Avaliação da segurança das terapêuticas biotecnológicas em doentes com artrite reumatóide com base na BioRePorTAR no Hospital de Santa Maria

Joaquim Polido Pereira[1], Margarida Vieira[2], Ana Rodrigues[1], Ana Margarida Carvalho[2]
Maria João Saavedra[3], Aurora Marques[3], Cristina Catita[3], Helena Canhão[1], Mário Viana Queiroz[3]
José Alberto Pereira da Silva[3], João Eurico Fonseca[1]

1-Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria e Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa
2- Unidade de Investigação em Reumatologia, Instituto de Medicina Molecular, Faculdade de Medicina de Lisboa
3- Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria

Introdução

- Nova abordagem da terapêutica da artrite reumatóide com surgimento das terapêuticas biotecnológicas
- Limitações dos ensaios clínicos
- Riscos desconhecidos a longo prazo
- Importância dos registos observacionais

Objectivo

- Avaliar a segurança das terapêuticas biotecnológicas em doentes com artrite reumatóide seguidos no Hospital de Santa Maria, com base no registo electrónico português - BioRePortAR

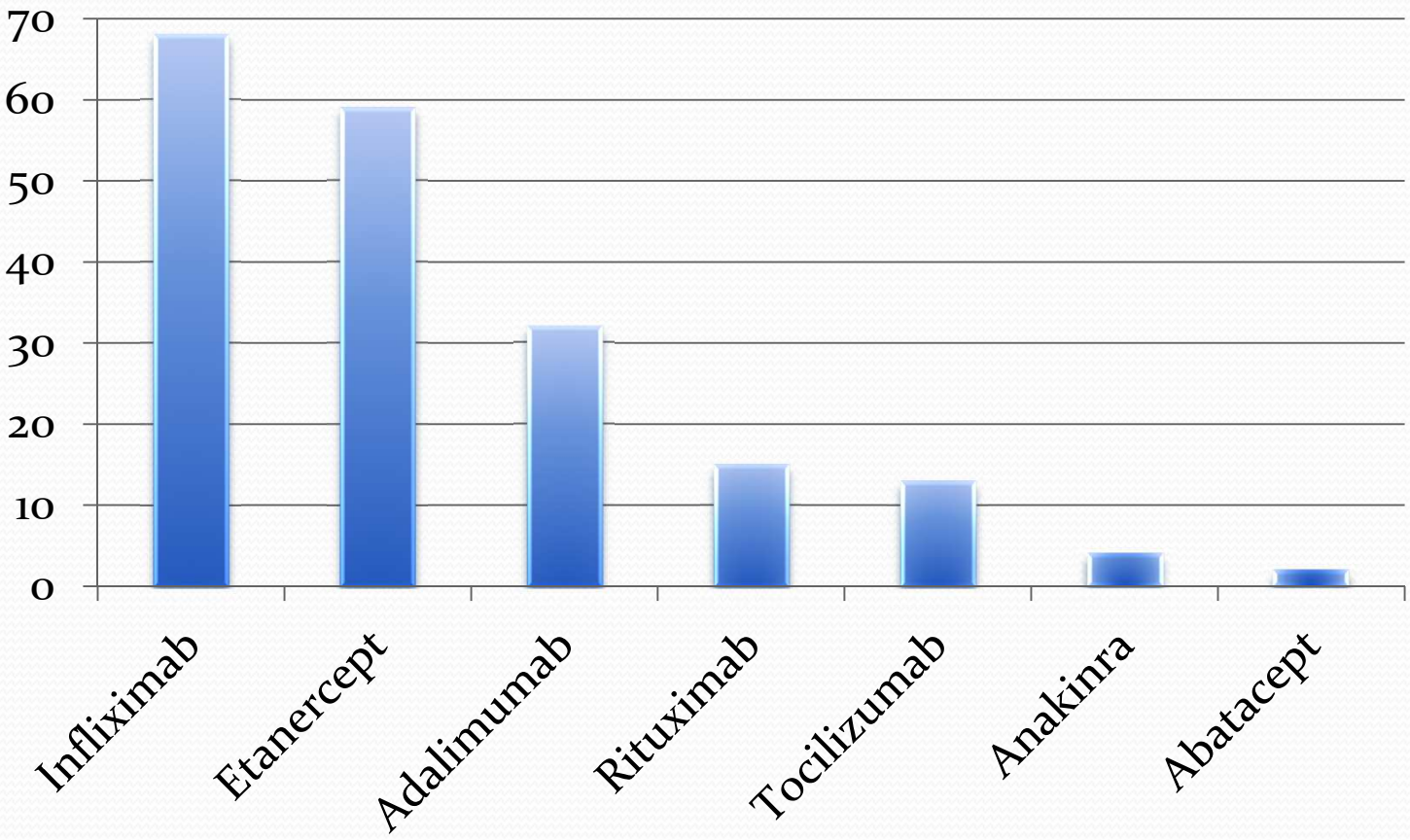
Material e Métodos

- Maio de 2000 – introdução de dados de actividade da doença e segurança de forma prospectiva em protocolo do serviço
- Registo na BioRePortAR dos dados introduzidos em papel com frequência semestral
- Registo prospectivo na BioRePortAR desde Junho de 2008

Resultados – população

- N = 136
- 85.9 % sexo feminino
- 78.2 % factor reumatóide positivo
- 75.2% com doença erosiva
- Idade média de diagnóstico 43.5 ± 13.7 anos
- Idade média (1º biológico) 52.8 ± 13.5 anos
- Duração da doença (1º biológico) 9.3 ± 8.3 anos
- Tempo total de exposição 509 doentes-ano
- Tempo médio de seguimento 3.7 ± 2.8 anos

