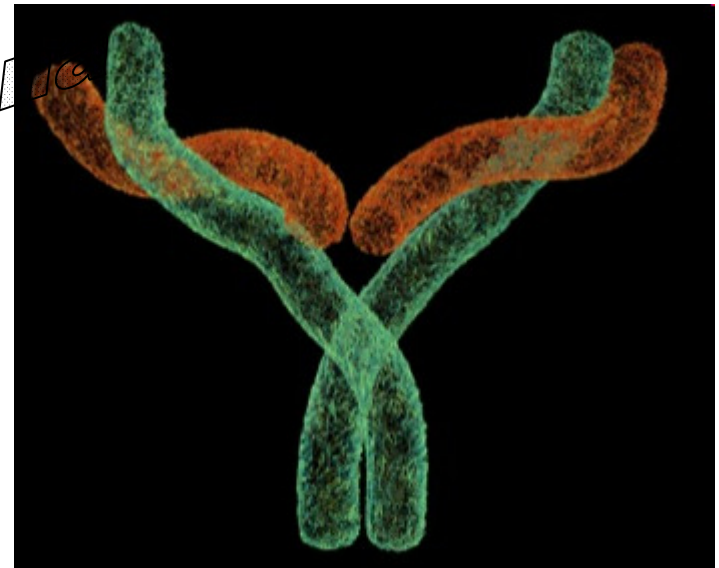


Anticuerpos monoclonales e infecciones.

*Sesión Bibliográfica
Medicina Interna
CAULE*



Sesión Bibliográfica de Medicina Interna.

Jose Guerra.

13 de Enero de 2012.

Efectos secundarios relacionados con tratamientos biológicos.

Infecciones por micobacterias (s.t. TBC)
Otras infecciones (bacterias, virus, hongos)
Reacciones en el lugar de administración
Reacciones a la infusión
Enfermedades desmielinizantes
I^aCC
Inducción de enfermedades autoinmunes
Neoplasias

Monoclonal antibody therapy and viral infections: update and beyond

G. Antonelli

Virology Section, Department of Molecular Medicine and Research Centre on Evaluation and Promotion of Quality in Medicine, Sapienza University, Rome, Italy

E-mail: guido.antonelli@uniroma1.it

Article published online: 8 September 2011

Clinical Microbiology and Infection, Volume 17 Number 12, December 2011

- ▶ 1975 Kohler y Milstein: hibridoma.
- ▶ 80s: OKT3, el primer anticuerpo aprobado para el tratamiento del rechazo agudo de transplante.
- ▶ Actualmente, aproximadamente 30 moléculas aprobadas por la FDA.

Monoclonal antibody therapy and viral infections: update and beyond

G. Antonelli

Virology Section, Department of Molecular Medicine and Research Centre on Evaluation and Promotion of Quality in Medicine, Sapienza University, Rome, Italy

E-mail: guido.antonelli@uniroma1.it

Article published online: 8 September 2011

Clinical Microbiology and Infection, Volume 17 Number 12, December 2011

- ▶ Están en desarrollo “cientos” de nuevas moléculas, que veremos evolucionar a lo largo de los próximos años.
- ▶ Las complejas interacciones de estos compuestos con el sistema inmune todavía no están bien estudiadas.
- ▶ Las acciones de los anticuerpos monoclonales **NO** se limitan exclusivamente a sus dianas, sino que modulan diferentes vías de la respuesta inmune.



[Nature](#). 1975 Aug 7;256(5517):495-7.

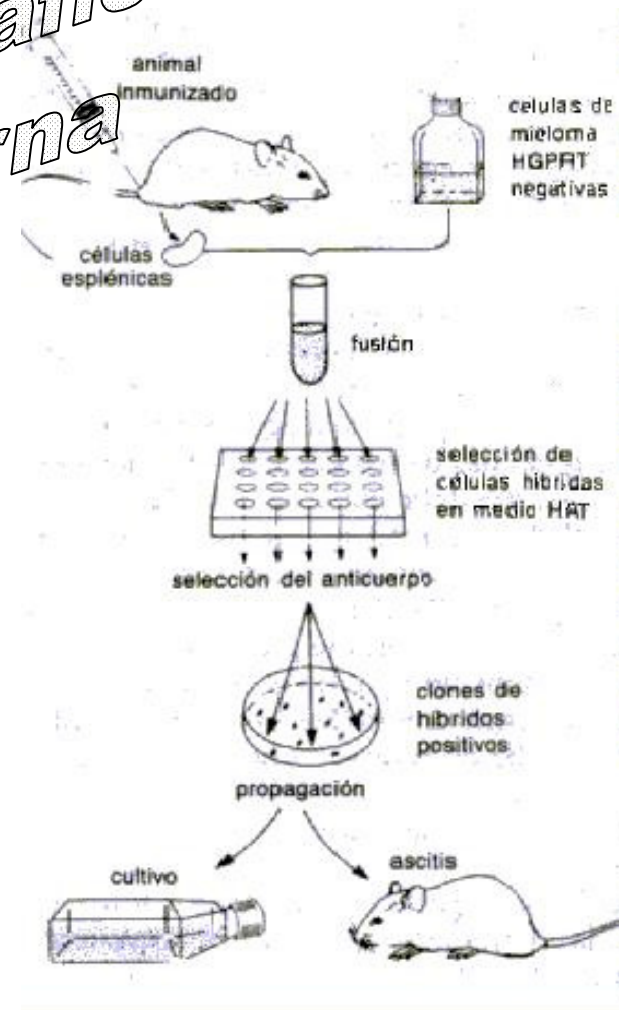
Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity.

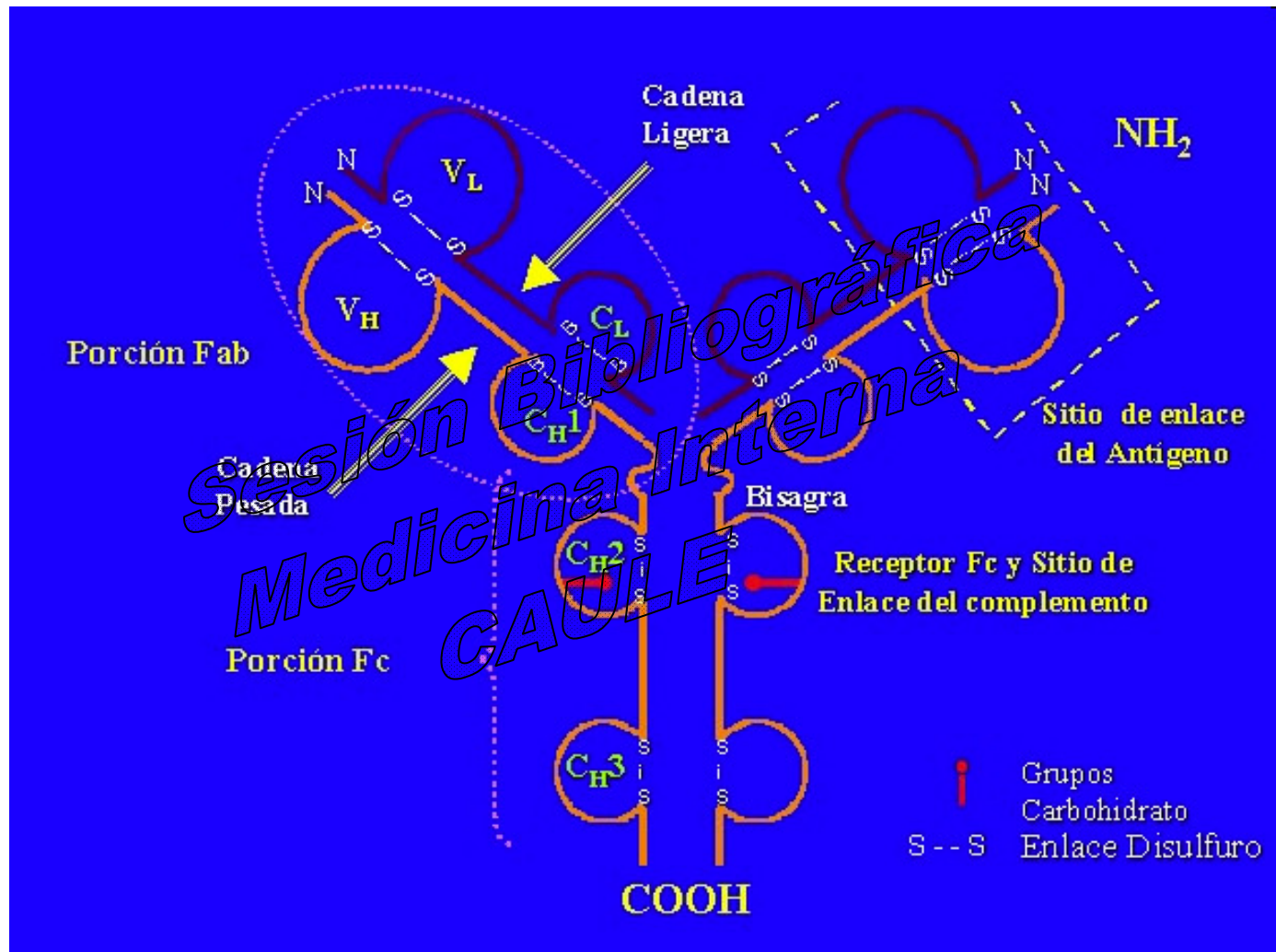
[Köhler G](#), [Milstein C](#).

