

Farmaci biotecnologici e autoimmunità

Risposta immunitaria

- La risposta immunitaria fisiologica può neutralizzare con successo tossine, inattivare virus, eliminare patogeni, distruggere cellule trasformate.
- Una risposta inadeguata e non controllata può invece portare ad un esteso danno tissutale e ad una reattività contro gli antigeni self.

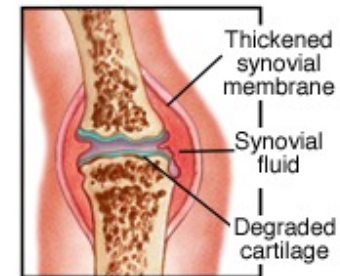
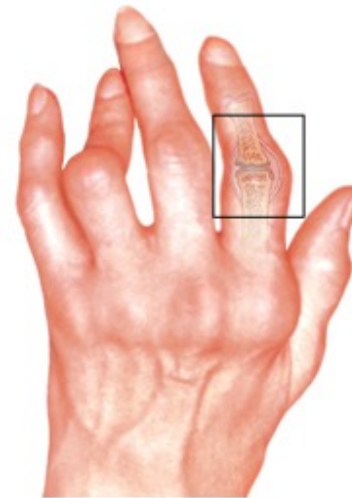
L'effetto immunosoppressore può essere ottenuto bloccando:

- Fattori solubili, come le citochine (TNF α , IL6, IL17, IL 12/23, etc) coinvolte nell'amplificazione della risposta immune
- Molecole accessorie (quali CD4, CD8, CD28) che inviano alla cellula un segnale costimolatorio
- Molecole di adesione (CD11/ CD18, CD54, VCAM-1, le selectine) deputate tanto a mediare i contatti intercellulari quanto la migrazione cellulare nel sito di flogosi
- Molecole responsabili dell'iniziazione della risposta immune cellulomediata (molecole HLA di classe II, recettore T cellulare)

Artrite reumatoide dal 1999

- Farmaci anti TNFa

- Infliximab
- Adalimumab
- Etanercept
- Golimumab
- Certolizumab



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

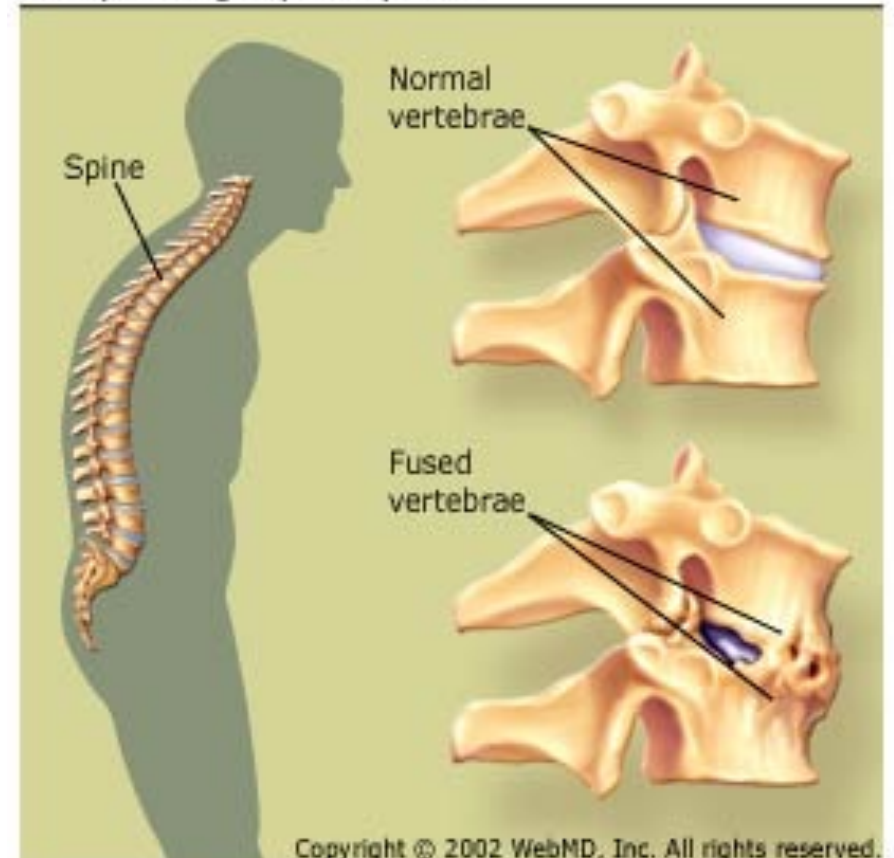
- Altri bersagli

- Tocilizumab (blocco del recettore di IL6)
- Rituximab (anti CD20 dei linfociti B)
- Anakinra (inibitore di IL1)
- Abatacept (inibitore della costimolazione dei linfociti T)

Spondilite sclerosante e spondiloartrite

- Farmaci anti TNFa
 - Infliximab
 - Adalimumab
 - Etanercept
 - Golimumab
 - Certolizumab
- Altri bersagli
 - Secukinumab

Ankylosing Spondylitis



Psoriasi e Artrite psoriasica

- Farmaci anti TNFa

- Infliximab
- Adalimumab
- Etanercept
- Golimumab
- Certolizumab

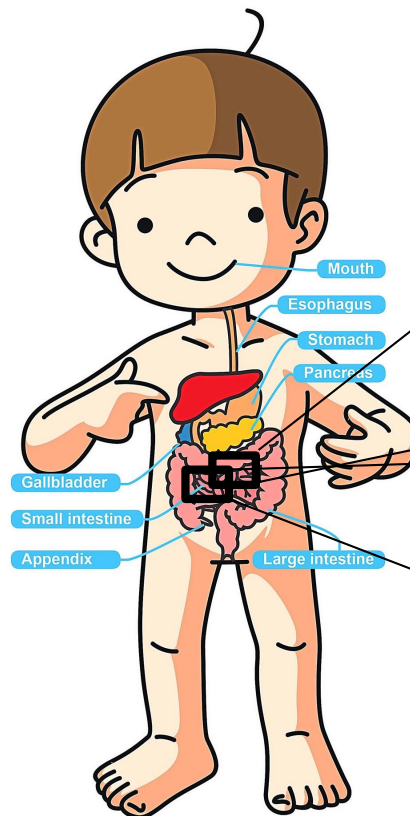
- Altri bersagli

- Ustekinumab
- Secukinumab



Malattie infiammatorie croniche intestinali

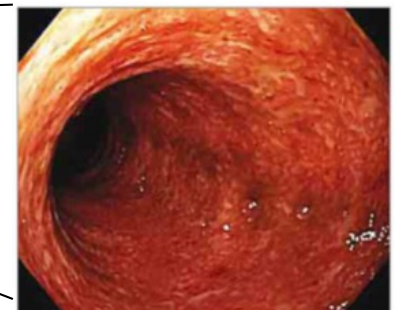
- Farmaci anti TNF α
 - Infliximab
 - Adalimumab
 - Golimumab
- Altri bersagli
 - Vedolizumab



