

INFEZIONE DA HERPES ZOSTER IN PAZIENTI CON RETTOCOLITE ULCEROSA TRATTATI CON TOFACITINIB

A cura della Dott.ssa Tiziana Larussa

INTRODUZIONE

L'herpes zoster (HZ) rappresenta la riattivazione del virus della varicella zoster (VZV), e diventa più comune con l'aumentare dell'età ed il declino dell'immunità cellulo-mediata specifica [1]. Sebbene l'HZ generalmente si autolimita, in circa il 15% dei pazienti può causare una disabilità a lungo termine sotto forma di nevralgia post-erpetica e, sebbene più raramente, una forma disseminata può verificarsi nei pazienti immunodepressi, con il conseguente e temibile rischio di sviluppare un'encefalite [2]. Il rischio di sviluppare HZ è stato già descritto come aumentato nell'ambito di alcune patologie autoimmuni, quali l'artrite reumatoide [3]. Anche nelle malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) si registra un rischio maggiore per tale evento, stimato fino a 2 volte più elevato rispetto alla popolazione generale [4]. Tale rischio è da prendere in considerazione qualora, nella cura delle MICI, siano impiegati farmaci steroidei, tiopurine ed agenti biologici [5]. **Tofacitinib** è un farmaco che si assume per via orale, in grado di inibire le Janus chinasi (JAK), una famiglia di tirosin chinasi che trasducono segnali mediati da citochine, di recente studiato per il trattamento della rettocolite ulcerosa (RCU) [6]. In particolare, tofacitinib inibisce le sottofamiglie JAK1 e JAK3, con il risultato di una ampia modulazione della risposta immunitaria mediante la sottoregolazione di citochine coinvolte nella patogenesi della RCU [7]. Poiché è stato documentato un maggior rischio di HZ tra pazienti con malattie reumatologiche, quando trattati con tofacitinib [8,9], un recentissimo studio pubblicato sulla rivista *Inflammatory Bowel Disease* ha analizzato i casi di HZ, come riportato nel programma di sviluppo clinico di tofacitinib in RCU, con gli obiettivi di descriverne le caratteristiche ed identificare i fattori di rischio per i pazienti con RCU che lo assumono [10].

METODI

Il programma di sviluppo clinico di tofacitinib in RCU ha previsto:

- A) uno studio di induzione, di fase II, della durata di 8 settimane (NCT00787202);
- B) due studi di induzione, di fase III, entrambi di 8 settimane (OCTAVE Induction 1, NCT01465763 e OCTAVE Induction 2, NCT01458951);
- C) uno studio di mantenimento, di fase III, di 52 settimane (OCTAVE Sustain, NCT01458574);
- D) uno studio in estensione, in aperto a lungo termine (*open label extension, OLE*), ancora in corso (NCT01470612).

Negli studi di induzione il tofacitinib è stato somministrato alla dose di 5 mg (due volte al giorno) o 10 mg (due volte al giorno) mentre un gruppo di pazienti ha assunto placebo. Questo stesso schema è stato continuato nello studio di mantenimento, mentre nella fase *open*, attualmente in corso, i pazienti assumono solo il dosaggio di 5 mg (due volte al giorno) o di 10 mg (due volte al giorno) e non vi è più controllo con placebo. In tutti gli studi non era permesso il concomitante utilizzo di immunosoppressori o agenti biologici mentre era concessa l'assunzione di steroidi purché alla dose massima di 30 mg/die di prednisone o dosaggio equivalente di altro steroide e con una riduzione progressiva obbligatoria della dose fino alla sospensione completa. Gli autori dello studio, ai fini della loro analisi, hanno preso in considerazione tre coorti: 1) i partecipanti agli studi di induzione di fase II e III; 2) i partecipanti allo studio di mantenimento; 3) il totale dei partecipanti, comprensivo quindi degli studi di induzione e mantenimento, più lo studio *OLE* ancora in corso. I registri degli studi sono stati analizzati al fine di individuare tutte le segnalazioni di HZ, fatte dagli investigatori fino al 16 dicembre 2016. Per ciascun caso riportato, è stata presa in esame la storia clinica e le caratteristiche demografiche del paziente. I casi sono stati giudicati e considerati "multidermatomici" se hanno coinvolto 2 dermatomi non adiacenti o 3-6 adiacenti, o "disseminati" se erano coinvolti ≥ 7 dermatomi.

RISULTATI

Negli studi presi in considerazione i partecipanti sono stati 1157. Negli studi di induzione 1 (0.4%) paziente nel gruppo placebo e 6 (0.6%) nel gruppo tofacitinib hanno sviluppato una HZ. Nello studio di mantenimento, i casi di HZ si sono manifestati in 1 (0.5%) paziente trattato con placebo, 3 (1.5%) pazienti trattati con tofacitinib 5 mg due volte al giorno e 10 (5.1%) pazienti trattati con tofacitinib 10 mg due volte al giorno. Nella coorte totale di pazienti, si sono verificati 65 (5.6%) casi di HZ durante il trattamento con tofacitinib, per un rischio di incidenza (IR) di 4.07 [intervallo di confidenza al 95% (IC) 3.14–5.19]. In questo stesso gruppo, nei pazienti che hanno assunto tofacitinib 5 mg due volte al giorno i casi sono stati 12 (6.5%), mentre nei pazienti trattati con tofacitinib 10 mg due volte al giorno i casi di HZ sono stati 53 (5.5%).

