



Parc Taulí Sabadell
Hospital Universitari

**Protocol d'utilització
fora de les indicacions autoritzades**

**Tractament antiTNF
en la malaltia de Behçet**

Comité Institucional de Farmacoterapèutica - Servei de Medicina Interna

Versió 1, de setembre de 2015

Índex

1	Antecedents	2
2	Malaltia de Behçet: Evidències per a la indicació d'antiTNF	3
3	Recomanacions per a la utilització dels antiTNF a la CSPT	4
3.1.1	Selecció de fàrmac i posologia recomanada	5
3.1.2	Definició de falta de resposta a antiTNF	5
3.1.3	Altres consideracions	5
4	Bibliografia	6
5	Annex: Indicacions autoritzades	7

1 Antecedents

La malaltia de Behçet és una malaltia auto-inflamatòria de causa incerta, caracteritzada per aftosi oral i genital recurrent, lesions cutànies (fol·liculitis, eritema nodós, pústules, patèrgia), artritis, i ocasionalment manifestacions sistèmiques greus com uveïtis, malaltia inflammatòria intestinal i meningoencefalitis. El tractament depèn de cada pacient, de la gravetat de la malaltia, i de l'afectació dels principals òrgans.

La Lliga Europea contra el Reumatisme (EULAR) va establir unes recomanacions per al tractament de la malaltia de Behçet l'any 2008, incloent recomanacions específiques basades en evidència per al tractament de les complicacions oculars, cutani-mucoses i articulars, i basades en dades observacionals i recomanacions d'experts per tractament de complicacions vasculars, neurològiques i gastrointestinals (1). Aquestes recomanacions inclouen la utilització de fàrmacs antiTNF, malgrat cap dels fàrmacs d'aquest grup està autoritzat per a la seva utilització en el tractament de la malaltia de Behçet (2,3,4) (Veure annex). Les recomanacions sobre la utilització d'antiTNF es van recollir també en un document de consens de la Sociedad Española de Medicina Interna sobre la utilització d'antiTNF per al tractament de malalties autoimmunes sistèmiques en indicacions no autoritzades (5).

L'objectiu del present document és concretar les condicions d'ús fora d'indicació dels tractaments antiTNF en pacients amb malaltia de Behçet a la CSPT.

2 Malaltia de Behçet: Evidències per a la indicació d'antiTNF

Malgrat en general hi ha manca d'evidència procedent d'assaigs clínics sobre l'eficàcia i la seguretat dels antiTNF en assaigs clínics, hi ha diverses publicacions d'estudis retrospectius de sèries de pacients tractats amb antiTNF i descripcions de cohorts seguides de manera prospectiva, que es consideren evidència suficient per a recomanar la utilització d'antiTNF en una sèrie de situacions clíniques (1,5) (veure taula extreta del document de consens de l'EULAR de 2008).

Table 3 Nine recommendations on Behçet disease (BD) that were developed after two anonymous Delphi rounds

No.	Recommendation
1	Any patient with BD and inflammatory eye disease affecting the posterior segment should be on a treatment regime that includes azathioprine and systemic corticosteroids.
2	If the patient has severe eye disease defined as >2 lines of drop in visual acuity on a 10/10 scale and/or retinal disease (retinal vasculitis or macular involvement), it is recommended that either ciclosporine A or infliximab be used in combination with azathioprine and corticosteroids; alternatively IFN γ with or without corticosteroids could be used instead.
3	There is no firm evidence to guide the management of major vessel disease in BD. For the management of acute deep vein thrombosis in BD immunosuppressive agents such as corticosteroids, azathioprine, cyclophosphamide or ciclosporine A are recommended. For the management of pulmonary and peripheral arterial aneurysms, cyclophosphamide and corticosteroids are recommended.
4	Similarly there are no controlled data on, or evidence of benefit from uncontrolled experience with anticoagulants, antiplatelet or antifibrinolytic agents in the management of deep vein thrombosis or for the use of anticoagulation for the arterial lesions of BD.
5	There is no evidence-based treatment that can be recommended for the management of gastrointestinal involvement of BD. Agents such as sulfasalazine, corticosteroids, azathioprine, TNF α antagonists and thalidomide should be tried first before surgery, except in emergencies.
6	In most patients with BD, arthritis can be managed with colchicine.
7	There are no controlled data to guide the management of CNS involvement in BD. For parenchymal involvement agents to be tried may include corticosteroids, IFN γ , azathioprine, cyclophosphamide, methotrexate and TNF α antagonists. For dural sinus thrombosis corticosteroids are recommended.
8	Ciclosporine A should not be used in BD patients with central nervous system involvement unless necessary for intraocular inflammation.
9	The decision to treat skin and mucosa involvement will depend on the perceived severity by the doctor and the patient. Mucocutaneous involvement should be treated according to the dominant or codominant lesions present. Topical measures (ie, local corticosteroids) should be the first line of treatment for isolated oral and genital ulcers. Acne-like lesions are usually of cosmetic concern only. Thus, topical measures as used in acne vulgaris are sufficient. Colchicine should be preferred when the dominant lesion is erythema nodosum. Leg ulcers in BD might have different causes. Treatment should be planned accordingly. Azathioprine, IFN γ and TNF α antagonists may be considered in resistant cases.