Resultados - Exposição aos biológicos

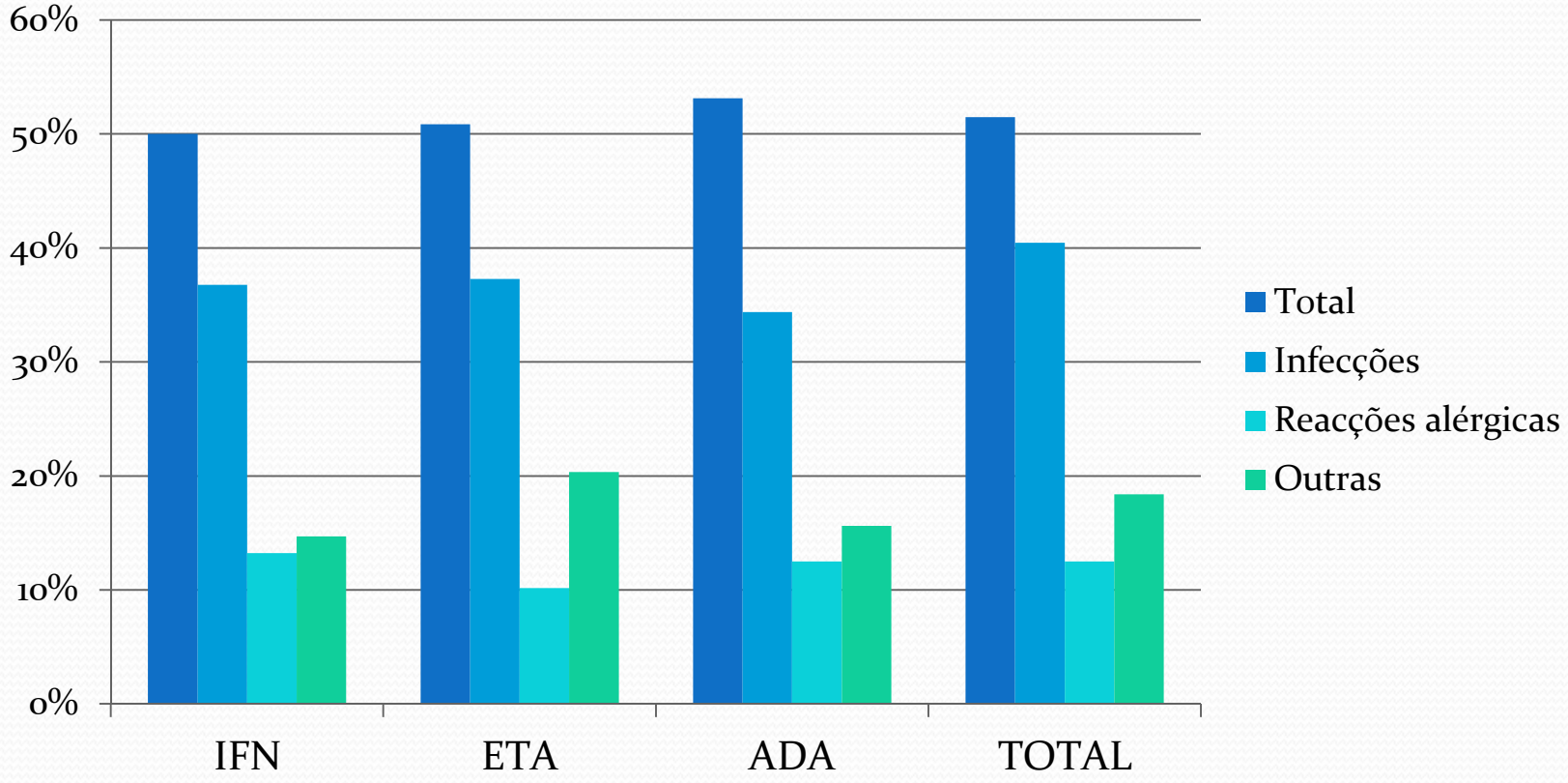


Exposição aos biológicos

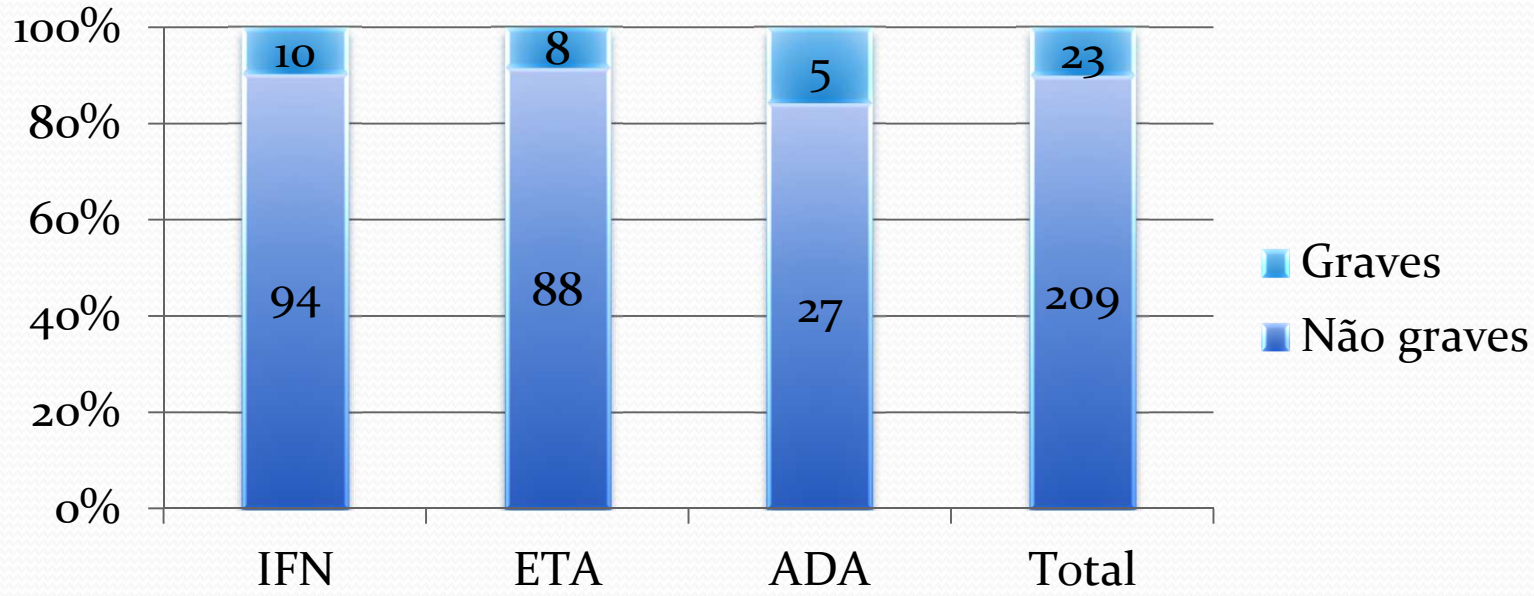
Biológico	N	Doentes-ano	Exposição média (anos)
Infliximab	68	165.4	2.4
Etanercept	59	153	2.6
Adalimumab	32	65.5	2.0
Rituximab	15	10.8	1.4
Anakinra	4	7.7	1.9
Tocilizumab	13	6.7	0.5
Abatacept	2	1.0	0.5