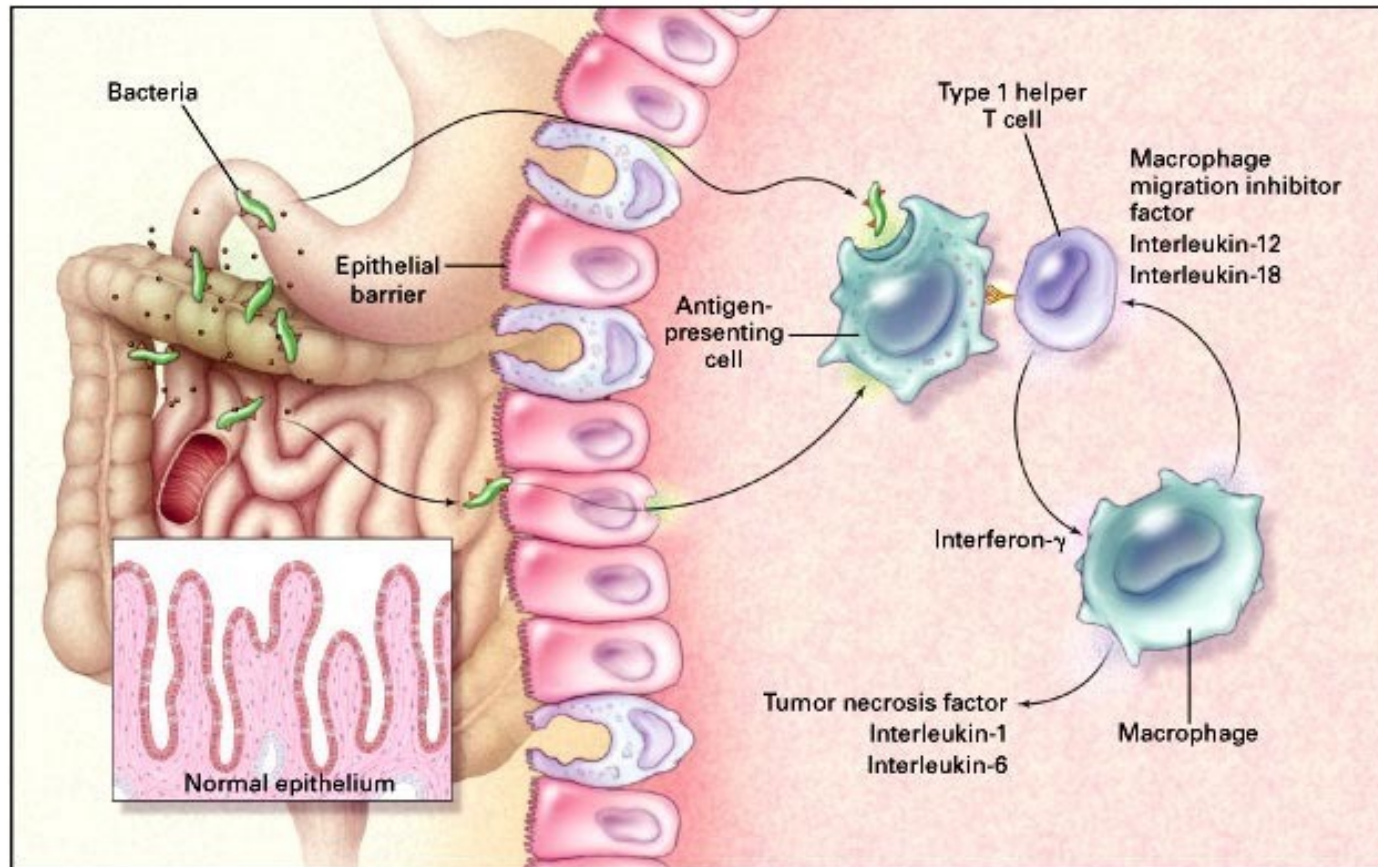
Crohn Disease



Ulcerative Colitis

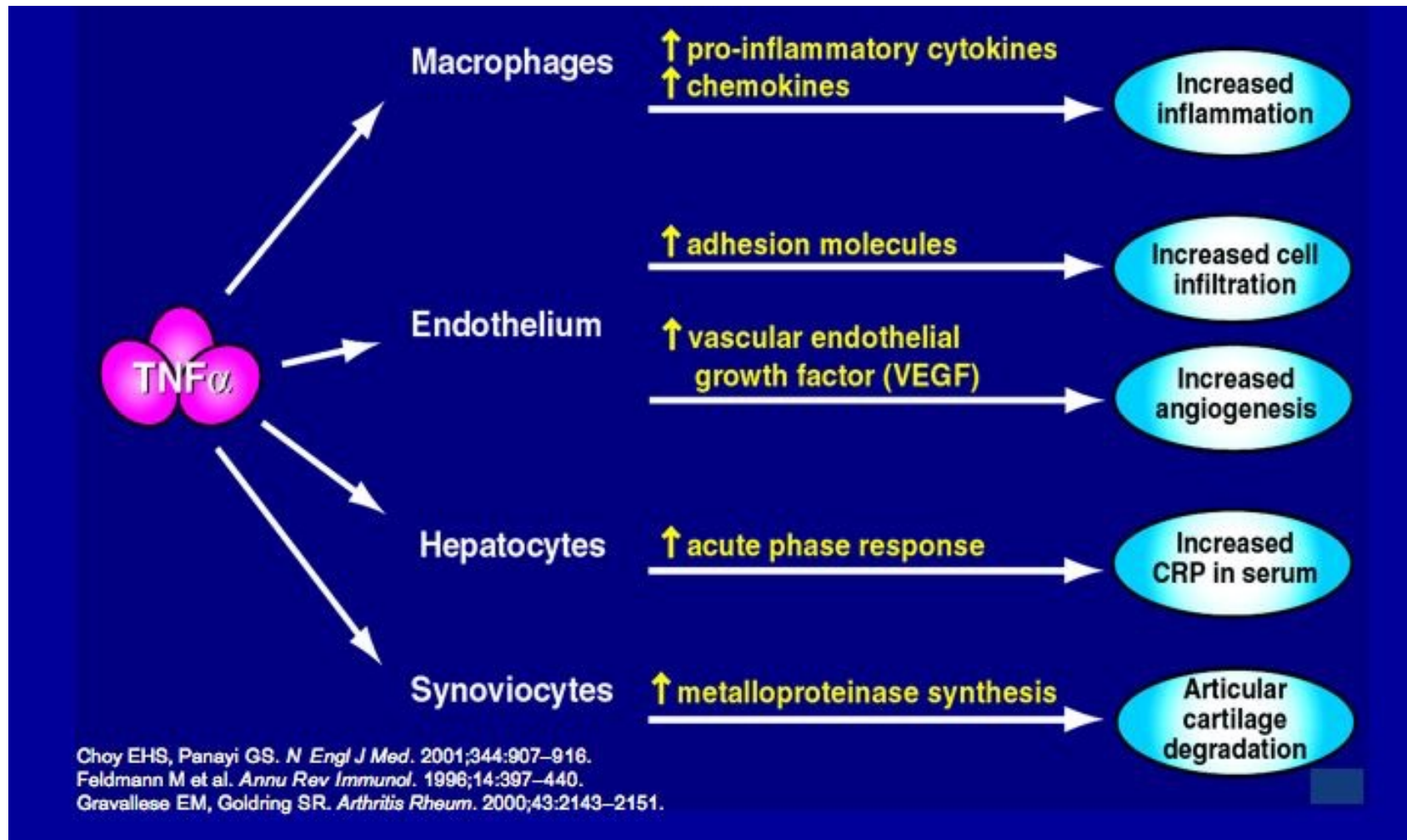


Malattie infiammatorie croniche intestinali



TNF α (fattore di necrosi tumorale alfa)

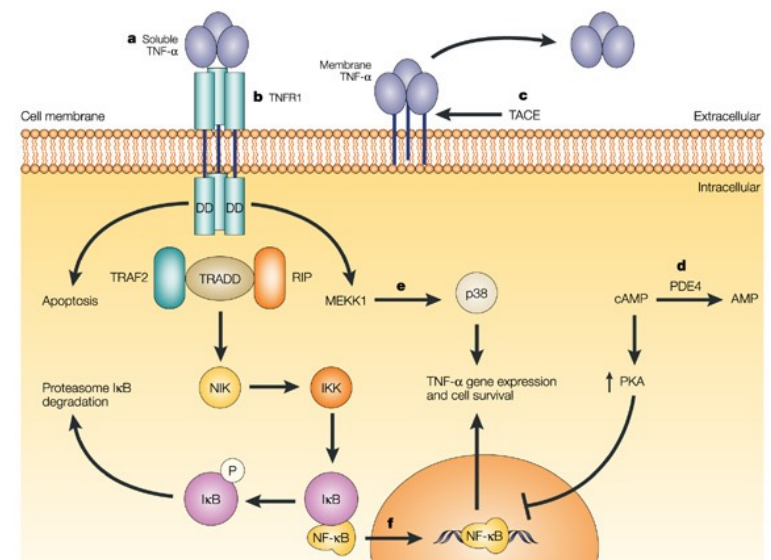
- Citochina coinvolta nell'inflammatione sistemica.
- Prodotta principalmente da macrofagi, ma anche da linfociti T CD4+, cellule NK, neutrofili, mastociti, eosinofili e neuroni.



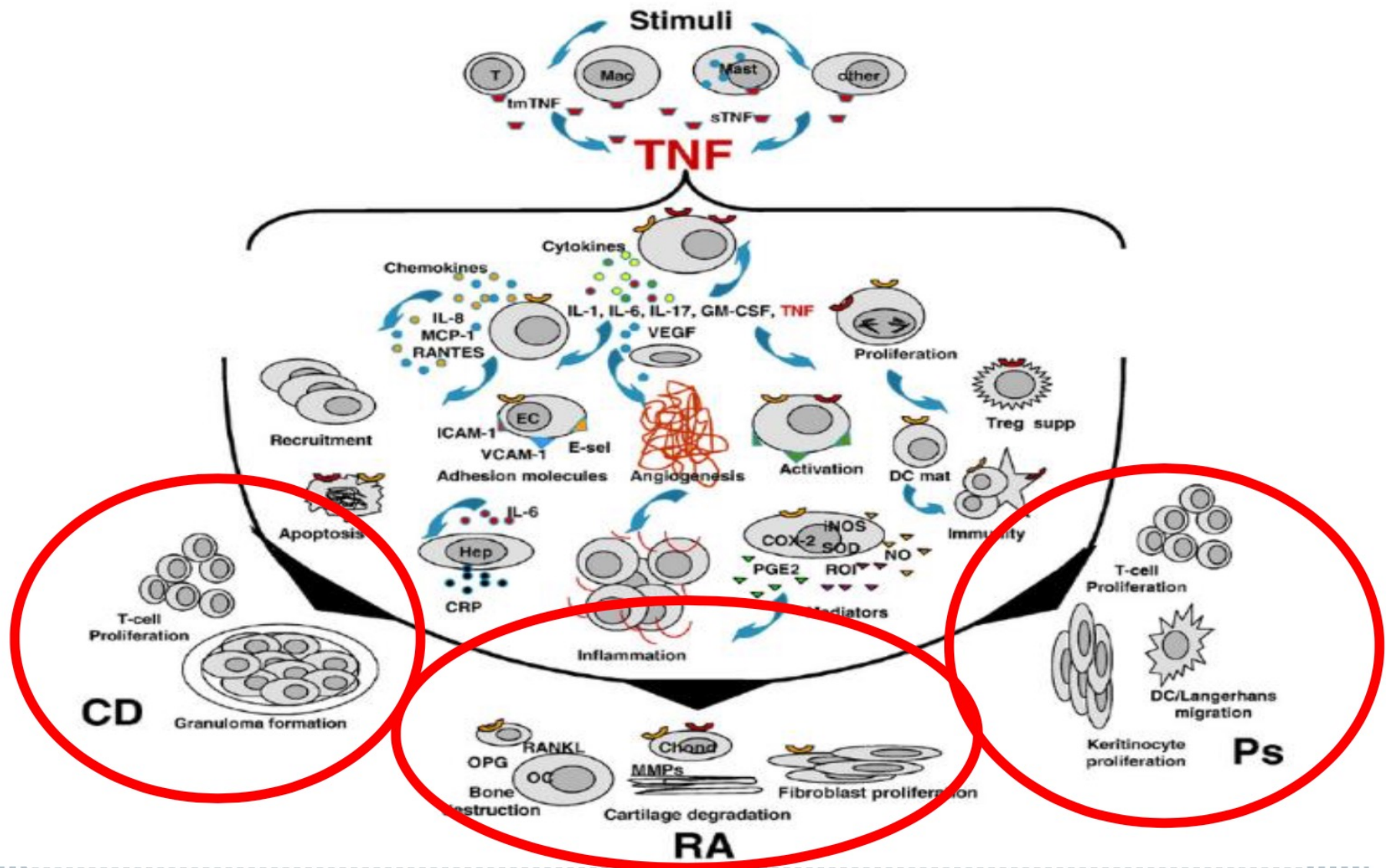
TNF-R1 espresso nella maggior parte dei tessuti, attivato sia dalla frazione di TNF legata alla membrana sia dalla forma solubile. Il legame al TNFR1 induce morte cellulare per apoptosi in quanto nella porzione citoplasmatica del recettore son presenti i cosiddetti domini di morte (DD).

TNF-R2 si trova solo nelle cellule del sistema immunitario, risponde solo alla forma solubile del TNF.