CNS, central nervous system; IFN, interferon; TNF, tumour necrosis factor.

1658

Ann Rheum Dis 2008;**67**:1656–1662. doi:10.1136/ard.2007.080432

Un article publicat l'any 2011 (6), recull l'evidència disponible fins l'any 2010 sobre el tractament amb antiTNF a la malaltia de Behçet. Es tracta d'un revisió de 113 articles que inclou 369 pacients que eren refractaris al tractament convencional. La major part d'ells, un 83% (325), van rebre infliximab. La resta van rebre etanercept (37 pacients) i adalimumab (28). Atesa l'escassetat de dades amb adalimumab i etanercept, és difícil establir comparacions entre els diferents anti TNF. Globalment, l'ús d'antiTNF va ser eficaç en el 85% dels malalts amb afectació refractària mucocutània, ocular, gastrointestinal o del SNC (taula article Arida), sent l'afectació ocular la més àmpliament recollida en els estudis.

L'any 2013 un estudi retrospectiu va avaluar la seguretat i l'eficàcia a curt i mitjà termini de l'infliximab a 15 m. amb malaltia de Behçet amb afectació gastrointestinal refractària (7). Dotze van respondre, sent la resposta completa (clínicament i analíticament) en 8 pacients. En 7 la resposta es va mantenir als 12 mesos, mentre que en 4 aquesta resposta va ser mantinguda als 24 mesos.

Finalment, l'any 2014 (8) es va publicar un consens sobre el diagnòstic i maneig de l'afectació intestinal a la malaltia de Behçet que conclou que tant l'infliximab com l'adalimumab s'han de considerar com tractaments estàndard de dita afectació.

3 Recomanacions per a la utilització dels antiTNF a la CSPT

Abans d'iniciar el tractament amb antiTNF cal considerar l'existència de contraindicacions absolutes o relatives a la seva administració:

- antecedents d'hipersensibilitat a l'infliximab o els seus excipients
- tuberculosi o altres infeccions greus actives
- insuficiència cardíaca NYHA III/IV
- afectació ulcerosa mucocutània extensa, ja que pot estar augmentat el risc d'infecció, i cal valorar amb molta precaució el balanç entre risc i benefici (9).

Es considera que hi ha evidència suficient per justificar l'ús d'anticossos anti-TNF a la malaltia de Behçet en els següents supòsits:

1. Uveïtis posterior (6,10)

Es recomana afegir un anti TNF, en general infliximab:

- en malalts amb una resposta inadequada (recidiva o fracàs) al tractament inicial (corticoides + azatioprina o ciclosporina) o
- en casos de malaltia ocular severa.

Es considera malaltia ocular severa quan hi ha una pèrdua de 2 línies d'agudes visual en una escala 10/10 i/o malaltia retiniana, com és la vasculitis retiniana o l'afectació macular.

2. Afectació gastrointestinal (6,11)

En els següents casos:

- La simptomatologia no respon a l'administració de sulfasalazina i/o azatioprina + glucocorticoides, o
- La simptomatologia requereix tractament sistèmic amb corticosteroides de forma continuada, o
- L'afectació és molt greu (rectorràgies, fistulització, megacolon)

3. Afectació de SNC (6,12)

Els antiTNF es poden utilitzar en casos de lesions focals parenquimatoses, encefalitis o vasculitis de mitjà vas:

- Si els fàrmacs de primera línia són insuficients (corticoides + azatioprina)
- Si la malaltia és agressiva (p.e. es poden utilitzar d'entrada en els pacients amb malaltia de Behçet i romboencefalitis).

3.1.1 Selecció de fàrmac i posologia recomanada

Primera elecció

Habitualment s'utilitzarà infliximab 5mg/Kg IV amb una dosi inicial, repetida a les 2 setmanes i posteriorment cada 8 setmanes. En cas de resposta parcial es podrà avançar el tractament a cada 6 setmanes.

Segona línia

En cas d'al·lèrgia, mala tolerància o falta de resposta a l'infliximab, aquest es substituirà per adalimumab amb pauta de 40mg/15 dies sc.