PMID:1172191

*Sesión Bibliográfica
Medicina Interna
CAULE*

Premio Nobel de Medicina en 1984.





El sistema internacional de información MunoGeneTics ha desarrollado una base de datos, accesible en <http://www.imgt.org/mAb-DB/index>).

A 26 de Mayo de 2011 la lista incluye 63 murinos, 31 quiméricos, 149 humanizados, uno mixto (quiméricas las cadenas ligeras, humanizadas las cadenas pesadas) y 98 humanos. De ellos, 34 están disponibles en el mercado.



DEFINICIONES.

Murinos: Una de las dos cadenas del anticuerpo tiene origen en ratones. Letra o.

Ratas: Una de las dos cadenas tiene origen en ratas. Letra a.

Quiméricos: Una de las cadenas es la combinación de una región variable originada de una especie diferente a la humana (o sintética) unida a una región constante de origen humano. Letra xi.

Humanizados: Las regiones CDR de la región variable son obtenidas por ingeniería de especies diferentes de la humana y el resto de la molécula es de origen humano. Letra zu.

Humanos: Todos los componentes de ambas cadenas son de origen humano. Letra u.



Abreviaturas relacionadas con su estructura:

"-cept" se refiere a la fusión de la Fc de la IgG1 con su receptor.

"-mab" indica anticuerpo monoclonal.

"-ximab" indica anticuerpo monoclonal quimérico.

"-zumab" anticuerpo monoclonal humanizado.

Tipos de moléculas:

Para inhibir o regular a la baja citoquinas "in vivo", se dispone de tres mecanismos principales:

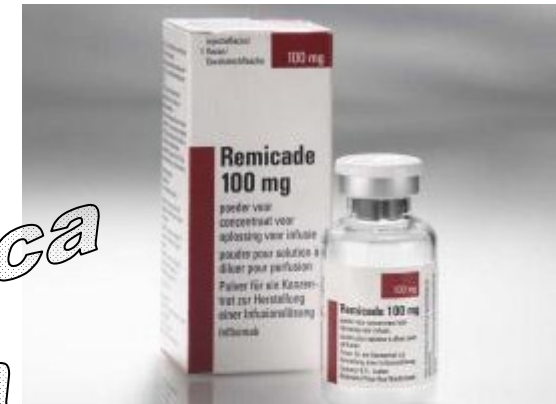
- Antagonistas de receptores solubles. ETANERCEPT
- Anticuerpos monoclonales contra citoquinas o sus receptores. INFLIXIMAB.
- Proteínas antagonistas de receptores de superficie. ANAKINRA.

Anti TNF- α :

ETANERCEPT
INFLIXIMAB
ADALIMUMAB
CERTOLIZUMAB
GOLIMUMAB



AR
Artritis psoriásica
Idiopática juvenil
EA
Psoriasis placas



AR
Crohn
Colitis ulcerosa
EA
Psoriasis

Anti CD20:

RITUXIMAB.

Sesión Bibliográfica
Medicina Interna
CAULE

Linfoma no Hodgkin folicular
LLC
AR

...



AR
Artritis psoriásica
EA
Crohn

...



Immunosuppressive monoclonal antibodies: current and next generation

D. Focosi¹, F. Maggi², M. Pistello², U. Boggi³ and F. Scatena¹

1) U.O. Immunoematologia SSN, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, 2) U.O. Virology and Retrovirus Centre, University of Pisa and 3) U.O. Chirurgia Generale e Trapianti nell'Uremico e nel Diabetico, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italy

Keywords: Antibody, immunosuppression, infectious diseases, monoclonal antibody, opportunistic infections

Article published online: 19 September 2011

Clin Microbiol Infect 2011; **17**: 1759–1768

No se revisan los efectos de anticuerpos monoclonales NO inmunosupresores, con efecto antineoplásico sobre tumores sólidos o antiangiogénico, ni los policlonales o que actúan sobre proteínas de fusión no anticuerpos.

Anti CD20 Rituximab.

Anti TNF alfa.

Anti CD3.

Anti CD25.

Anti CD52.

Co-estimulación diferentes vías.

Moléculas de adhesión.

Factores de complemento.

Linfocitos B.

TABLE I. Monoclonal antibody nomenclature rules

Source identifier infixes preceding the -mab suffix stem	General disease state subclass
-a- = rat	Viral: -vir-
-e- = hamster	Bacterial: -bac-
-i- = primate	Immune: -lim-
-o- = mouse	Infectious lesions: -les-
-xi- = chimera = human constant regions and Murine variable regions (still elicit human anti-murine antibody (HAMA))	Cardiovascular: -cir-
Macaque variable regions (Primatized)	Tumours:
-zu- = humanized or hyperchimeric (human constant and variable regions but murine complementarity-determining regions (CDRs))	Colon cancers: -col-
-u- = fully human	Melanoma: -mel-
Transgenic animals producing human antibody repertoires	Melanoma: -mar-
<i>In vitro</i> production of human mAbs	Testis: -got-
Lower molecular weight antibody-based binding sites	Ovary: -gov-
Single-chain variable fragment (scFv)	Prostate cancer: -pr(o)-
	Miscellaneous: -tum-

In order to create a unique name, a distinct, compatible syllable should be selected as the starting prefix. The order for combining the key elements is as follows: infix representing the target disease state, source of the product, and 'mab' as a suffix. When a target or disease infix stem is combined with the source stem for chimeric monoclonal antibody, the last consonant of the target/disease syllable is dropped. These modifications were deemed necessary to facilitate pronunciation of the resultant designation. If the product is radiolabelled or conjugated with another chemical, such as a toxin, identification of this conjugate is accomplished by use of a separate, second word or other acceptable chemical designation. For monoclonals conjugated to a toxin, the '-tox' stem must be included as part of the name selected for the toxin; for radiolabelled products, the word order is: name of the isotope, element symbol, isotope number, and name of the monoclonal antibody. A separate, distinct name must be assigned to any linker/chelator used to conjugate the monoclonal antibody to a toxin or isotope, or for pegylated monoclonal antibodies.