Efeitos adversos – Anti-TNFs

- Percentagem de doentes com efeitos adversos

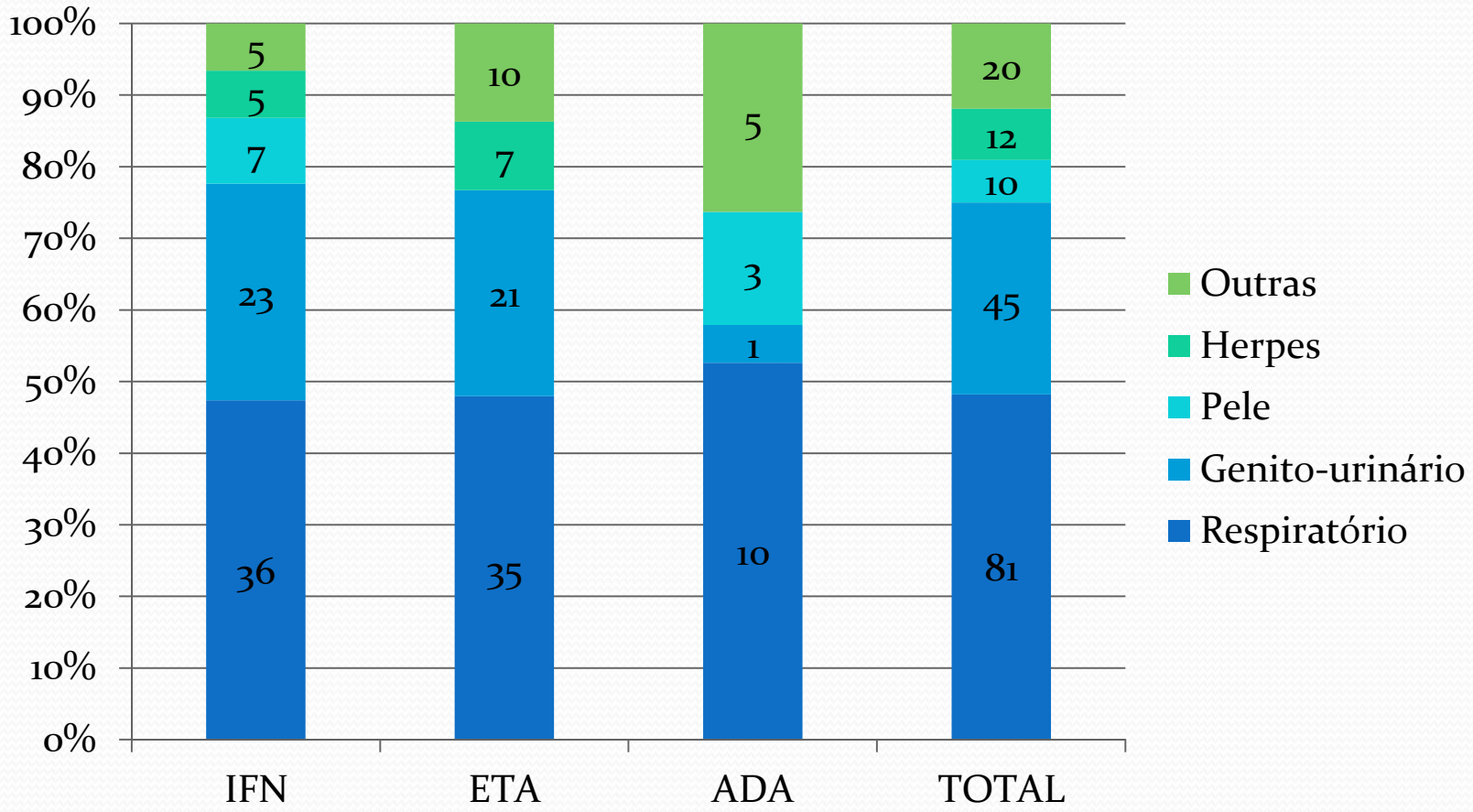


Efeitos adversos – gravidade



Por 100 Doentes-ano	IFN	ETA	ADA	Total
Graves	6,0	5,2	7,6	6,0
Não graves	56,8	57,5	41,2	54,4
Total	62,9	62,7	48,9	60,4

Infecções


100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
5
5
7
23
36
10
7
21
35
5
3
1
10
20
12
10
45
81
IFN
ETA
ADA
TOTAL
Outras
Herpes
Pele
Genito-urinário
Respiratório

Efeitos adversos graves (total)

Biológico	n (%)	Por 100 doentes-ano
Infliximab	10 (13.2%)	6.0
Etanercept	8 (8.5%)	5.2
Adalimumab	5 (12.5%)	7.6
Rituximab	1 (6.6%)	*

Infecções graves

Biológico	n (%)	Por 100 doentes-ano
Infliximab	4 (5.9%)*	2.4
Etanercept	1 (1.7%)	0.7
Adalimumab	4 (9.4%)**	6.1
Rituximab	1 (6.6%)	----

A maioria das infecções (7/9) foram reportadas após 400 dias de terapêutica

* - 2 casos de pielonefrite, 1 pneumonia e 1 infecção por *Mycobacterium avium*

** - 2 casos de pneumonia, 1 de urosépsis e 1 de empiema da coxa

Reacções alérgicas graves

Biológicos	n (%)	Por 100 doentes-ano
Infliximab	5 (5.9%)*	3.0
Etanercept	1 (1.7%)	0.7
Adalimumab	0	0