Taula 1: Fàrmacs anti-TNF (2,3,4)

Fàrmac	Posologia	Comentaris
Infliximab (Remicade)	5 mg/kg iv les setmanes 0, 2, 6 i posteriorment cada 8 setmanes. En cas necessari es pot escurçar el període entre dosis a 6 setmanes.	En cas d'indicació d'antiTNF, fàrmac d'elecció
Adalimumab (Humira)	40 mg sc cada 2 setmanes	Considerar en cas de pèrdua d'eficàcia o intolerància a infliximab
Etanercept (Enbrel)	50 mg un cop per setmana	Considerar en cas de pèrdua d'eficàcia o intolerància a infliximab

Les dades suggereixen que infliximab i adalimumab són més efectius que etanercept.

3.1.2 Definició de falta de resposta a antiTNF

La definició de falta de resposta es farà en funció del grau d'activitat de la malaltia i de la progressió de les afectacions o lesions.

En general, la resposta favorable al tractament s'ha observat entre 1 i 7 dies després de la primera administració del fàrmac. Per tant, en general, caldrà reconsiderar l'adequació del tractament per aquells pacients que una setmana després de completar la segona administració de fàrmac no s'observi milloria.

En cas d'obtenir resposta clínica satisfactòria, caldrà avaluar la conveniència de mantenir un tractament de manteniment de la remissió de manera individualitzada, i en funció de la indicació i la gravetat de la malaltia.

3.1.3 Altres consideracions

Les dades en pacients amb EAS també mostren un increment en la inducció d'autoanticossos en pacients que han rebut tractament amb teràpies anti-TNF. En particular, en pacients amb Behçet tractats amb infliximab es va observar que 13/20 (65%) desenvolupaven ANA després de 6 mesos de tractament, 7/20 (35%) anti-dsDNA i 6/20 (30%) anti-beta2-glicoproteïna-I. El seu mesurament als 12 i 18 mesos va mostrar que la persistència i/o increment dels títols estava relacionada directament amb la continuació del tractament. En canvi, cap dels pacients va desenvolupar anticossos anti-ENA, FR, anti-CP o ANCA. Cal destacar que cap d'aquests pacients va presentar dades clíniques suggestives de lupus (13).

4 Bibliografia

1. G Hatemi, A Silman, D Bang, B Bodaghi, A M Chamberlain, A Gül, M H Houman, I Kötter, I Olivieri, C Salvarani, P P Sfikakis, A Siva, M R Stanford, N Stübiger, S Yurdakul and H Yazici. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis*, Published Online First 31 January 2008, 67: 1656-1662
2. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Remicade (Infliximab). European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.
3. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Humira (Adalimumab). European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.
4. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Enbrel (Etanercept). European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.
5. Grupo de Trabajo sobre Terapias Biológicas en EAS (BIOGEAS), Grupo de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (GEAS) y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) Recomendaciones generales sobre el uso de terapias anti-TNF en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Sociedad Española de Medicina Interna, 31 de enero de 2008.
6. Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis P. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41:61-70.
7. Kinoshita H, Kunisaki R, Yamamoto H, et al. Efficacy of infliximab in patients with intestinal Behçet's disease refractory to conventional medication. *Intern Med*. 2013;52(17):1855-62.
8. Hisamatsu T, Ueno F, Matsumoto T, et al. The 2nd Edition of consensus statements for the diagnosis and management of intestinal Behçet's disease: indication of anti-TNF α monoclonal antibodies. *J Gastroenterol*. 2014;49:156-162.
9. Sfikakis P, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:736-41.
10. Takeuchi M, Kezuka T, Sugita S, et al. Evaluation of the long-term efficacy and safety of infliximab treatment for uveitis in Behçet's disease: a multicenter study. *Ophthalmology* 2014;121:1877-1884.
11. Iwata S, Saito K, Yamaoka K et al. Effects of anti-TNF- α antibody infliximab in refractory entero-Behçet's disease. *Rheumatology* 2009;48:1012-1013.
12. Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008;272:99-105.
13. Elezoglou A, Kafasi N, Kaklamanis P, et al. Infliximab treatment-induced formation of autoantibodies is common in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25:S65-9.

5 Annex: Indicacions autoritzades (2,3,4)

Infliximab	Artritis reumatoide Espondilitis anquilosant Artritis psoriàsica Psoriasi Malaltia de Crohn Colitis ulcerosa
Adalimumab	Artritis reumatoide Artritis idiopàtica juvenil poliarticular Artritis associada a entesitis Espondilitis anquilosant (EA) Espondiloartritis axial sense evidència radiogràfica d'EA Artritis psoriàsica Psoriasi Malaltia de Crohn Colitis ulcerosa
Etanercept	Artritis reumatoide Artritis idiopàtica juvenil poliarticular Artritis relacionada amb entesitis Espondilitis anquilosant (EA) Espondiloartritis axial no radiogràfica Artritis psoriàsica Psoriasi en plaques