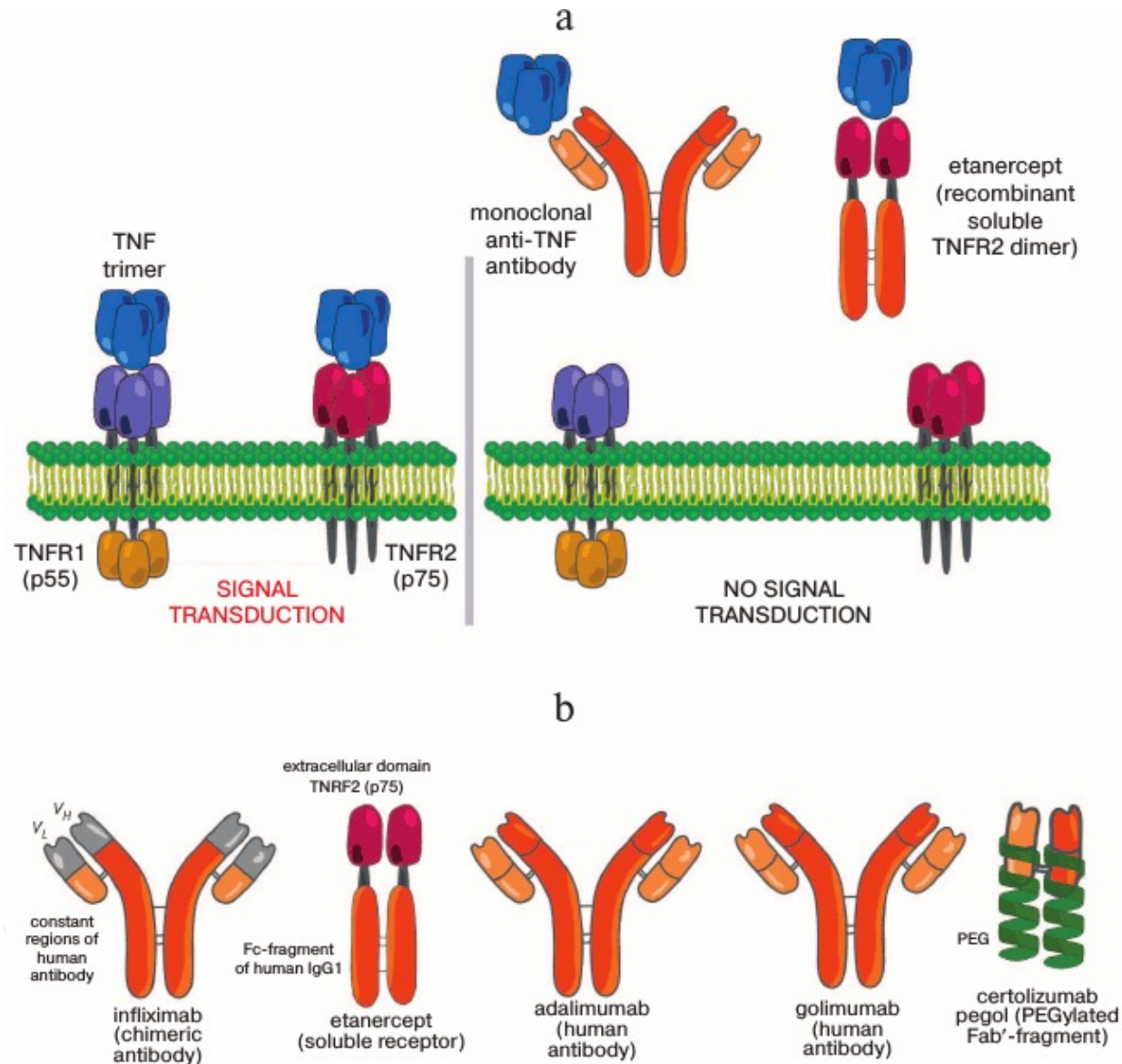
Il legame al TNFR2 induce sopravvivenza e proliferazione cellulare, principalmente grazie all'attivazione del fattore trascrizionale NF- κ B e altri fattori che inducono un profilo trascrizionale proinfiammatorio.



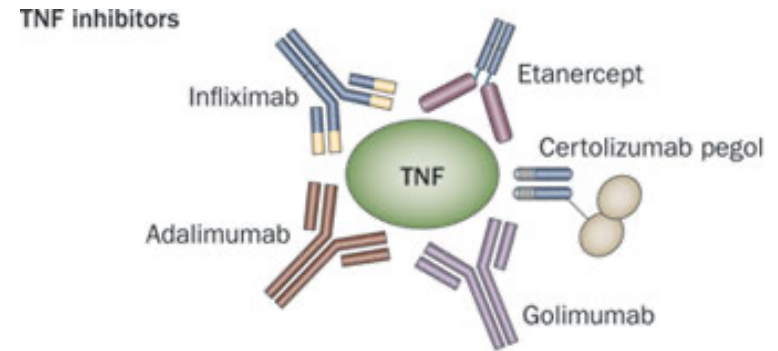
TNF alfa e ruolo patogenetico



Anticorpi anti TNFa



Infliximab (Remicade, Flixabi, Inflectra, Remsima, Zessly)

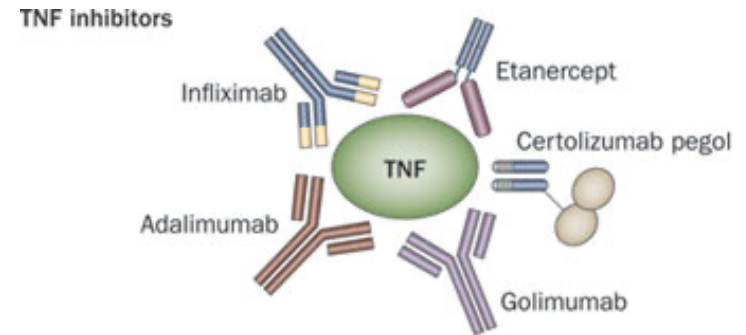


- Anticorpo monoclonale chimerico IgG1.
- Bersaglio: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: infusione endovenosa, in 2 ore, premedicazione con steroide, antistaminico e/o paracetamolo.
- Dosaggio: 3-5 mg/kg peso.
- Frequenza: dopo carico, ogni 8 settimane.
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, spondilite anchilosante, colite ulcerosa, malattia di Crohn

Infliximab fl 100 mg

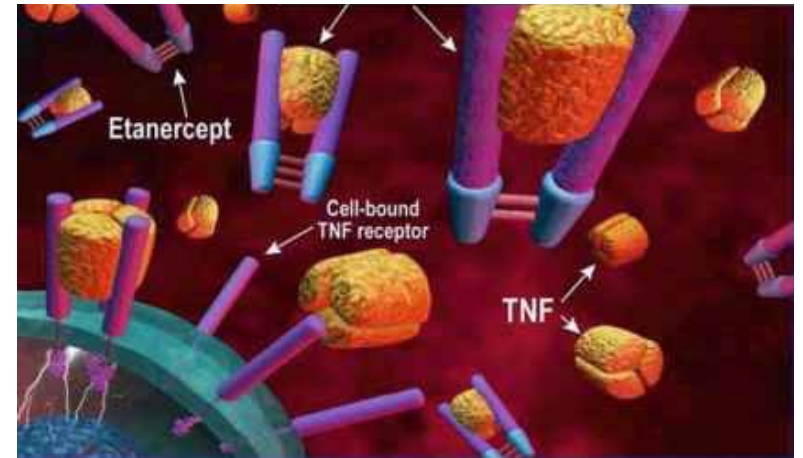
Remicade	765,03 €
Flixabi	637,52 €
Inflectra	637,52 €
Remsima	637,52 €
Zessly	637,52 €

Adalimumab (Humira, Amgevita, Hyrimoz, Idacio, Imraldi)



- Anticorpo monoclonale umano IgG1.
- Target: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: sottocute
- Dosaggio: 40 mg
- Frequenza: ogni 14 giorni
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante, spondiloartrite, colite ulcerosa, malattia di Crohn....

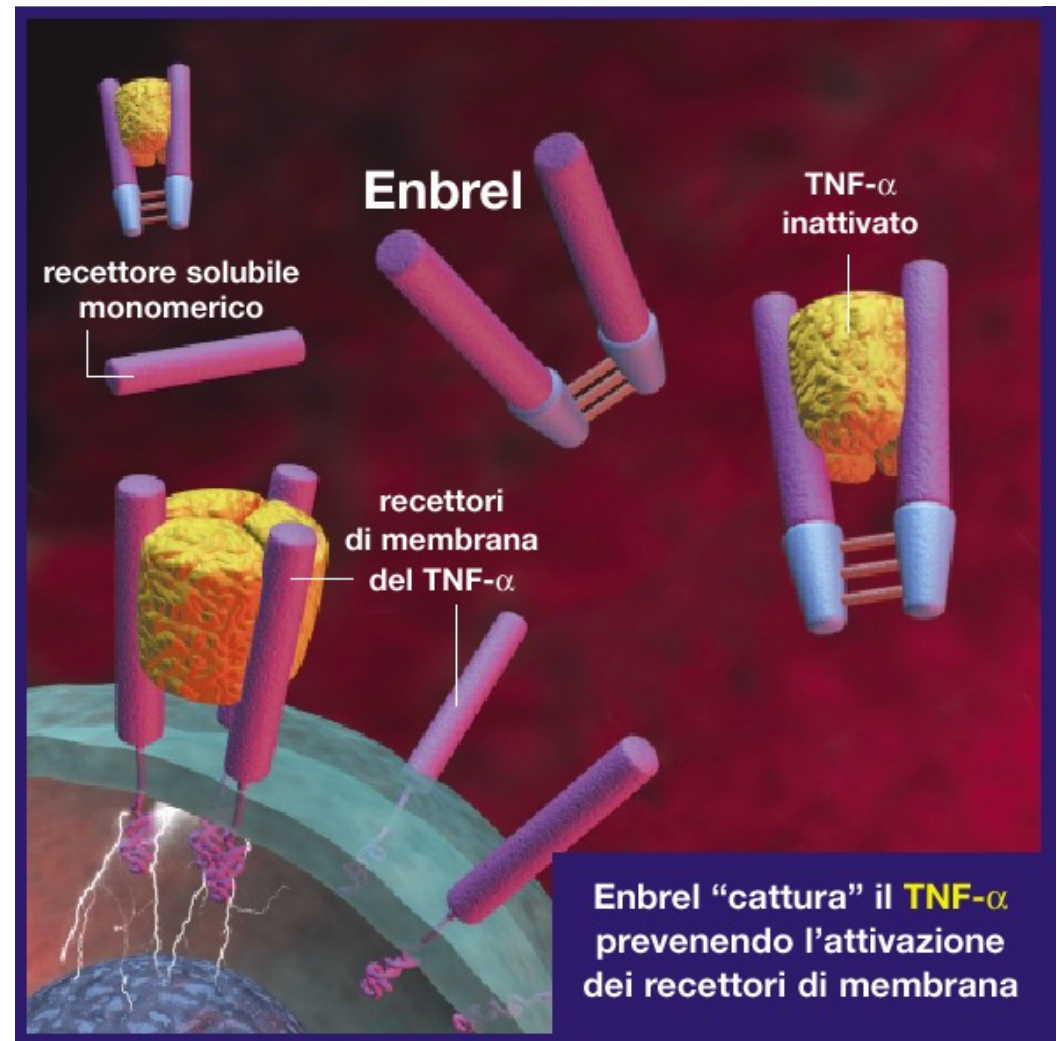
Etanercept (Enbrel, Benepali, Erelzi)



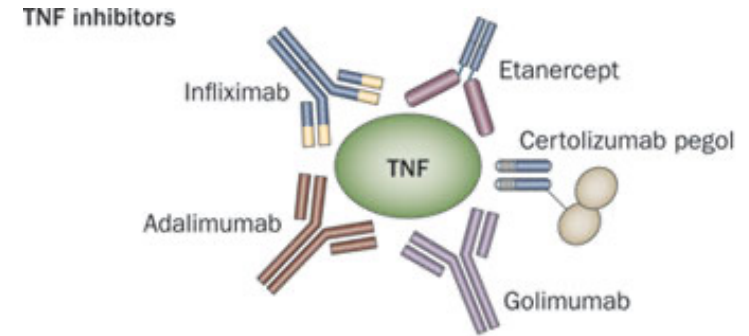
- Proteina chimerica di fusione del recettore umano del TNF alfa (TNFR2) con la frazione Fc dell'IgG1 umana.
- Target: TNF alfa solubile e TNF β .
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: 50 mg.
- Frequenza: settimanale
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, psoriasi, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante.