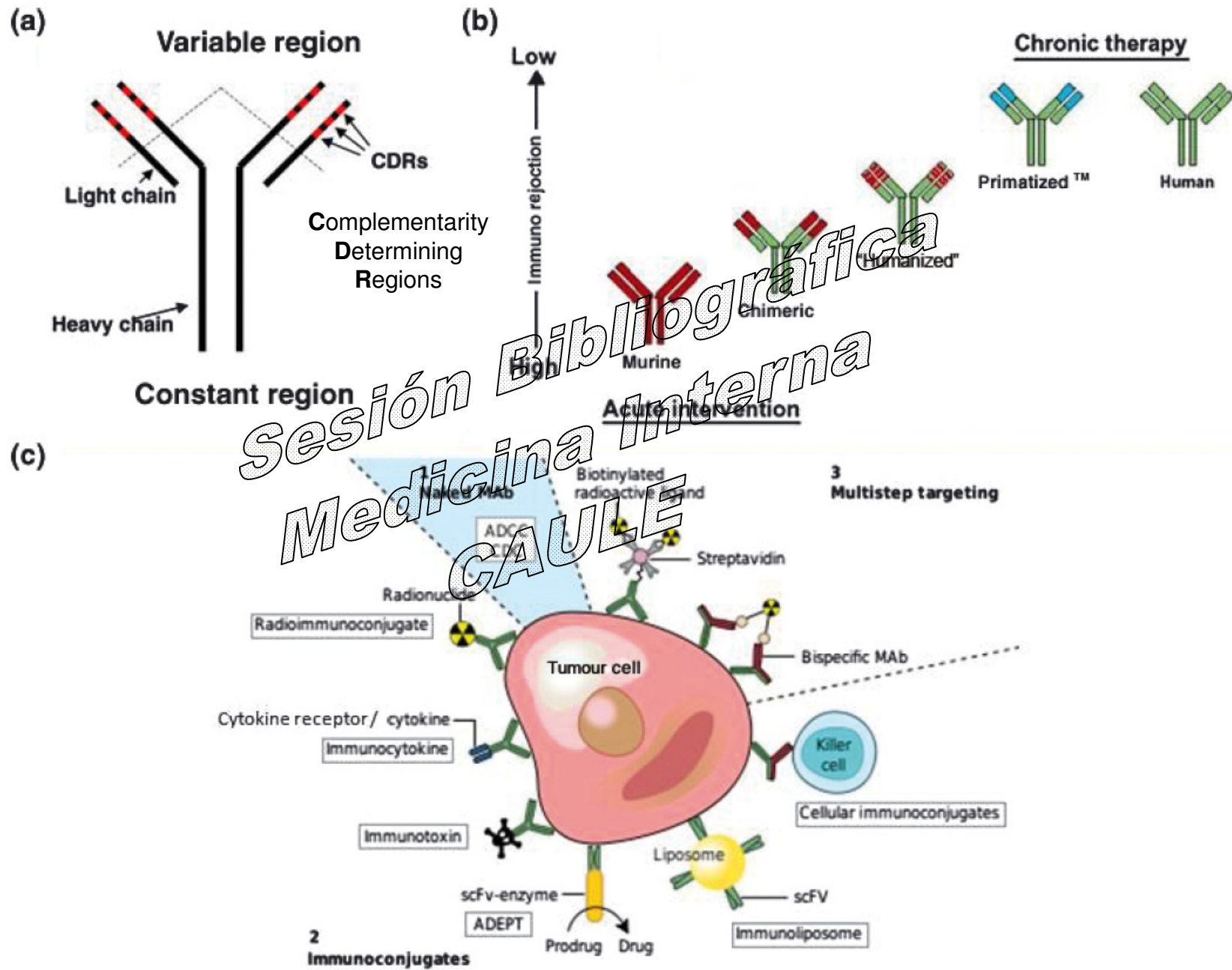


TABLE 2. Summary of current and next-generation monoclonal antibodies (mAbs) with immunosuppressive activity according to structure and target antigen(s)

Target antigens		Brand name (trade name)	Structure	References
Soluble	Complement component C5	Eculizumab/SGI.1 (Soliris)	Humanized glycosylated hybrid IgG ₂ -IgG ₄ κ	[47]
		Infliximab/chimeric A2 (cA2) (Remicade)	Chimeric IgG ₁ κ	[19]
	TNF-α	Adalimumab/D2E7 (Humira; Trudexa)	Fully human scFv IgG ₁ κ	
		Certolizumab pegol/CDP870 (Cimzia)	Pegylated Fab2 fragment of humanized IgG ₁	
		Afelimomab	F(ab) ₂ fragment of a murine mAb	
		Golimumab/CNTO148 (Simponi)	Human IgG ₁ κ	
		Nerelimomab/CDP571	Murine	
		Omalizumab (Xolair)	Humanized IgG ₁ κ	[51]
	IgE	Fontolizumab	Humanized IgG ₁	[52]
	IFN-γ	Fresolimumab/SC-1098	Human IgG ₄	[53]
	TGF-β _{1/3}	Maprelimumab/CAT-192	Human IgG ₄	[54]
		Verdelimumab/CAT-152	Human IgG ₄	
	IL-1β	Canakinumab/ACZ885 (Ilaris)	Human IgG ₁	[55]
	IL-4	Pascolizumab/SB-240583	Humanized IgG ₁	[56]
	IL-5	Mepolizumab/SB-240583	Humanized IgG ₁	[57]
		Reslizumab/SC-55700 (Cinqair)	Human-rat IgG ₄	[58]
	IL-12 and IL-23 (p40 subunit)	Brakinumab/ABT-874	Human IgG ₁ κ	[59]
		Ustekinumab/CNTO 1275 (Stelara)	Human IgG ₁	
	IL-17A	Secukinumab/AIN-457	Human IgG ₁ κ	
	CCL11/eotaxin	Bertilimumab	Human	[60]

TABLE 2. Summary of current and next-generation monoclonal antibodies (mAbs) with immunosuppressive activity according to structure and target antigen(s)

