suddivise in immuno e non immuno

mediate. Le reazioni acute immuno mediate sono, per definizione, le reazioni di ipersensibilità di tipo I. Tra le reazioni acute non immunomediata annoveriamo i fenomeni relativi alla velocità di infusione come anche svariati sintomi lievi, non specifici, come cefalea e nausea.

Alcune reazioni all'infusione di infliximab sono delle vere reazioni di ipersensibilità di tipo I come l'orticaria. Dei 19 pazienti dello studio che hanno presentato reazioni all'infusione, 3 hanno sviluppato orticaria. Due pazienti hanno sospeso l'infliximab, essendo possibili alternative terapeutiche, mentre la terza paziente ha proseguito il trattamento con beneficio suggerendo che la presenza di una vera reazione immunologica non esclude una terapia futura associata a misure profilattiche adeguate.

I nostri risultati suggeriscono che la maggioranza delle reazioni acute non sono reazioni di tipo I immunologicamente mediate. Nonostante la dispnea sia stata associata a reazioni da infusione moderate-severe, in 10 casi non sono stati notati all'esame obiettivo sintomi franchi. Inoltre, l'assenza di broncospasmo suggerisce che questi fenomeni non siano IgE mediati (15).

Le reazioni acute all'infusione, che compaiono durante la prima infusione di infliximab, non sono, per definizione, immunologicamente mediate perché le reazioni di tipo I richiedono una precedente esposizione all'antigene. Nessuno dei nostri casi ha avuto una reazione durante la prima infusione di infliximab.

La frequenza delle reazioni immuno o non immuno mediate all'infliximab è bassa se paragonata ad altri agenti terapeutici. Per esempio, il 10% dei pazienti ricoverati riporta reazioni di ipersensibilità alla penicillina (la prevalenza dell'ipersensibilità alla penicillina nella popolazione generale è sconosciuta) (16). Manifestazioni tipo "lupus-like syndrome" inclusa una vasculite da ipersensibilità, sono state riportate nel 15-30% dei pazienti in trattamento con procainamide (17).

Le reazioni ritardate sono state più appropriatamente denominate reazioni "serum sickness-like" per il loro decorso nel tempo e per l'eventualità di sindromi cliniche in assenza di evidenza biochimica di malattia da siero (reazione tipo III). Ad ogni modo, questi fenomeni, se identificati correttamente, rappresentano un vero fenomeno immunologico (12, 15).

Nel nostro studio un paziente ha sviluppato orticaria, prurito ed ipereosinofilia due settimane dopo la 4a infusione e l'evento è stato quindi classificato

come reazione ritardata. Un secondo paziente ha sviluppato una settimana dopo la 2a infusione lesioni cutanee di tipo vasculitico agli arti inferiori, suggerendo un meccanismo di ipersensibilità di tipo III. La presenza di anticorpi anti-infliximab può essere utile nel tentativo di classificare questo tipo di reazione, ma il significato clinico dello sviluppo anticorpale è sconosciuto.

È possibile che le reazioni da infusione ritardate siano forme lievi di una vera ipersensibilità di tipo III e che la diminuzione del complemento serico e

degli immunocomplessi circolanti non sia calcolabile attraverso indagini standard.

I dati derivati da trial clinici con infliximab (1, 5, 8) ed i nostri dati, basati su un'ampia coorte di pazienti, dimostrano che la frequenza delle reazioni da infusione acute e ritardate all'infliximab è bassa e può essere gestita con successo in ambito ambulatoriale ospedaliero.

Analisi future di coorti più ampie potrebbero fornire ulteriori evidenze per specifici fattori di rischio clinici od epidemiologici.

RIASSUNTO

Infliximab, un anticorpo monoclonale chimerico (in parte murino ed in parte umano) somministrato per infusione endovenosa, è stato approvato per il trattamento di Artrite Reumatoide, Spondilite Anchilosante e morbo di Crohn.

Reazioni all'infusione di infliximab sono state riportate nel 17-24% dei pazienti adulti.

Abbiamo valutato retrospettivamente, in una coorte di 186 pazienti affetti da Artrite Reumatoide seguiti presso la Cattedra e Divisione di Reumatologia dell'Università di Padova e trattati ambulatorialmente con infliximab per un totale di 216,6 pazienti-anno, la frequenza, la tipologia ed il trattamento delle reazioni all'infusione di infliximab.

Da Maggio 2000 ad Aprile 2004 i pazienti hanno ricevuto un totale di 2160 infusioni di infliximab. La frequenza delle reazioni acute all'infliximab è stata dello 0,7% (17 su 2160 infusioni), interessando il 9,1% dei pazienti (17 su 186). Le reazioni lievi, moderate o gravi, si sono presentate rispettivamente nel 0,1% (3 su 2160), 0,6% (13 su 2160) e 0,04% (1 su 2.160) delle infusioni di infliximab. Sono state osservate 2 reazioni da infusione di tipo ipersensibilità ritardata. L'utilizzo di protocolli terapeutici adeguati ha portato alla rapida e veloce risoluzione di tutte le reazioni acute a infliximab. Nel caso di reazioni moderate e severe all'infusione di infliximab, il rapporto rischio/beneficio relativo alla prosecuzione della terapia deve essere attentamente valutato.

Parole chiave - Artrite reumatoide, infliximab, reazioni infusionali

Key words - Rheumatoid arthritis, infliximab, infusion reactions

BIBLIOGRAFIA

- Lipsky PE, van der Heijde D, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1594-602.
- Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomised controlled trial. *Ann Int Med*; 1999; 130: 478-86.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
- Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.
- Van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, Herssens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-65.
- Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J, Dougados M, Cush J, Clegg DO, et al. Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3230-6.
- Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2264-72.
- Antoni C, Manger B. Infliximab for psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(6 Suppl 28): S122-5.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. ACCENT I Study

- Group. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
10. Schopf RE, Aust H, Knop J. Treatment of psoriasis with the chimeric monoclonal antibody against tumor necrosis factor alpha, infliximab. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 886-91.
 11. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N, Krueger GG, Kang S, Goffe BS, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1627-32.
 12. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, Reiter M, Leone G, Mayer L, et al. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1315-24.
 13. Kugathasan S, Levy MB, Saeian K, Vasilopoulos S, Kim JP, Prajapati D, et al. Infliximab retreatment in adults and children with Crohn's disease: risk factors for the development of delayed severe systemic reaction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1408-14.
 14. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
 15. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 601-8.
 16. Sussman GL, Davis K, Kohler PF. Penicillin allergy: a practical approach to management. *CMAJ* 1986; 134: 1353-6.
 17. Rubin RL, Nusinow SR, Johnson AD, Rubenson DS, Curd JG, Tan EM. Serologic changes during induction of lupus-like disease by procainamide. *Am J Med* 1986; 80: 999-1002.