Utilizzo della porzione Fc per stabilizzare proteine ingegnerizzate: l'etanercept

- Questo fenomeno è stato utilizzato per stabilizzare proteine di fusione prodotte a scopo terapeutico.
- L'efficacia clinica Etanercept è legata anche all'aumento del tempo di emivita dovuto all'interazione del frammento Fc con il recettore di Brambell



Golimumab (Simponi)



- Anticorpo monoclonale umano IgG1.
- Target: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: 50 mg.
- Frequenza: mensile
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondilite anchilosante, spondiloartrite, colite ulcerosa.

Certolizumab pegol (Cimzia)



Nature Reviews | Drug Discovery

- Frammento Fab (manca Fc) di anticorpo ricombinante umanizzato coniugato con polietilenglicole (PEG).
- Target: TNF alfa solubile e di membrana.
- Via di somministrazione: sottocute.
- Dosaggio: dopo carico, 200 mg.
- Frequenza: ogni 2 settimane
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante

Produzione di FAb' umanizzato: certolizumab pegol (Cimzia®)

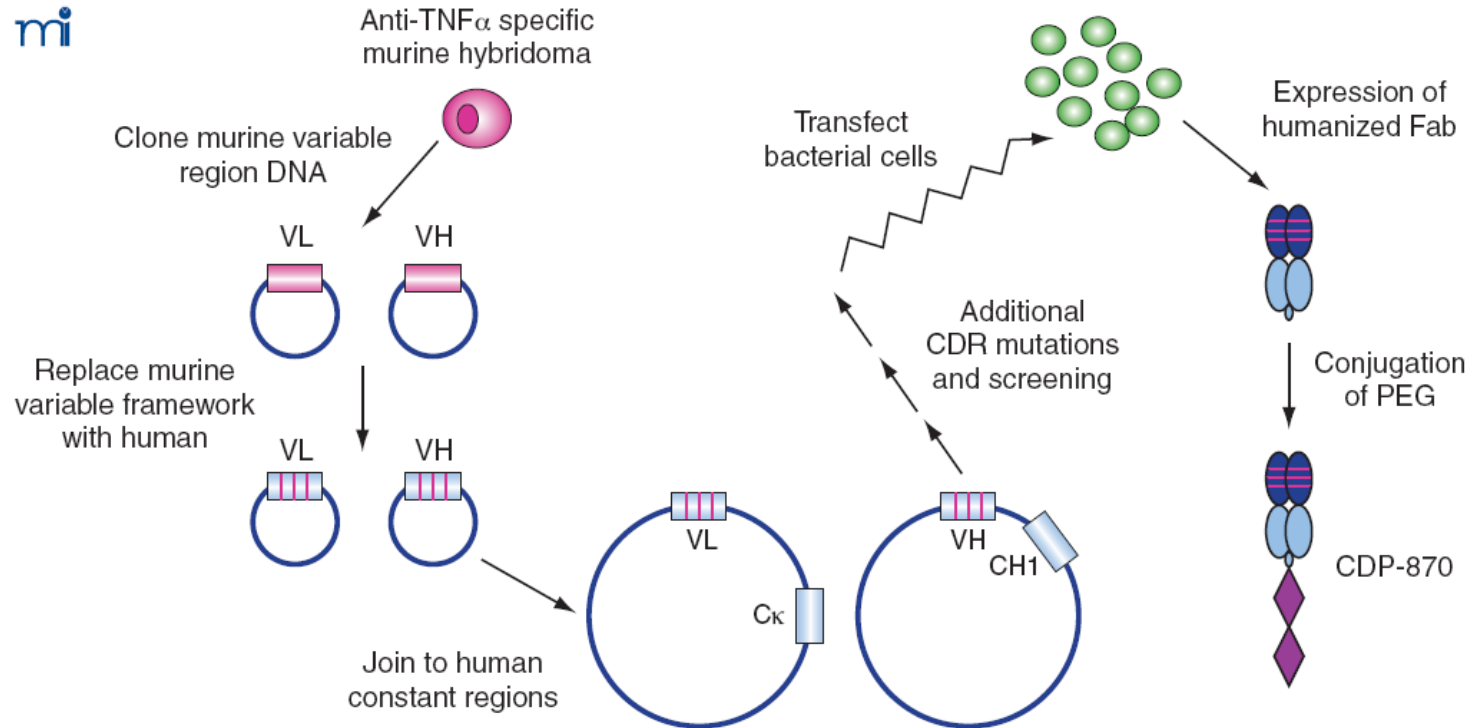
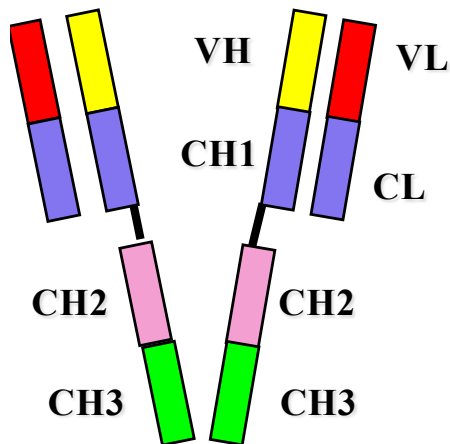


Figure 4. Derivation of CDP870 from a murine TNF α -specific MAb using recombinant DNA technology and protein engineering. The cloned murine variable light and heavy chain cDNAs are modified to insert human framework sequences, and thus only the CDR sequences remain from the original mouse monoclonal antibody. Because this may reduce affinity for the original antigen, additional site-specific mutations may be necessary within the CDR sequences. Because the native Fab is typically not glycosylated, CDP-870 can be expressed in bocterial cells; PEG is conjugated to the purified humanized molecule.

da Fleischmann & Shealy, Molecular Interventions 2003



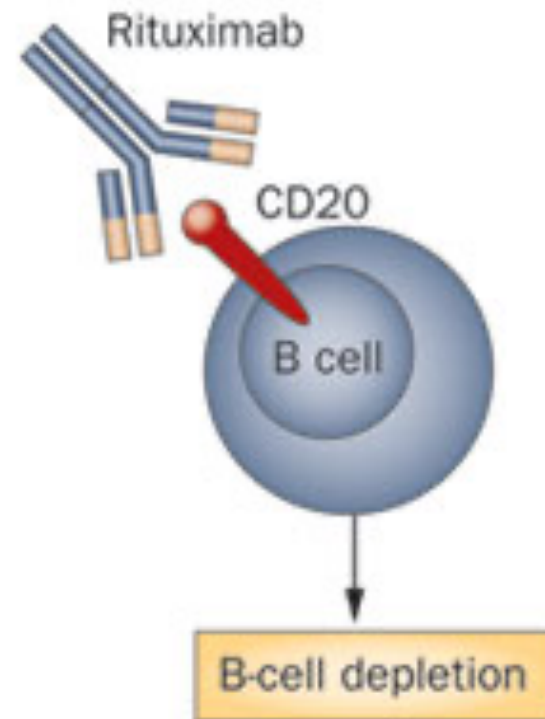
La peghilazione prolunga il $t_{1/2}$
e riduce l'immunogenicità

Farmaci biotecnologici non anti TNF utilizzati nelle malattie autoimmuni

- Negli ultimi anni sono stati prodotti nuovi farmaci biotecnologici che agiscono bloccando altre vie patogenetiche (IL6, attivazione dei T linfociti e costimolazione, IL17, integrine, IL 12/23, etc).