Membrane	CD126/IL-6R	Tocilizumab (Actemra)	Humanized IgG ₁ κ	[50]
		Atizumab	Humanized IgG ₁	[61]
	CD2	Siplizumab/MEDI-507	Humanized IgG ₁ κ	[62]
	CD3ε	Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3)	Mouse IgG _{2a}	[30]
		Otelixizumab/TRX4	Humanized IgG _{1λ}	
		Teplizumab/MGA031/hOKT3γ1 (Ala-Ala)	Non-activating humanized IgG ₁ altered to prevent binding to the Fcγ receptor	
		Visilizumab (Nuvion)	Humanized mutated IgG ₂ characterized by lack of binding to Fcγ receptors	
	CD4	Clenoliximab	Macaque Fv/human Fcγ ₄ (Primatized) chimeric	[63]
		Keliximab/IDEC CE9.1	Macaque Fv/human Fc γ ₁ (Primatized) chimeric	[64]
		Zanolimumab/HuMax-CD4	Human IgG ₁ κ	[65]
	CD5/Ly-1	Zolimumab aritox/H65	Murine IgG ₁ ricin A-chain immunotoxin conjugate	[66]
	CD11a/α _L β ₂ integrin/LFA-1	Efalizumab (Raptiva, formerly Xanelim)	Humanized IgG ₁ κ	[45]
		Odulimumab	Murine IgG _{2a}	[67]
	CD19	SAR-3419	Humanized IgG ₁ conjugated to the chitinase derivative DM4	NA
	CD20 type I mAbs stabilize CD20 on lipid rafts, leading to stronger C1q binding, potent induction of CDC, and low levels of direct cell death	Rituximab/chimeric 2B8 (IDEC-C2B8) (Rituxan, MabThera) (type I)	Chimeric IgG ₁ κ	[68]
		Ocrelizumab/PRO-0769 (type I)	Humanized IgG ₁	[69]
		Ofatumumab/2F2/HuMax-CD20 (Arzerra)	Humanized IgG ₁	[70]
	Type II mAbs do not stabilize CD20 in lipid rafts, exhibit reduced binding to C1q, induce lower levels of CDC, but induce potent direct cell death	Valtuzumab/IMMU-106/hA20 (type II)	Humanized IgG ₁ κ	[71]
		Adutuzumab/GA101 (type II)	Humanized IgG ₁ with glycol-engineered Fc portion	[72]
		Tositumomab (type II)	Murine IgG _{2a} ; the ¹³¹ I conjugate (Bexxar) is used for radioimmunotherapy	[73]
		Ibritumomab tiuxetan (MXDPTA)/IDEC-1063 (Zevalin)	Murine IgG ₁ κ; the ⁹⁰ Y conjugate is used for radioimmunotherapy	[74]
	CD22	Bectumomab/IMMU-LL2	Murine IgG _{2a}	[75]
		Epratuzumab/hLL2/IMMU-107 (Lymphocyte [®])	Humanized IgG ₁	[48]
		Inotuzumab	Humanized IgG ₄ ; ozogamicin conjugate (CMC-544)	[76]
		BL22/CAT-3888	Fv fused to a truncated form of <i>Pseudomonas</i> exotoxin _{253-264/381-613} (PE38)	[3]
	CD23	Moxetumomab pasudotox/CAT-8015/HA22	Macaque Fv/human Fcγ ₁ (Primatized)	[77]
	CD25/IL-2 receptor	Lumiliximab/IDEC-152	Humanized IgG ₁ κ	[31]
		Daclizumab (Zenapax)	Chimeric murine/human IgG ₁ κ	
		Basiliximab (Simulect)	Murine IgG ₁	
		Inolimomab/BT563	Anti-Tac Fv fused to a truncated form of <i>Pseudomonas</i> exotoxin _{253-264/381-613} (PE38)	[3]
		LMB-2	Chimeric murine/human IgG ₁	
	CD30/Ki-1 Ag	SGN30	Human IgG ₁ κ	[78]
		MDX-060	Human IgG ₁ κ	[79]
		Brentuximab/cAC10/SGN-35	Chimeric IgG ₁ κ; brentuximab vedotin (Adcetris) is chemically conjugated to monomethylauristatin E	[80]
	CD33	Gemtuzumab	Humanized IgG ₄ . The ozogamicin conjugate (Mylotarg) was the first drug-mAb conjugate, approved by FDA in 2000, but Pfizer announced a voluntary withdrawal in the USA on June 2010 because of severe veno-occlusive disease	[81]
		Lintuzumab/HuM195 (Zamyl)	Humanized IgG ₁	[82]
	CD40	Dacetuzumab/SGN-40	Humanized IgG ₁	[83]
	CD49d/α ₄ integrin	Natalizumab (Tysabri, Antegren)	Humanized IgG ₄ κ	[84]
	(both α ₄ β ₁ and α ₄ β ₇)/VLA-4	Vedolizumab/MNL-0002	Humanized IgG ₁	[85]

TABLE 2. Summary of current and next-generation monoclonal antibodies (mAbs) with immunosuppressive activity according to structure and target antigen(s)

Target antigens	Brand name (trade name)	Structure	References
CD52	Alemtuzumab/Campath-1H (MabCampath)	Humanized IgG ₁ κ	[86]
CD56	Lorvotuzumab mertansine	Humanized IgG ₁ conjugated to the maytansine derivative DMI	[87]
CD62L/L-selectin	Aselizumab	Humanized IgG ₄	[88]
CD80	Galiximab/IDEC-I14	Chimeric human Fc/macaque Fc (Primatized) IgG ₁ λ	[89]
CD147/basigin	Gavilimomab/ABX-CBL	Murine	[90]
CD154/CD40L	Ruplizumab (Antova)	Humanized IgG ₁ κ	[91]
CD194/CCR4	Mogamulizumab/KW-0761/AMG-761	Deactivated humanized IgG ₁	[92]
CD257/BLyS	Belimumab (Benlysta, LymphoStat-B)	Human IgG ₁ λ	[49]
HLA-DR	Apolizumab/Hu1D10	Humanized IgG ₁	[93]
	Lym-1 (Oncolym)	Humanized IgG ₁	[94]
	ID09C3	Human IgG ₁	[94]
	HL2434P (IMMU-174)	Humanized IgG ₄	[95]

CDC, complement-dependent cytotoxicity; FDA, Food and Drug Administration; IFN, interferon; IL, interleukin; LFA-1, leukocyte function-associated antigen 1; scFv, single-chain variable fragment; TGF, transforming growth factor; TNF, tumour necrosis factor.

TABLE 3. Current and next-generation hFcγ fusion proteins (-cept) with immunosuppressive activity

Target antigen	Structure	References
B7-1 (CD80), B7-2 (CD86)	Abatacept/CTLA4-Ig/BMS-188667 (Orencia)	[42]
	Belatacept/LEA29Y	[96]
TACI-Ig	Atacicept/BLyS/APRIL-Ig	[97]
TNF-α-Ig	Etanercept/TNFR-Ig (Enbrel)	[19]
	Pegsunercept/pegylated TNFR-Ig	
CD58/LFA-3-Ig	Alefacept (Amevive)	[46]
IL-1R/IL-1Rap-Ig	Rilonacept (Arcalyst)	[98]

BLyS, B-lymphocyte stimulator; CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte antigen 4; IL, interleukin; IL-1R, interleukin-1 receptor; TNF, tumour necrosis factor.

Anti TNF alfa:

-Infliximab.

-Golimumab.

-Adalimumab.

-Etanercept.

-Certolizumab (pegilado).

► Actúan sobre el FNT- α , tanto formas solubles como las unidas a receptores de membrana.

Neutralizan este factor y además provocan la apoptosis de LT activados.

► ¿Aumentan el riesgo de infecciones? Lo claramente establecido es la reactivación de formas latentes de TBC.

RITUXIMAB:

Indicaciones:

-LES.

-PTI.

-Vasculitis ANCA+.

-Anemia hemolítica autoinmune.

-Penfigo vulgaris.

-Hemofilia A.

-Crioglobulinemia.

-Sdre. Sjögren.

-Neuropatía mediada por IgM.

-EM.

-Neuritis óptica.

-PTT.

.....

► 92 trabajos incluyendo 1197 pacientes: las infecciones siguen siendo un problema.

► Registro BIOGEMAS: 224 eventos /1000 personas año.

► 68 pacientes transplantados de riñón en tto. con rituximab vs 68 no tratados: no diferencias.

Transplantation 2009; 87: 1325–1329.

► Reseñas sobre casos de LEMP, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y de NOC.

► Neutropenia, hipogammaglobulinemia.



Desde el inicio de los años 2000s, se describe un claro aumento de la incidencia de casos de REACTIVACIÓN de TBC en relación con el tratamiento con anti TNF- α .

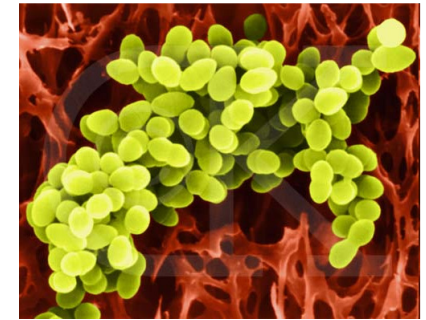
Más formas extrapulmonares, más con infliximab/adalimumab que con etanercept, en los primeros 3 meses de tratamiento.

Incidencias: 54 vs 5,2 casos /100.000 año en USA (70 casos), en España 1900 vs 21 (17 casos).

Comparando con pacientes con AR con tratamiento habitual, la incidencia de TBC durante tratamientos con anti TNF- α era el doble (RR 2.0 a 4.0).

Con las estrategias adecuadas, este riesgo se ha reducido en un 74% (serie española).

CONCLUSIÓN: Cribaje, si >5 mm: INH durante 9 meses.



Mayor riesgo de infecciones en los pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF α .

En AR, riesgo comparado con tratamiento habitual (metotrexato) 1.9 (95% CI 1.3 a 2.8).

Artritis séptica.

Listeria (más con infliximab).

Legionella.