Nell'ambito di tutti gli eventi HZ, il 43% ha interessato pazienti di sesso femminile, l'età mediana al momento dell'evento di 52 anni (range 18-80), ed il 74% dei casi di HZ che ha coinvolto 1 o 2 dermatomi adiacenti. I restanti eventi sono stati giudicati multidermatomici o disseminati. Tra gli eventi disseminati, 3 sono stati arrossamenti cutanei diffusi, 2 casi di malattia oculare e della pelle, e 1 un caso invasivo di encefalite da HZ, trattato in regime di ricovero ospedaliero con aciclovir endovena e valaciclovir per via orale. In totale, 4 sono stati i pazienti con necessità di ricovero ospedaliero. Cinque dei 65 (7.7%) pazienti con HZ hanno interrotto lo studio e 16 (24.6%) pazienti con HZ hanno temporaneamente sospeso il tofacitinib. Nell'84% dei casi di HZ

è stata impiegata una terapia antivirale e per il 4.6% dei pazienti è stata riscontrata persistenza di una nevralgia post-erpetica.

È stata inoltre condotta un'analisi del rischio in relazione al dosaggio di tofacitinib e alle caratteristiche del paziente. Nella coorte di pazienti dello studio di mantenimento è emersa la maggiore probabilità di sviluppare HZ alla dose di 10 mg di tofacitinib anziché di 5 mg [IR (IC 95%) 2.05 (0.42–6.00) vs 6.64 (3.19–12.22)]. Nella coorte totale di pazienti, l'IR era più alto nei pazienti asiatici [IR (IC 95%) 6.49 (3.55–10.89)], diabetici [IR (IC 95%) 8.06 (2.96–17.55)], in terapia steroidea [IR (IC 95%) 5.14 (3.56–7.18)], pazienti che avevano precedentemente fallito una terapia con anti-TNF α [IR (IC 95%) 5.38 (3.86–7.29)] e con età > 65 anni [IR (IC 95%) 9.55 (4.77–17.08)]. All'analisi multivariata, si sono confermati fattori di rischio indipendenti per sviluppare HZ durante terapia con tofacitinib l'età > 65 anni ed il precedente fallimento di una terapia con anti-TNF α ($p=0.0001$ e $p=0.012$, rispettivamente).

CONCLUSIONI

Analogamente a quanto già riportato per l'uso di tofacitinib in ambito reumatologico, anche il suo impiego nella RCU si associa ad un maggiore rischio di sviluppare HZ, significativo quando si tratta di pazienti con età > 65 anni o che hanno avuto un precedente trattamento fallito con anti-TNF α . L'aumento del rischio di HZ con tofacitinib sembra rappresentare un effetto di classe, come si sta notando dai primi risultati di studi condotti su nuove molecole della stessa famiglia [11]. Il rischio maggiore per i pazienti asiatici potrebbe essere dovuto alla presenza di particolari polimorfismi genetici, ma gli studi sono ancora in corso di definizione [12]. È interessante notare che tuttavia, nonostante il maggiore rischio di HZ, le manifestazioni siano per lo più di tipo cutaneo. La vaccinazione rimane uno strumento importante per la gestione del rischio HZ e può portare benefici a tutti i pazienti con MICI che ricevono trattamenti immunomodulanti, in particolare quelli che usano inibitori della JAK come il tofacitinib [13].

TAKE HOME MESSAGES

- *Il rischio di sviluppare Herpes Zoster è aumentato nei pazienti con rettocolite ulcerosa in trattamento con tofacitinib, specie se con età >65 anni e precedente fallimento di terapia con anti-TNF α*
- *La maggior parte dei casi sono eventi non gravi ed interessano limitate zone cutanee*
- *La terapia antivirale e la concomitante, temporanea, sospensione di tofacitinib, vanno considerati in tutti i casi di Herpes Zoster*
- *Maggiori studi sono auspicabili sull'efficacia delle strategie di vaccinazione per i soggetti a rischio*

BIBLIOGRAFIA

1. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008; 57:1–30
2. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain.* 2002; 18:350–354
3. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum.* 2007; 57:1431–1438
4. Yun H, Yang S, Chen L, et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68:2328–2337
5. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37:420–429
6. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014; 57:5023–5038
7. Izzo R, Bevivino G, Monteleone G. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016; 25:991–997
8. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66:2675–2684
9. Winthrop KL, Lebwohl M, Cohen AD, et al. Herpes zoster in psoriasis patients treated with tofacitinib. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 77:302–309
10. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, et al. Herpes Zoster Infection in Patients With Ulcerative Colitis Receiving Tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Sep 15;24(10):2258-2265
11. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017; 13:234–243
12. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, et al. Herpes zoster and tofacitinib: clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69:1960–1968
13. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med.* 2005; 352:2271–2284