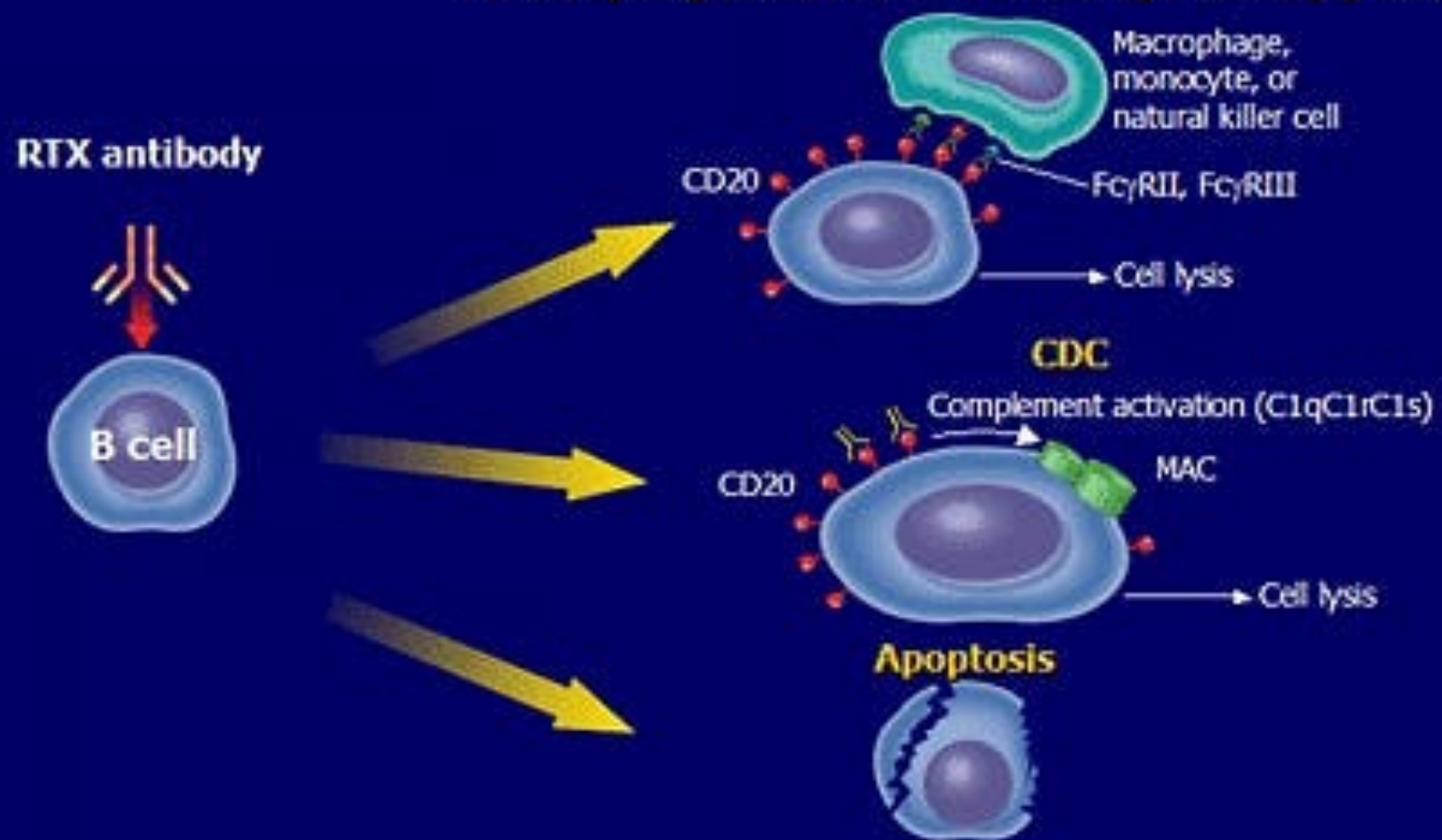
Farmaco	Nome commerciale	Indicazioni	Bersaglio	Via di somm.
Rituximab	Mabthera®, Truxima®, Rixathon®	Linfoma non H, LLC, RA	CD20	i.v., s.c.

Anticorpo chimerico (IgG1)



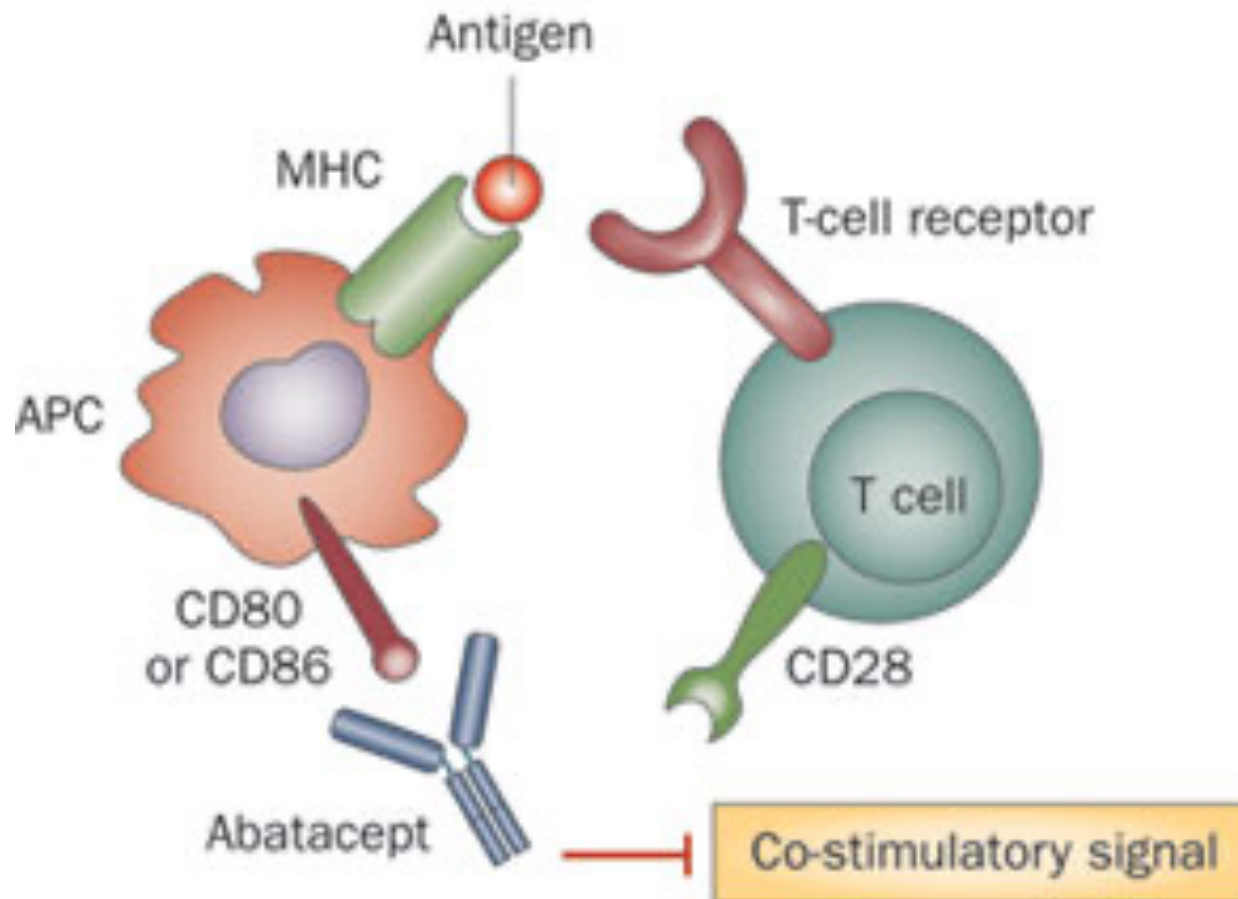
Rituximab: Mechanism of Action

Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity (ADCC)



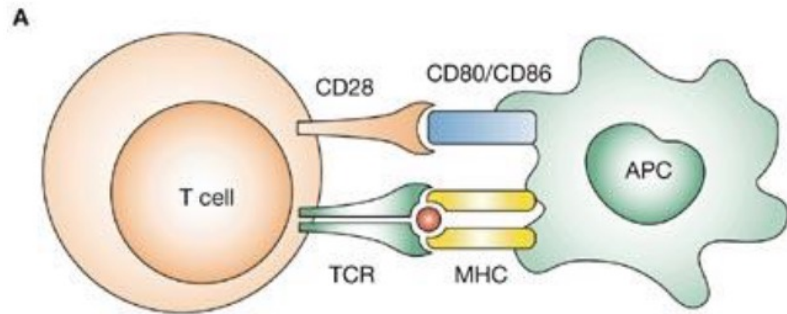
Anderson DR et al. *Biochem Soc Trans.* 1997;25:705-708; Golay J et al. *Blood.* 2000;95:3900-3908; Reff ME et al. *Blood.* 1994;83:435-445; Clynes RA et al. *Nat Med.* 2000;6:443-446; Shan D et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2000;48:673-683; Silverman GJ et al. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1484-1492.

Abatacept (Orencia®)

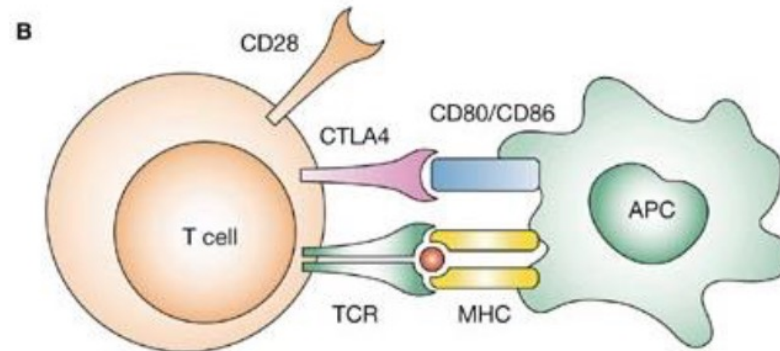


Modula la risposta immune legandosi al CD80/CD86 sulle cellule presentanti l'antigene, e previene il legame costimolatorio col CD28 sulla cellula T naive riducendo l'attivazione delle cellule T

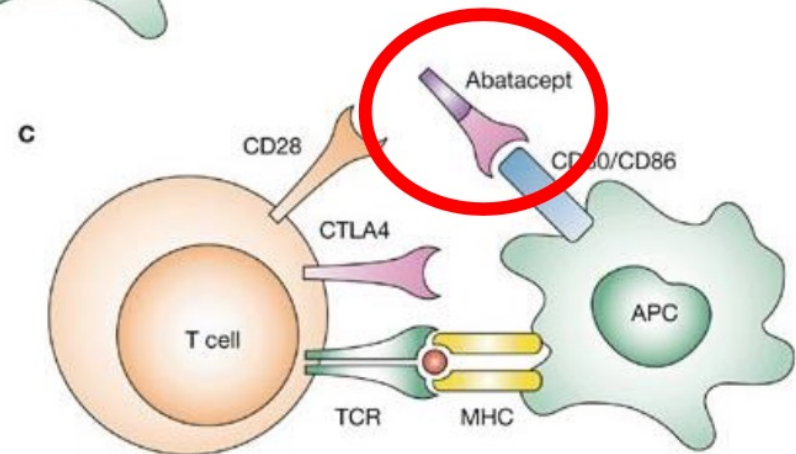
Costimolazione dei linfociti



CTLA4 come segnale di controllo fisiologico alla iperattivazione Linfocita T.

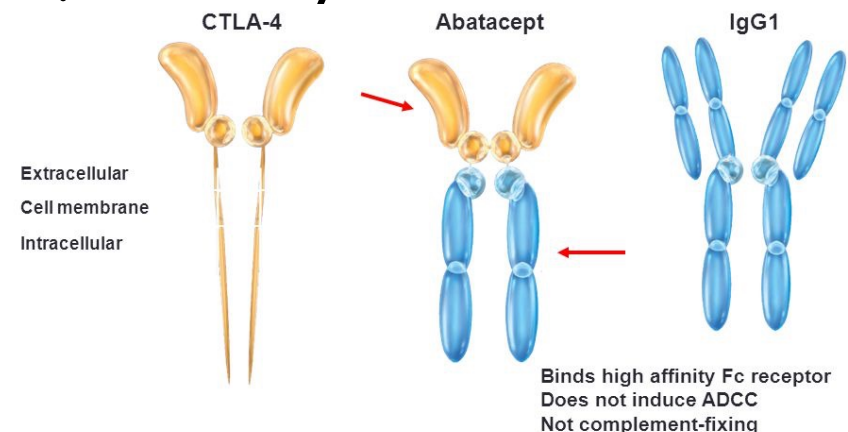


Ruolo di abatacept nel blocco della costimolazione.