Sesión Bibliográfica
Medicina Interna
CAULE

Viral infections associated with the clinical use of monoclonal antibodies

G. Gentile and R. Foà

Haematology, Department of Cellular Biotechnologies and Haematology, 'Sapienza' University, Rome, Italy

Keywords: immunosuppression, infectious risks, monoclonal antibodies, outcome viruses

Article published online: 21 September 2014

Clin Microbiol Infect 2011; **17**: 1769–1776

Es conocido el aumento de infecciones por bacterias y micobacterias. Recientemente también se ha descrito un aumento de las infecciones por *Pneumocystis jirovecii*.

En este trabajo se detallan los datos conocidos hasta el momento actual de las **infecciones virales** asociadas a tratamientos biológicos.

ES DIFÍCIL ESTABLECER RIESGOS CONCRETOS. SE SUMAN LAS IMPLICACIONES DE LA PROPIA ENFERMEDAD DE BASE Y EL GRAN NÚMERO DE TRATAMIENTOS CONCOMITANTES.

VHB (1).

- ▶ REACTIVACIÓN. Ocurre en el $\pm 50\%$ de los trasplantes/quimioterapia que no reciben tratamiento adecuado. Mortalidad 4-60%.
- ▶ Mayor riesgo si:
 - Linfomas,
 - alta carga viral VHB,
 - esteroides,
 - rituximab.
- ▶ Asintomáticos ↔ Fallo hepático agudo.
- ▶ Recomendación: test antígenos superficie (HBsAg) en todos los pacientes que vayan a recibir tratamiento. Profilaxis en los casos positivos desde 1 semana antes a 6-12 meses después de finalizar el tratamiento.

VHB (2).

Baja viremia (<2000 copias)
Tratamiento menos de un año
No resistencias

LAMIVUDINA 100mg/día.

Alta viremia (>2000 copias)
Tratamiento más de un año
Resistencias a lamivudina

TENOFOVIR/ENTECAVIR.

¿y si HBsAg es negativo? American Society for the Study of Liver Disease propone [DNA-VHB] y si indetectable, seguimiento.

PERO.... Italian Society for the Study of Liver Disease propone también en estos casos realizar profilaxis. Dig Liver Dis 2007; 39:397–408.

VHB (3).

¿y si durante un tratamiento aparece una reactivación hepatitis VHB?

- ▶ Suspendir el tratamiento inmunosupresor.
Suspendir fármacos hepatotóxicos
Iniciar tratamiento con Tenofovir/Entecavir. (**lo antes posible**)
- ▶ ¿Efecto de clase?
- ▶ Mayor riesgo con Infliximab/adalimumab que con etanercept.
- ▶ Rituximab: el de mayor riesgo. 25-39% de los casos referidos. Mortalidad del 52%. Mayor riesgo cuando se añade a tratamientos CHOP.
Incluso un 25% de reactivaciones en estos casos en pacientes con HBsAg negativo.

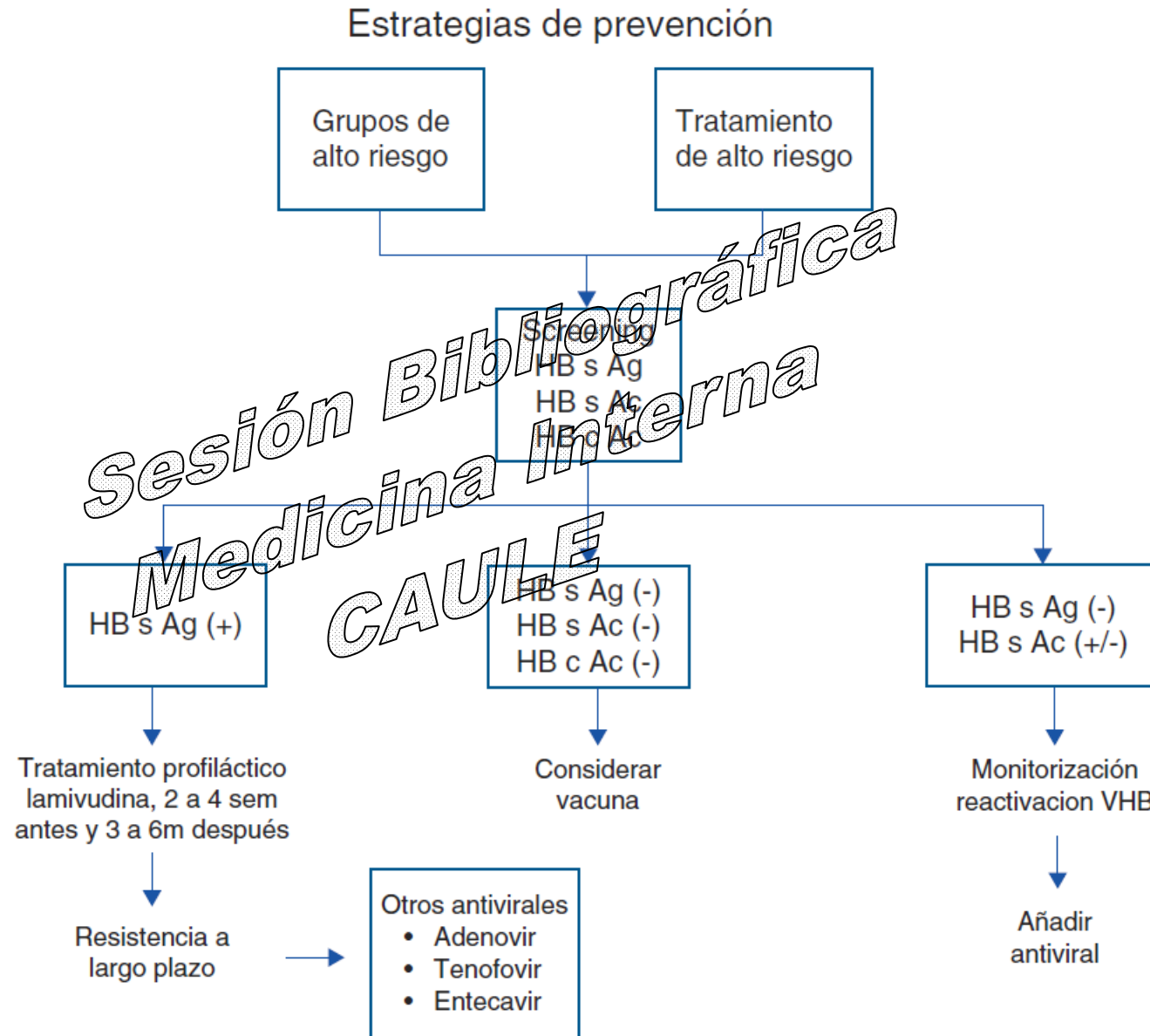


Figura 2. Estrategias de prevención de reactivación de VHB en pacientes reumáticos.

VHC.

- ▶ Es conocido que valores elevados de $\text{TNF-}\alpha$ se relacionan con peor evolución de la infección por VHC.
- ▶ Los datos clínicos por ahora muestran que es segura la utilización de Infliximab y etanercept en pacientes con VHC. Vigilar transaminasas y [carga viral].
- ▶ El uso de Rituximab en pacientes con Hepatitis C **parece** seguro. Incluso en tratamientos añadidos a CHOP, sólo aparecen elevaciones moderadas de la carga viral, sin que sea necesario suspender el tratamiento. Incluso se usa para el tratamiento de crioglobulinemia asociada a infección por VHC. Vigilancia.

Herpes virus (1).

CMV, VEB, VHZ, VHS positivos como infección pasada en el 80-90% de la población global.

► TNF- α participa de manera directa en la regulación de su replicación/disenminación.

► VHS: no hay datos claros de riesgo de reactivación. Casos aislados de esofagitis, 3 de encefalitis y 1 de infección diseminada (infiximab/adalimumab).

► VHZ: mayor riesgo de reactivación en tratamientos con antiTNF- α .

- 11 casos/1000 pacientes año con infliximab/adalimumab.

- 18% afectación varios dermatomas.

- 13% precisan hospitalización. 5% recurrencias.

- Suspende el tratamiento, iniciar antivirales (valaciclovir) y se puede reiniciar inmunosupresión tras resolverse las vesículas.

Herpes virus (2).