* - 3 casos de anafilaxia e 2 casos de toxidermia, em 4 doentes

Reacções de alérgicas

Biológico	Reacções infusionais	Reacções cutâneas sistémicas	Reacções cutâneas localizadas
Infliximab	6 (3)	5 (2)	NA
Etanercept	NA	5 (1)	2
Adalimumab	NA	4	0

Reacções cutâneas no local de injecção muito abaixo do esperado

Outros efeitos adversos graves

Biológico	n (%)	Por 100 doentes-ano
Infliximab	1 (1.4%)	0.6
Etanercept	6 (8.4%)*	3.9
Adalimumab	1 (3.1%)	3.1

* - 3 casos de patologia imunomediada (paniculite, mononeuropatia e polisserosite), 1 caso de osteonecrose, 1 caso de hepatotoxicidade e 1 caso de neoplasia renal

Discussão

- Não houve registo de qualquer caso de linfoma ou de tuberculose
- Um caso de infecção por *Mycobacterium avium*
- Infecções reportadas de acordo com o esperado para os antagonistas do TNF (graves e não graves)
- Reacções de hipersensibilidade não graves abaixo do esperado

Conclusão

- A BioRePorTAR parece ser uma ferramenta útil para monitorizar a segurança da terapêutica anti-TNF
- É necessário maior tempo de seguimento para avaliar a segurança de outras terapêuticas biotecnológicas (rituximab, abatacept e tocilizumab)