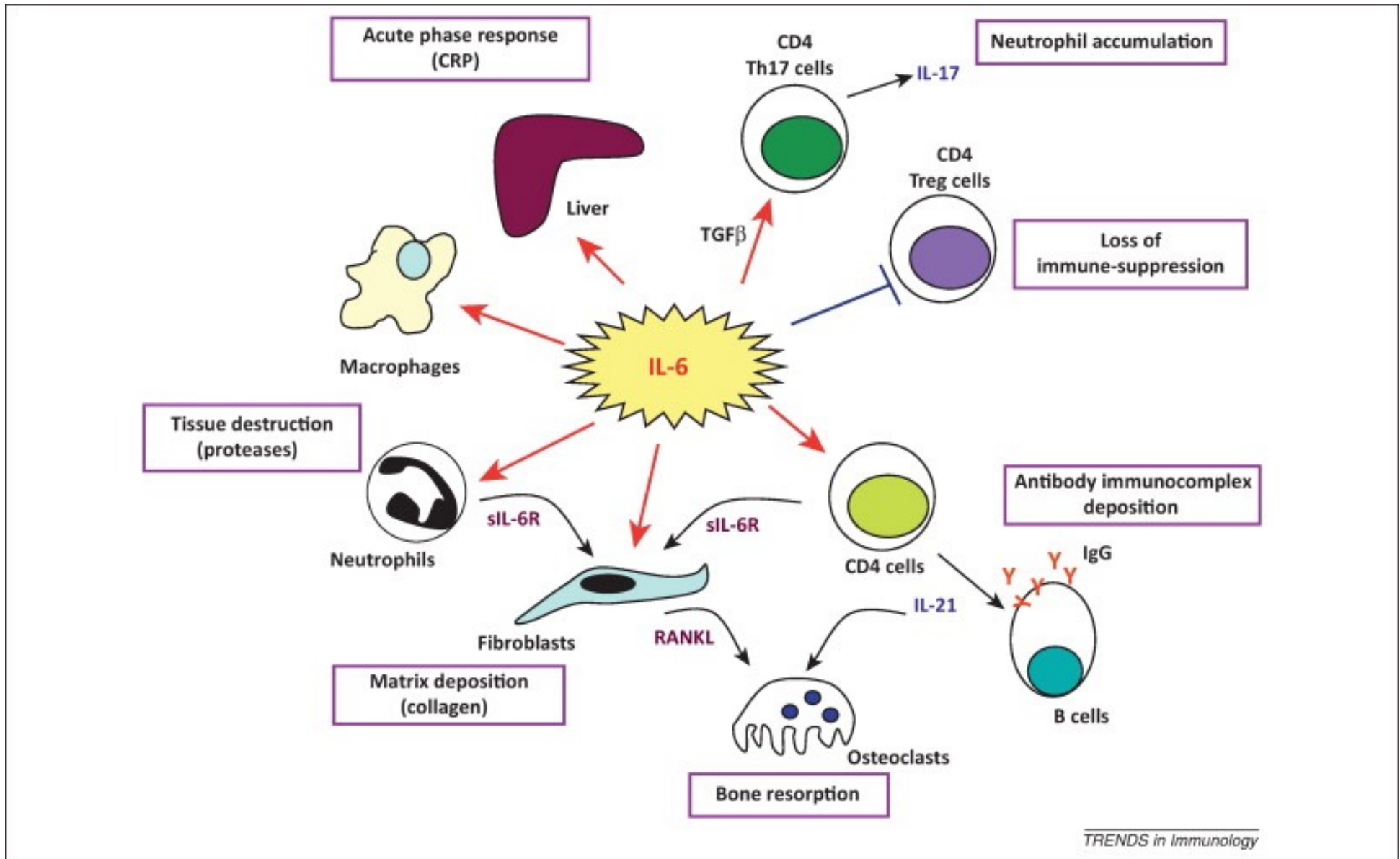


Abatacept (Orencia)

- Proteina di fusione composta da regione Fc di IgG1 fusa al dominio extracellulare di CTLA-4.
- Target: CD80/86 sulle APC.
- Via di somministrazione: infusione endovenosa di 30 minuti / sottocute.
- Dosaggio: 10 mg/kg e.v. / 125 mg s.c.
- Frequenza: ogni 4 settimane / settimanale
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile.