► CMV:

- Clara relación con la morbi-mortalidad de los pacientes transplantados. Aparece hasta en 67% de los casos de enfermedad grave de rechazo de injerto contra huésped resistente a esteroides.
- Poca evidencia de reactivaciones de infección por CMV en pacientes tratados con antiTNF- α .
- Algún caso de neumonía.

Caso especial es Alemtuzumab, que provoca un profundo descenso de CD4 y CD8, con mayor riesgo de infecciones por CMV, sobre todo en los 3 primeros meses de tratamiento.

No hay datos de alarma en tratamientos con Rituximab, excepto en los casos de uso concomitante con otros citotóxicos o en transplantes.

Herpes virus (3).

► VEB:

- No hay clara asociación con un aumento de tumores (linfomas).
 - Mayor riesgo en tratamientos con Alemtuzumab. 5% de casos de enfermedad linfoproliferativa asociada a tratamientos.
 - Vigilancia estrecha de niveles de viremia en receptores de transplante
- VEB negativos de donantes positivos.

► VHV 8: No hay datos claros.

Rituximab-Associated Infections

Juan C. Gea-Banacloche

Seminars in Hematology, Vol 47, No 2, April 2010, pp 187–198

RITUXIMAB:

- Actúa sobre LB con receptores CD20, provocando su muerte por diferentes mecanismos.
- Provoca un descenso marcado en las cifras de LB que se mantiene durante meses. Se mantienen las cifras de Igs.
- Utilizado en el tratamiento de neoplasias hematológicas (solo o en combinación), también en AR, LES?, crioglobulinemia mixta, PTI, vasculitis, polimiositis, EM y pénfigo. Por último, se emplea en el transplante de órganos sólidos para evitar el rechazo hiperagudo.

Factores de confusión.

Difícil establecer relaciones directas.

Table 1. Rituximab Infectious Complications

	Evidence	Comments
Established increased infectious complications		
Overall infections	Meta-analyses in hematologic malignancies ^{11,12} Randomized trials in RA ¹	Increased severe infections (grade 3 or 4) when used as maintenance therapy in follicular lymphoma Mild infections in RA
Hepatitis B reactivation	Case series ¹³⁻¹⁵ Case reports ¹⁶⁻¹⁸	Reports only in hematologic malignancies
PML	Case series, ¹⁹ case reports ²⁰⁻²²	Most cases in hematologic malignancies, but a few in RA, SLE, and immune cytopenia
Possibly increased infectious complications		
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	Retrospective series compared to historical controls ^{23,24} Case series ²⁵⁻²⁷ Case reports ²⁸⁻³¹	Cases in hematological malignancies, RA, autoimmune diseases, solid organ transplant
Enterovirus encephalitis	Case reports ³²⁻³⁵	Known complication of other B-cell immunodeficiencies
Parvovirus B19	Case reports ³⁶⁻³⁹	Good response to IVIG
Cytomegalovirus	Case reports ^{20,28,40}	CMV disease is very uncommon except in HIV or following allogeneic transplant; there are several reports in hematologic malignancies treated with combination chemotherapy
West Nile virus	Case reports ^{41,42}	Increased severity and negative serology may be anticipated because of effect of rituximab on B cells
Babesiosis	Case-control study ⁴³	Most patients with persistent babesiosis had received rituximab
Mycobacterial disease	Case reports ⁴⁴	Severe <i>Mycobacterium avium</i> and <i>M kansasii</i> , no other reports

Abbreviations: PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; IVIG, intravenous immunoglobulin; CMV, cytomegalovirus; HIV, human immunodeficiency virus.

Rituximab-Associated Infections

Juan C. Gea-Banacloche

Seminars in Hematology, Vol 47, No 2, April 2010, pp 187–198

Table 1. Rituximab Infectious Complications

	Evidence	Comments
Overall infections	Meta-analyses in hematologic malignancies ^{11,12} Randomized trials in RA ¹	Increased severe infections (grade 3 or 4) when used as maintenance therapy in follicular lymphoma Mild infections in RA

Datos referidos a los tratamientos empleados en enfermedades tumorales.

- 1) En el trabajo inicial con el fármaco (J Clin Oncol. 1998; 16:2825–33), en 166 pacientes sólo aparecen 68 casos de infecciones, 7 grado 3 y las otras grados 1-2.
- 2) En tratamientos de LLC, usado con diferentes combinaciones de quimioterápicos, aparecen bajos porcentajes de infecciones graves (3 de 44 pacientes). En otros trabajos (fludarabina+ciclofosfamida) aparecen infecciones en el 20% de los casos, pero no más que con los quimioterápicos solos.
- 3) Trabajos comparativos en tratamientos CHOP, elevada incidencia de infecciones (65% total, 12% grado 3 y 20% grado 4) pero igual en los dos brazos.
- 4) Tratamientos prolongados en postransplantados: resultados discordantes.

Rituximab-Associated Infections

Juan C. Gea-Banacloche

Seminars in Hematology, Vol 47, No 2, April 2010, pp 187–198

Table 1. Rituximab Infectious Complications

	Evidence	Comments
Hepatitis B reactivation	Case series ^{13–15} Case reports ^{16–18}	Reports only in hematologic malignancies

Es posible la reactivación de la hepatitis B relacionada con tratamientos con rituximab.

Algunas cifras:

- ▶ 394 pacientes con linfoma, solo antiHBc +, 2,7% vs 0,8 de hepatitis con y sin rituximab. *Haematologica* 2008;93:951–2.
- ▶ HBsAg +: 10 sin profilaxis, 8 desarrollan hepatitis y 4 de 95 con HBsAg -.
- ▶ Fallo hepático y muerte en los pacientes con linfoma y reactivación de hepatitis B puede llegar al 50%.
- ▶ Mayor frecuencia reactivaciones en pacientes con Rituximab-CHOP.

Rituximab-Associated Infections

Juan C. Gea-Banacloche

Seminars in Hematology, Vol 47, No 2, April 2010, pp 187–198

Table 2. Prevention and Management of Hepatitis B Reactivation in Patients Receiving Rituximab-Containing Regimens for Hematologic Malignancies

	Interpretation	Action
HBsAg ⁻ plus anti-HBs ⁻ plus anti-HBc ⁻ HbSAg ⁺	Hepatitis B-naïve	HBV immunization if feasible
	Active HBV replication; probably carrier, but it could be acute hepatitis B	Obtain baseline HBV DNA level Obtain HBeAg and anti-HBe Start anti-HBV treatment with lamivudine* Monitor with HBV DNA levels and ALT Monitor ALT Measure HBV DNA level with sensitive assay if ALT is or becomes abnormal Measure HBV DNA level with sensitive assay HBV immunization if feasible†
HBsAg ⁻ plus anti-HBs ⁺ plus anti-HBc ⁺	Past hepatitis B	
HBsAg ⁻ plus Anti-HBs ⁻ plus anti-HBc ⁺	Possible occult HBV infection or False positive anti-HBc	
HBsAg ⁻ plus HBsAb ⁺ plus HbcAb ⁻	Vaccination to hepatitis B or Occult hepatitis B infection	Measure HBV DNA level with sensitive assay‡ Start anti-HBV treatment with lamivudine

Recommended serological markers to be obtained in all patients before receiving rituximab-including chemotherapy or immunosuppression: hepatitis B virus (HBV) surface antigen and antibody (HBsAg and anti-HBs), and HBV anticore antibody (anti-HBc).

*Some experts recommend combination therapy in HIV-infected individuals

†Depending on the setting and the need for starting chemotherapy, immunizing against hepatitis B may be the first option. In case of past hepatitis B, there will be an anamnestic antibody response and positive anti-HBs in 2 weeks.

‡In individuals without a reported/documented vaccination.