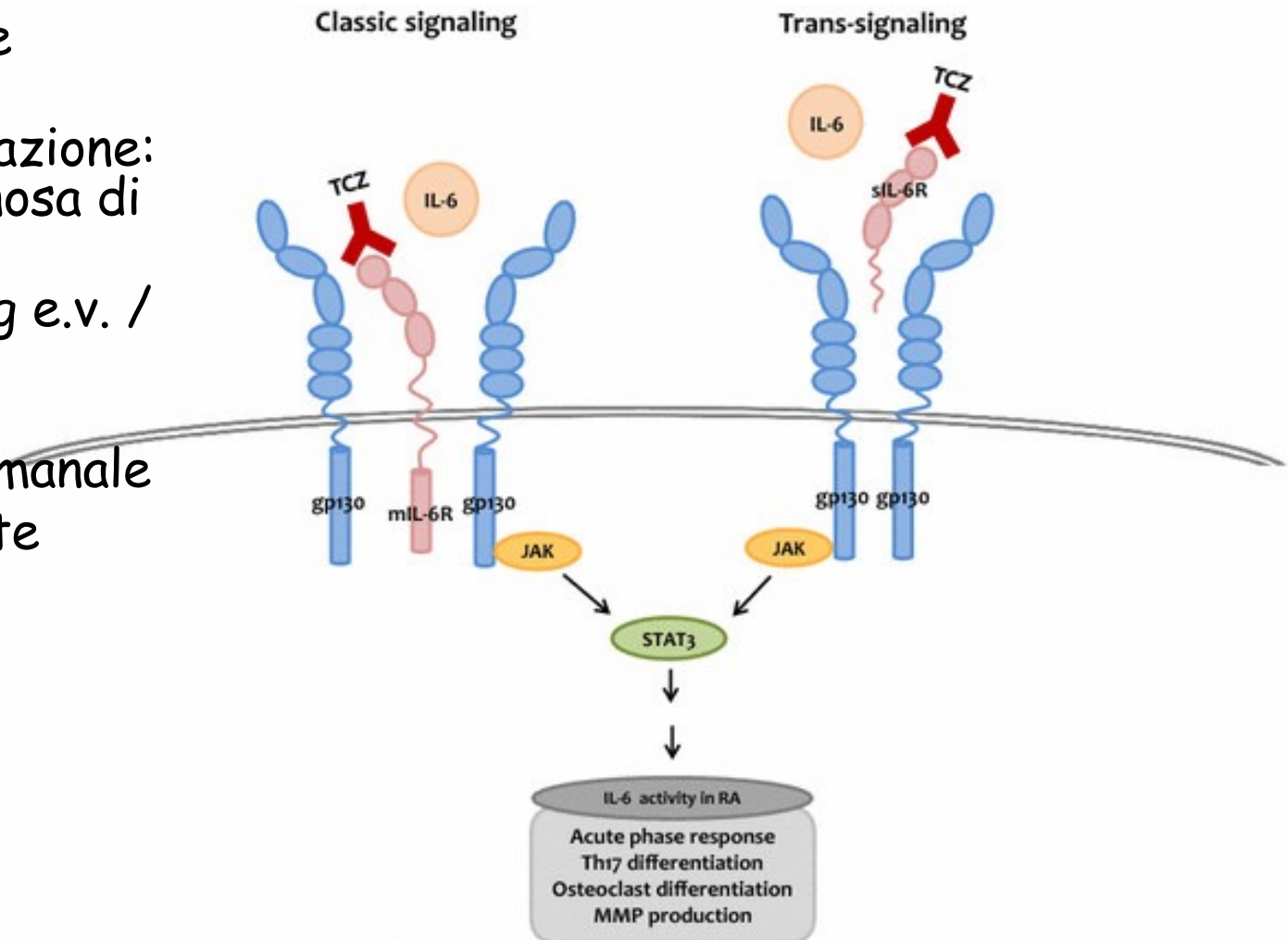


Interleukina 6

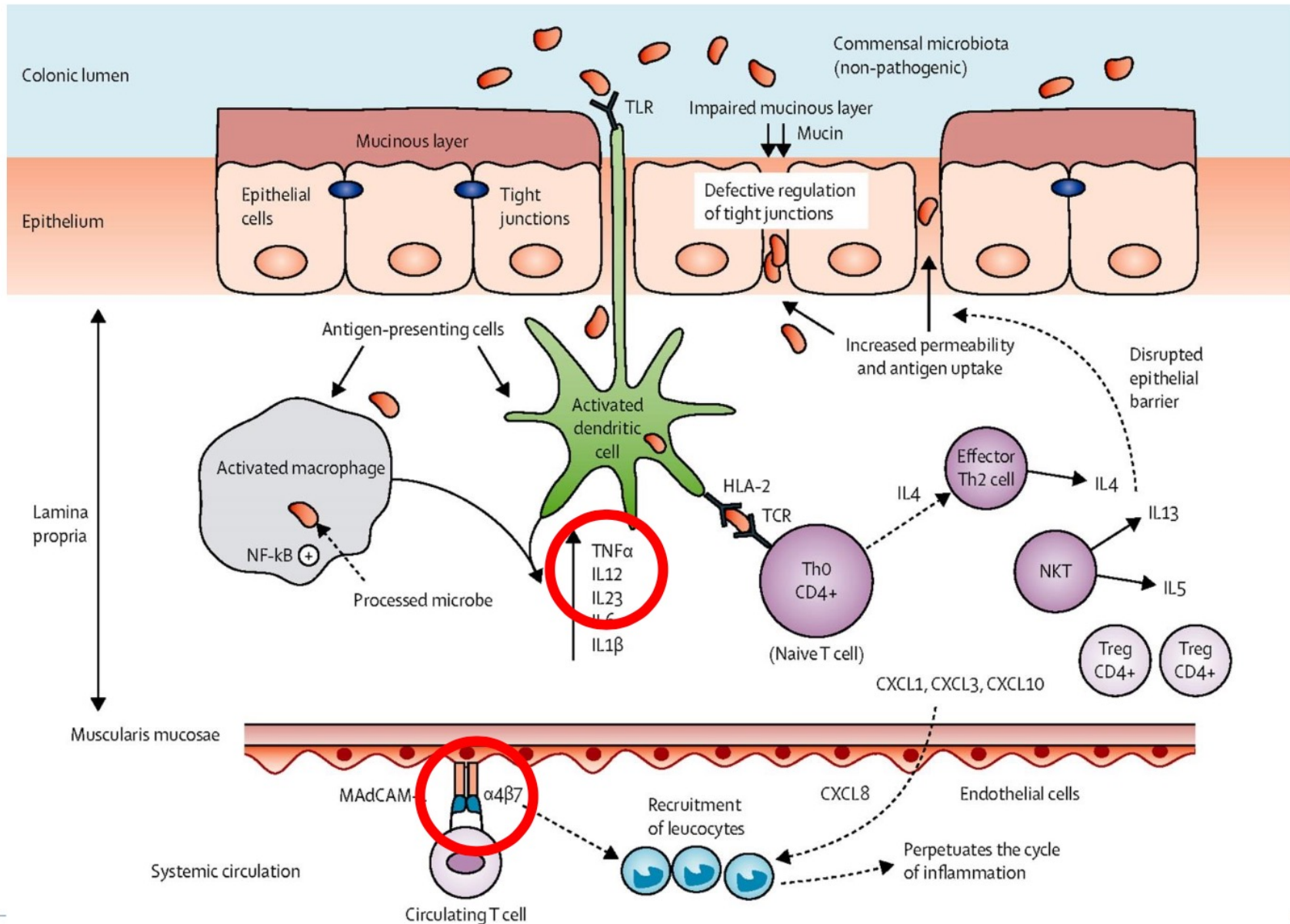


Tocilizumab (Roactemra®)

- Anticorpo monoclonale umanizzato IgG1k.
- Target: recettore umano dell'IL-6.
- Via di somministrazione: infusione endovenosa di 1 ora / sottocute.
- Dosaggio: 8 mg/kg e.v. / 162 mg s.c.
- Frequenza: ogni 4 settimane / settimanale
- Indicazioni: artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile.



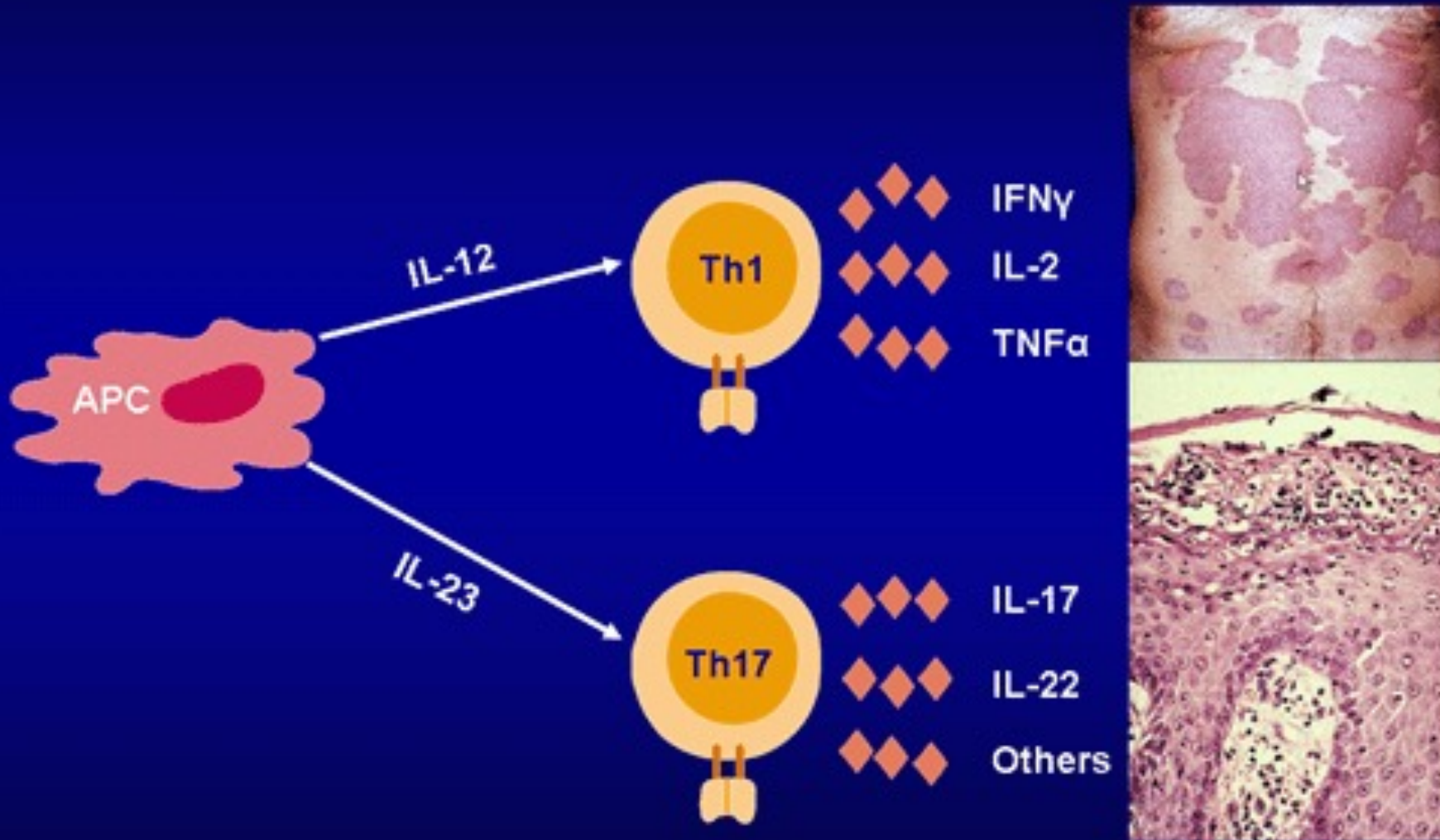
MICI



Vedolizumab (Entyvio)

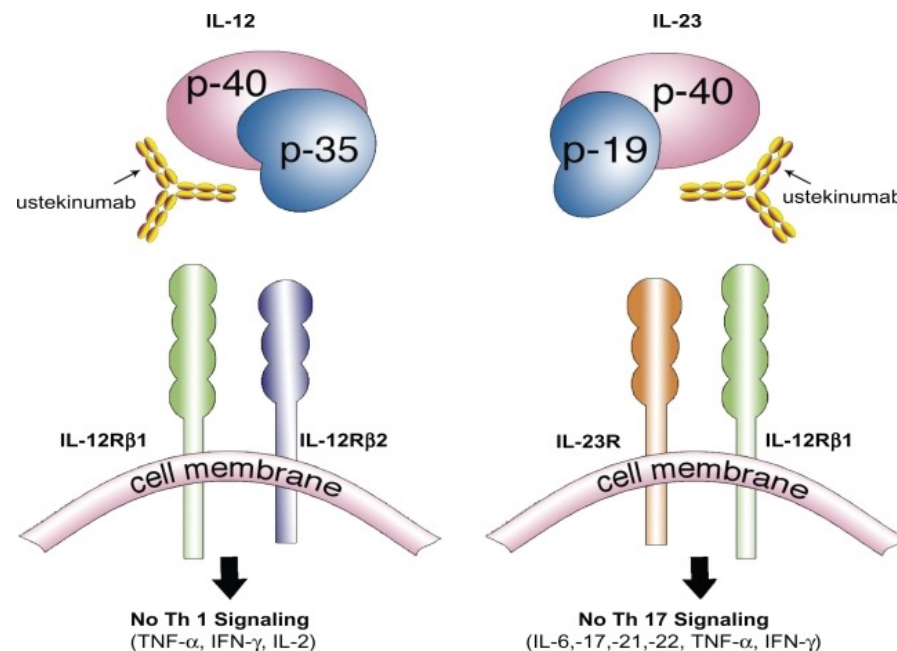
- Anticorpo monoclonale umanizzato IgG1.
Target: integrina $\alpha4\beta7$.
Via di somministrazione: infusione endovenosa, 30 minuti. Dosaggio: 300 mg.
Frequenza: dopo carico iniziale, ogni 8 settimane.
Indicazioni: rettocolite ulcerosa, morbo di Crohn.

Psoriasis: Targeting the IL-12/23 Pathway



APC = antigen-presenting cell; IFN = interferon; IL = interleukin; Th = T helper; TNF = tumor necrosis factor.
Lowes AM, Bowcock AM, Krueger JG. Nature 2007; 445: 866-873

Ustekinumab (Stelara)



- Anticorpo monoclonale IgG1 umano
Target: subunità p40 comune a IL 12/23.
Via di somministrazione: sottocute.
Dosaggio: 45 mg.
Frequenza: dopo carico iniziale, ogni 12 settimane. Indicazioni: Psoriasi, Artrite Psoriasica, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa.

Vie di somministrazione

- Endovena

- Infliximab
- Abatacept
- Tocilizumab
- Rituximab
- Vedolizumab

- Sottocute

- Adalimumab
- Etanercept
- Golimumab
- Certolizumab
- Ustekinumab
- (Secukinumab)
- Abatacept
- Tocilizumab

Infusione endovenosa

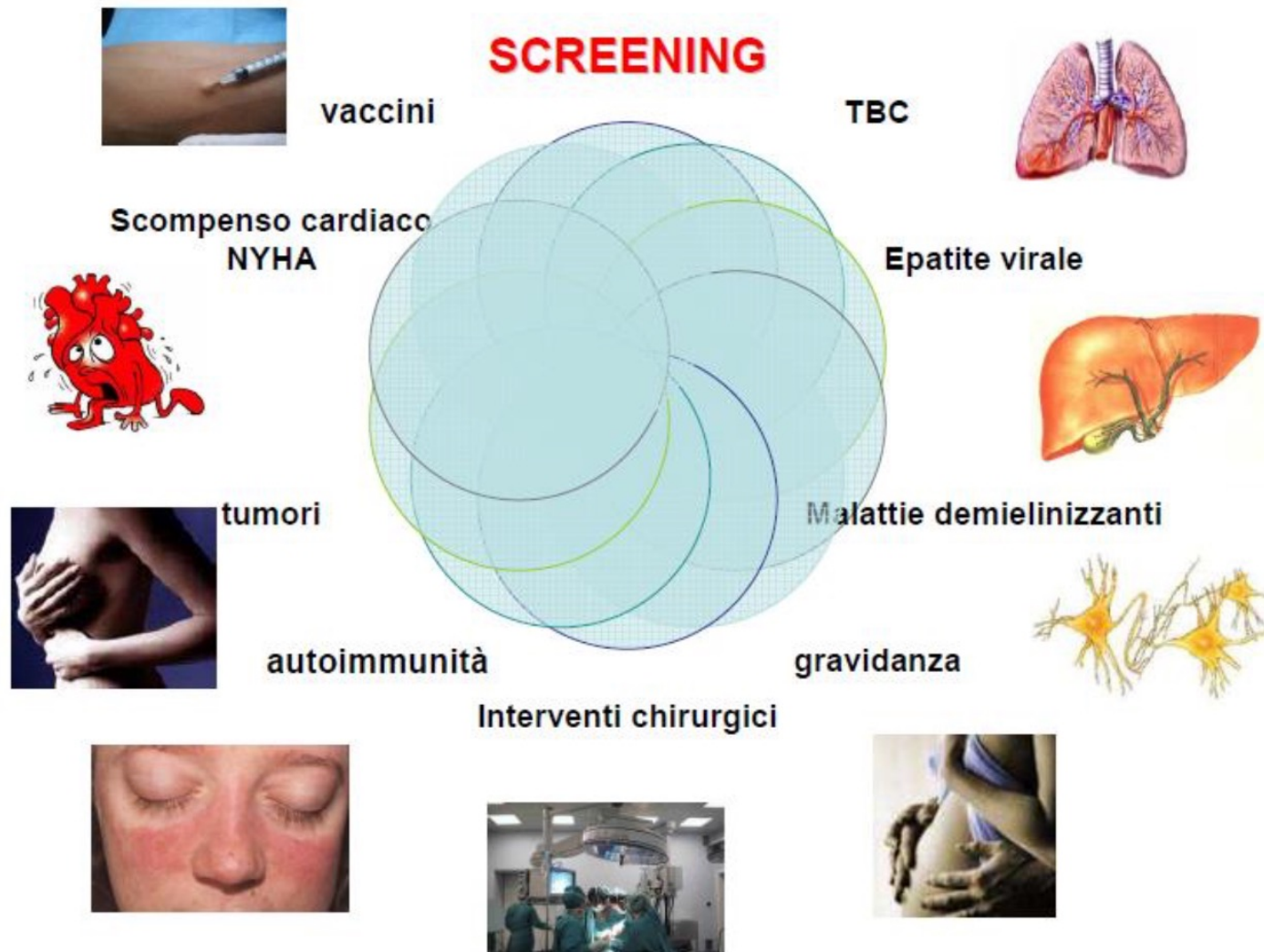
Reazioni alle infusioni.

- Forme acute (entro 24 h, 3-6%): eritema, prurito, orticaria, rare crisi vasomotorie (anafilassi).
 - Rallentare i tempi di infusione, somministrare premedicazioni (antistaminici, steroidi, paracetamolo).
 - Con reazioni severe, sospendere infusione, iniziare trattamento antistaminico e steroideo. Prendere in considerazione sospensione e/o switch.
- Forme ritardate (fino a 14 giorni dopo, 1-2%): malattia da siero (astenia, mialgie, febbre, angioedema, orticaria), spesso associate a anticorpi anti farmaco.
 - Prevenzione con immunosoppressori. Sospendere biologico e switch.

Iniezione sottocutanea

- Reazione al sito di iniezione (eritema, prurito, dolor e tumor).
- Cambiare continuamente il sito di inoculazione, iniettare lentamente, farmaco a temperatura ambiente.
- Non rappresenta una controindicazione alla terapia, per la maggior parte di moderata entità, gestibile con terapie sintomatiche.

Prima di iniziare



Infezioni

- Le infezioni sono l'effetto collaterale più frequente, nella maggior parte dei casi interessano il tratto respiratorio, urinario, cute e tessuti molli, non gravi.
- In corso di malattie croniche il rischio di infezioni è comunque aumentato rispetto alla popolazione generale.
- Gli Anti TNF possono riattivare le infezioni da H. Zoster.
- Basso rischio di infezioni da HHV, CMV e EBV.
- Screening per HIV in pazienti selezionati a rischio.

Nelle infezioni

- Comuni le infezioni vie aeree superiori con sintomi similinfluenzali: valutazione clinico/laboratoristica per eventuale infezione batterica e relativa terapia antibiotica, altrimenti sintomatici.
- Infezioni maggiori intercorrenti: **sospensione!**
 - Va iniziata antibioticoterapia, o terapia antivirale (Zoster) con ripresa del biologico alla guarigione.

Infezione tubercolare

- Anti-TNF determinano lisi del granuloma che isola il micobatterio
- Il rischio varia a seconda del biologico: etanercept e non anti TNF hanno un rischio minore rispetto agli anti TNF.
- Necessario screening, mediante anamnesi, intradermo-reazione di Mantoux e/o test IGRA (Quantiferon) e RX torace.
- Ripetizione test annualmente nei soggetti a rischio di esposizione in aree ad alta prevalenza, per sviluppo di nuove infezioni.

Infezione tubercolare

- TB latente prima della terapia:
 - Profilassi anti-tubercolare per ridurre il rischio di riattivazione, con isoniazide o rifampicina (solitamente isoniazide 300 mg per 9 mesi), almeno 1 mese prima del biologico.
- TB attiva durante la terapia:
 - Sospendere il biologico, iniziare terapia per TB attiva, ripresa con altri immunosoppressori o biologici a rischio ridotto, dopo almeno 2 mesi.

Infezione da HBV

- Anti TNF associati a casi di riattivazione infezione HBV nel 40% dei pazienti senza adeguata profilassi. La riattivazione è associata con una morbidità severa e mortalità aumentata.
- Necessaria valutazione dei markers HBV (HBsAg e Ab, anti HBc e HBV DNA) con individuazione delle categorie virologiche.
- Somministrare terapia orale antivirale in combinazione con anti-TNF, con monitoraggio stretto.

Infezione da HCV

- Non solo il trattamento con biologici è risultato ben tollerato ma descritti anche effetti sinergici in combinazione con antivirali.
- Comunque necessario screening anti HCV:
- Nei pazienti positivi opportuno monitoraggio e follow up con specialista infettivologo (dosaggio HCV RNA e transaminasi)
- Con epatopatia ingravescente e possibile evoluzione in HCC, biologici controindicati!

Biologici e vaccini

- Aumentato rischio di infezioni in corso di terapia immunosoppressiva e malattia infiammatoria cronica.
- Le vaccinazioni conferiscono elevata probabilità di protezione, anche se il titolo anticorpale è ridotto rispetto ai controlli sani.
- Anche con terapie concomitanti (steroidi, altri immunosoppressori) la risposta protettiva non è compromessa ai dosaggi abituali.
- Il rischio di eventi avversi e riacutizzazione di malattie autoimmuni è raro e trascurabile, rispetto ai benefici.

Biologici e vaccini

- Vaccini acellulari: (influenza, pneumococco): **CONSENTITI**. Sono raccomandate le comuni vaccinazioni (anti influenzale annuale, anti pneumococcica ogni 5 anni).
- Vaccini vivi o vivi attenuati (morbillo, rosolia, parotite, HZV, febbre gialla, tifo): **DA EVITARE**



SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: a British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and IBD Clinical Research Group position statement

*James L Alexander, Gordon W Moran, Daniel R Gaya, Tim Raine, Ailsa Hart, Nicholas A Kennedy, James O Lindsay, Jonathan MacDonald, Jonathan P Segal, Shaji Sebastian, Christian P Selinger, Miles Parkes, Philip J Smith, Anjan Dhar, Sreedhar Subramanian, Ramesh Arasaradnam, Christopher A Lamb, Tariq Ahmad, Charlie W Lees, Liz Dobson, Ruth Wakeman, Tariq H Iqbal, Ian Arnott, Nick Powell, on behalf of the Inflammatory Bowel Disease section of the British Society of Gastroenterology and the Inflammatory Bowel Disease Clinical Research Group**

Lancet Gastroenterol Hepatol
2021; 6: 218–24

Published Online
January 25, 2021
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00024-8](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00024-8)

*Listed in the appendix

Department of Metabolism,
Digestion and Reproduction,
Imperial College London,
London, UK (J L Alexander PhD,
Prof A Hart PhD,
J P Segal PhD, N Powell PhD);
Department of
Gastroenterology, Imperial
College Healthcare NHS Trust,

SARS-CoV-2 has caused a global health crisis and mass vaccination programmes provide the best opportunity for controlling transmission and protecting populations. Despite the impressive clinical trial results of the BNT162b2 (Pfizer/BioNTech), ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford/AstraZeneca), and mRNA-1273 (Moderna) vaccines, important unanswered questions remain, especially in patients with pre-existing conditions. In this position statement endorsed by the British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease (IBD) section and IBD Clinical Research Group, we consider SARS-CoV-2 vaccination strategy in patients with IBD. The risks of SARS-CoV-2 vaccination are anticipated to be very low, and we strongly support SARS-CoV-2 vaccination in patients with IBD. Based on data from previous studies with other vaccines, there are conceptual concerns that protective immune responses to SARS-CoV-2 vaccination may be diminished in some patients with IBD, such as those taking anti-TNF drugs. However, the benefits of vaccination, even in patients treated with anti-TNF drugs, are likely to outweigh these theoretical concerns. Key areas for further research are discussed, including vaccine hesitancy and its effect in the IBD community, the effect of immunosuppression on vaccine efficacy, and the search for predictive biomarkers of vaccine success.

Biologici e chirurgia

- Evidenze cliniche controverse per aumentato rischio di complicanze infettive e rallentamento della guarigione.
- Per chirurgia minore (es. cataratta): non sospendere.
- Per interventi maggiori: sospendere, 1 settimana prima e riprendere 1-2 settimane dopo.
- Sospensione anche in base ai tempi di emivita del farmaco (2-4 volte, da 1 a 10 settimane prima) e ripresa alla guarigione della ferita, in assenza di segni di infezione.

Biologici e neoplasie

- Con malattie infiammatorie croniche attive, in base a numerosi studi epidemiologici, il rischio di sviluppare neoplasie è aumentato.
- Alcuni immunosoppressori usati prima o in associazione ai biologici sono associati a rischio neoplasie (cutanee, polmonari, linfomi).
- Dai dati disponibili soprattutto per gli anti TNF, il rischio non sembrerebbe aumentato.
- Sono più sicuri i biologici non anti TNF.