Rituximab-Associated Infections

Juan C. Gea-Banacloche

Seminars in Hematology, Vol 47, No 2, April 2010, pp 187–198

The most important points to consider are as follows:

- (1) A negative HBsAg does not rule out active HBV replication in the liver;**
- (2) In many patients, the only evidence of hepatitis B is a positive anti-HBc, and the risk of hepatitis B reactivation of these patients is between 19% and 33%;**
- (3) The best management approach is not known.**

Recomendaciones:

- (1) they may not show an antibody response to HBV vaccination, making this intervention less useful than in other patient populations;**
- (2) they may be at risk for delayed reactivation of HBV following completion of chemotherapy, due to the long half-life of rituximab.**

Rituximab-Associated Infections

Juan C. Gea-Banacloche

Seminars in Hematology, Vol 47, No 2, April 2010, pp 187–198

Table 1. Rituximab Infectious Complications

	Evidence	Comments
PML	Case series, ¹⁹ case reports ^{20–22}	Most cases in hematologic malignancies, but a few in RA, SLE, and immune cytopenia

Casos aislados, en tratamientos de neoplasias malignas.

Sólo tres casos descritos en pacientes con AR.

Sospecha en pacientes tratados con Rituximab y deterioro neurológico subagudo.

Respecto a otras infecciones:

- Meningoencefalitis por Enterovirus
- Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.
- Parvovirus B19.
- Babesiosis, virus del Nilo, **CMV**.

En estos microorganismos, las evidencias de un mayor riesgo de infecciones con tratamientos con Rituximab no es clara, excepto *P. jirovecii* (quizá SI) y CMV (probablemente NO).
Profilaxis???

Rituximab-Associated Infections

Juan C. Gea-Banacloche

Seminars in Hematology, Vol 47, No 2, April 2010, pp 187–198

RITUXIMAB

En enfermedades inflamatorias: Se utilizan menores dosis. Menor número de infecciones asociadas a tratamiento. ARI 1-3% de infecciones. Metaanálisis: no infecciones *Ann Rheum Dis.* 2009;68:25–32.
No casos TBC

En el trasplante de órganos sólidos: Series limitadas, con pocos casos. Infecciones bacterianas (piel y tejidos blandos), *Pn. jirovecii*, criptococo y herpes diseminado.

Mayor riesgo en cifras ↓CD4, tacrolimus y esteroides.

The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents

Jeffrey R Curtis,^{1,2} Fenglong Xie,¹ Lang Chen,¹ John W Baddley,¹ Timothy Beukelman,¹ Kenneth G Saag,^{1,2} Claire Spettell,³ Raechelle M McMahan,⁴ Joaquim Fernandes,³ Kevin Winthrop,⁵ Elizabeth DeZeeuw²

Ann Rheum Dis 2011; **70**:1401-1406.

- ▶ Estudio sobre una base de datos en USA, 2005-2009. Atena. Retrospectivo.
- ▶ Cobertura sobre 18 m personas.
- ▶ Diagnóstico de AR (código ICD-9). Excluidos mayores de 65 años y pacientes con neoplasias.
- ▶ Escala de riesgo de infecciones.
- ▶ **Free vs switchers.**

Objetivo: Hospitalizaciones por infecciones.

Infliximab
Etanercept
Adalimumab
Abatacept
Rituximab

4916/2931 pacientes.
Seguimiento medio 7,7 meses.

Table 1 Characteristics* of biological treatment episodes[†] for biological-free and switch patients[‡]

	Biological-free (N=4916)	Switcher (N=2931)
Unique patients (n)	4874	2118
Age (years)	49.5±11.6	49.2±11.0
Female (%)	75.8	76.9
COPD (%)	12.9	15.7
Peptic ulcer disease (%)	0.9	1.6
Diabetes (%)	8.8	10.9
Charlson comorbidity score	0.4±0.8	0.4±0.8
Mammography (%)	24.3	26.6
Any rheumatoid factor laboratory test (%)	50.4	36.0
Any hospital infection (%)	6.8	9.9
Any non-infection hospitalisation (%)	28.1	31.6
Any outpatient infection (%)	39.8	47.8
No of outpatient visits	12.1±7.2	15.0±8.5
Biological agent initiated (%)		
Abatacept	6.5	20.8
Adalimumab	30.4	29.2
Etanercept	39.0	19.4
Infliximab	20.8	17.9
Rituximab	3.3	12.6
Narcotic use (%)	59.7	70.3
Prednisone (mg/day)		
None	47.3	40.9
Low (<5)	36.8	33.2
Medium (5–10)	10.9	14.0
Moderate to high (>10)	5.0	12.0

*Measured in the 1-year baseline period.

[†]A treatment episode is defined as new use of a biological agent with no use of that specific medication in the preceding year. A treatment episode continued until the patient experienced an infection, stopped taking the medication (plus a 90-day extension), became unobservable in the health plan data because of loss of medical or pharmacy benefits or reached the end of the study.

[‡]Biological-free means no use of any biological agent in the preceding year. Switcher means use of a different biological agent in the preceding year.
COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

Table 2 Type and number of hospitalised infections experienced by biological agent users (n=364 unique hospitalisations)*

Site/type of infection	n (%)
Pneumonia	124 (23.7)
Skin and soft tissue infection	90 (17.2)
Septicaemia/bacteraemia	87 (16.6)
Genitourinary tract infection	83 (15.8)
Upper respiratory tract infection	41 (7.8)
Abdominal abscess	22 (4.2)
Gastroenteritis	16 (3.1)
Device-associated infections	11 (2.1)
Septic arthritis	10 (1.9)
†Aspergillosis (1), coccidioidomycosis (1), cryptococcosis (1), endemic mycosis (1), histoplasmosis (3), legionellosis (2), nocardiosis actinomycosis (1), non-tuberculosis mycobacteria (1), toxoplasmosis (1), tuberculosis (5), zoster (6)	23 (4.4)
Other, including encephalitis, endocarditis, osteomyelitis, meningitis	17 (3.2)

Data were combined for the biological-free and switcher groups given similar distributions of the types of infections.

*More than one type of infection may occur during a hospitalisation.

†Numbers in parentheses refer to the number of hospitalised infections of that specific type.

**4,6/100 año
free
vs
7/100 año
switchers**

¿etiología?

Table 3 Multivariable adjusted* rates of hospitalised infection and associated rate differences for biological-free low and high-risk patient subgroups

	Adjusted* HR (95% CI)	Infection rate difference [†] compared with infliximab among biological-free patients (rate per 100 patient-years)	
		Low [‡] baseline infection risk	High [‡] baseline infection risk
Infliximab	1.0 (referent)	Referent	Referent
Abatacept	0.68 (0.48 to 0.96)	−1.5	−7.9
Adalimumab	0.52 (0.39 to 0.71)	−2.1	−8.2
Etanercept	0.64 (0.49 to 0.84)	−1.3	−5.4
Rituximab	0.81 (0.55 to 1.20)	−0.8	6.4

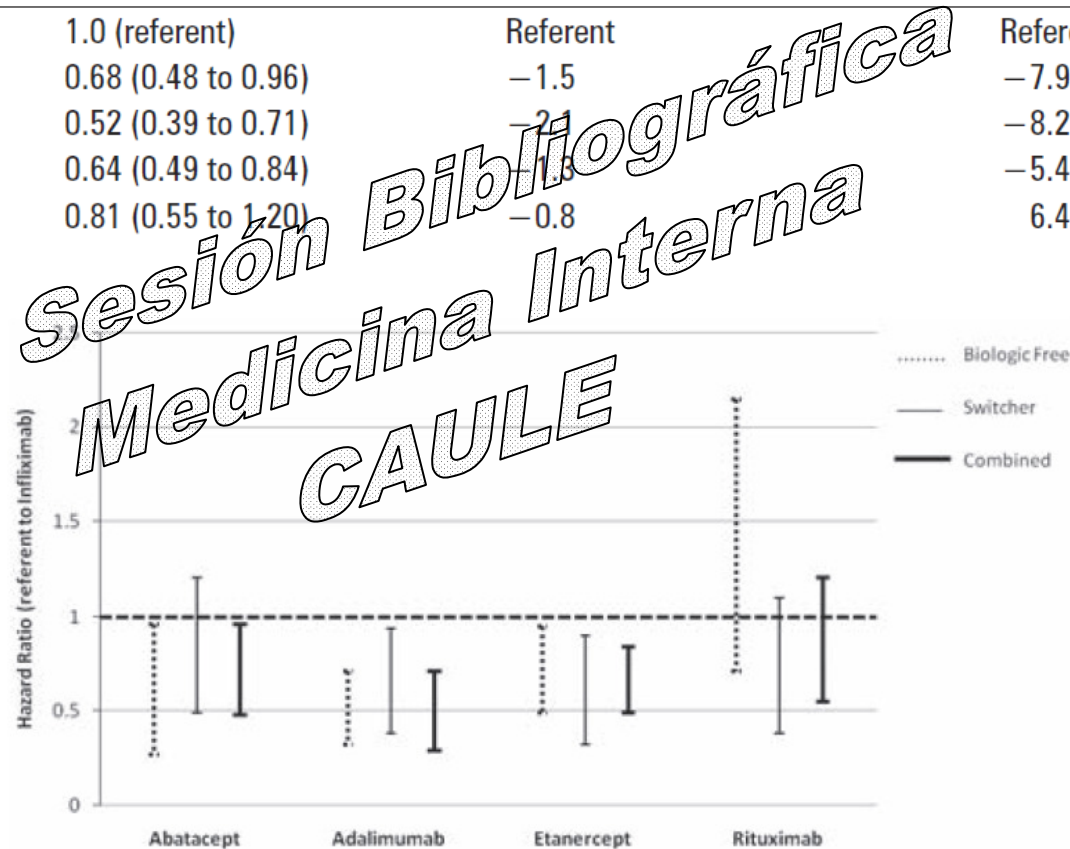


Figure 2 Adjusted* HR of hospitalised infection for biological-free, switcher and combined cohorts, compared with infliximab. *Adjusted for quintile of the infection risk score, described in the supplementary appendix (available online only).

En conclusión.....

- ▶ Aparece un mayor riesgo en los tratamientos con Infliximab, AUNQUE es un factor más potente el “score” de riesgo de infecciones que ninguno de los fármacos considerados de forma aislada.
- ▶ La diferencia entre los dos grupos es de 1-3/100 año, de igual magnitud que entre biológicos y no biológicos demostrada en estudios anteriores.
- ▶ Neumonías y piel y tejidos blandos.

Limitaciones:

- retrospectivo
- etiología de las infecciones
- mortalidad
- incidencia en AR con tratamiento estándar
- ...

Progressive multifocal leukoencephalopathy: an unexpected complication of modern therapeutic monoclonal antibody therapies

E. Tavazzi^{1,2}, P. Ferrante³ and K. Khalili¹

1) Department of Neuroscience, Center for Neurovirology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA, USA, 2) Department of General Neurology, IRCCS National Neurological Institute, Pavia and 3) Department of Public Health–Microbiology–Virology, University of Milan, Milan, Italy

Clin Microbiol Infect 2011; **17**: 1776–1780

Poliomavirus, DNA virus, conocido desde 1958.
Inhalatoria, gastrointestinal → SNC.

Clínica en inmunodepresión avanzada.
Deterioro neurológico.

Afectación sustancia blanca, desmielinización,
oligodendrocitos y astrocitos.

Diagnóstico?

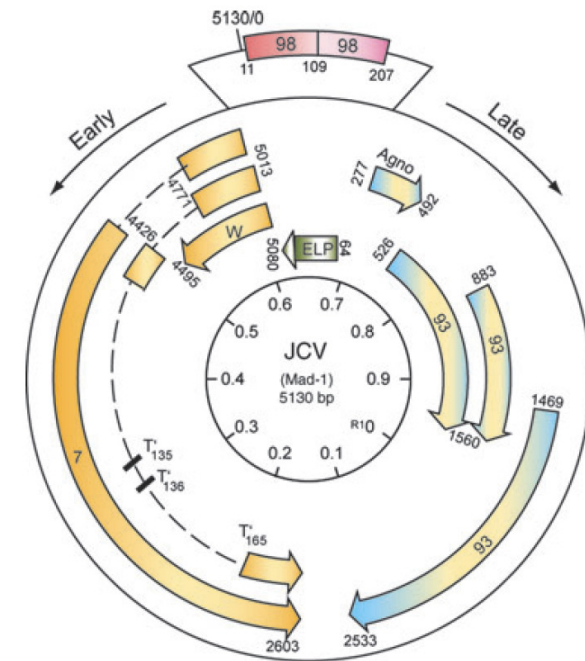


FIG. 1. JC virus circular DNA encodes for early transcripts, including small and large T antigen and for late proteins (capsid proteins VP1, VP2, VP3 and agnoprotein).

Progressive multifocal leukoencephalopathy: an unexpected complication of modern therapeutic monoclonal antibody therapies

E. Tavazzi^{1,2}, P. Ferrante³ and K. Khalili¹

1) Department of Neuroscience, Center for Neurovirology, Temple University School of Medicine, Philadelphia, PA, USA, 2) Department of General Neurology, IRCCS National Neurological Institute, Pavia and 3) Department of Public Health–Microbiology–Virology, University of Milan, Milan, Italy

Primeros casos (3) en 2005, con natalizumab.

- ▶ Desde entonces y hasta 4/Marzo/2011 un total de 104 casos (BIOGEN).
 - ▶ Mayor incidencia a mayor duración de tratamiento 2,4 casos/1000 pacientes a los dos años.
 - ▶ 70 casos recogidos en tratamientos con Rituximab.
- Se mantienen los tratamientos por su alta utilidad terapéutica pero con estrictas recomendaciones sobre seguimiento de complicaciones.
- ¿diagnóstico precoz?

The laboratory of clinical virology in monitoring patients undergoing monoclonal antibody therapy

R. Cavallo^{1,2}

1) Virology Unit, University-Hospital San Giovanni Battista di Torino, Torino and 2) Department of Public Health and Microbiology, University of Turin, Turin, Italy

Clin Microbiol Infect 2011; **17**: 1781–1785

TABLE 1. Main viral infections/reactivations in patients undergoing monoclonal antibody therapy and monitoring or recommendations

	Anti-CD52 (alemtuzumab)	Anti-CD20 (rituximab)	TNF- α antagonists (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab pegol)	Anti-integrin VLA-4 (natalizumab)
CMV	6–66% reactivation within 4–6 weeks, close monitoring [3,4]	Few cases, close monitoring [5]	Poorly known [22–26]	
HBV	Active and prior infection as exclusion criteria in clinical trials	20–55%, close monitoring [5–10]	Case reports, close monitoring, exclusion criteria in clinical trials, but consider occult infection [18–21]	
HCV	Active and prior infection as exclusion criteria in clinical trials		Poorly known, close monitoring [14,15]	
VZV		Few cases [5]	Poorly known [28]	
JCV		57 cases [11,12]		30 cases [12]
EBV	Up to 40% reactivation, <1% risk of PTLD [33]		Poorly known [27]	
HPV			Poorly known [29]	

CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein–Barr virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HPV, human papillomavirus; JCV, JC virus; PTLD, post-transplantation lymphoproliferative disorder; TNF, tumour necrosis factor; VLA, very late antigen; VZV, varicella-zoster virus.

CONCLUSIONES:

¿Buenos o Malos?



- 1) Los tratamientos biológicos tienen numerosas implicaciones en la respuesta inmune. Amplio uso y nuevos fármacos.
- 2) No todos los fármacos son iguales, ni todos los pacientes, ni todas las indicaciones.
- 3) Hay un mayor riesgo demostrado de infecciones en general asociado a su uso, sobre todo de origen bacteriano y por reactivaciones de TBC.
- 4) Entre las infecciones víricas, especial atención a posibles reactivaciones de hepatitis B.
- 5) Vigilar la aparición de otras infecciones de menor frecuencia pero de gran transcendencia: *P. jirovecii*, LEMP, fúngicas....

