

XXXII Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI)

III Encuentro de Enfermería de Medicina Interna de Andalucía

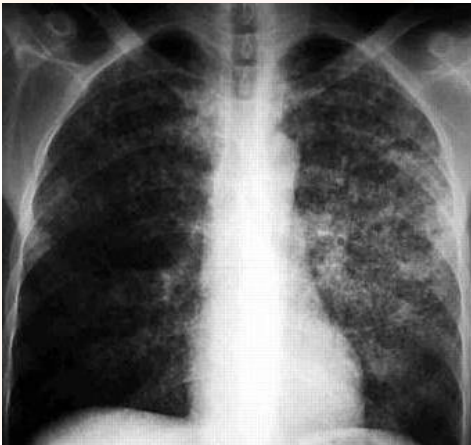
2, 3 y 4 de Junio 2016
Parador de Mojácar



XXXII Congreso de la Sociedad Andaluza
de Medicina Interna (SADEMI)

2, 3 y 4 de Junio 2016
Parador de Mojácar

III Encuentro de Enfermería de
Medicina Interna de Andalucía



INFECCIONES ASOCIADAS AL USO DE FÁRMACOS BIOLÓGICOS EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Luis Felipe Díez García.
Medicina Interna. CH Torrecárdenas

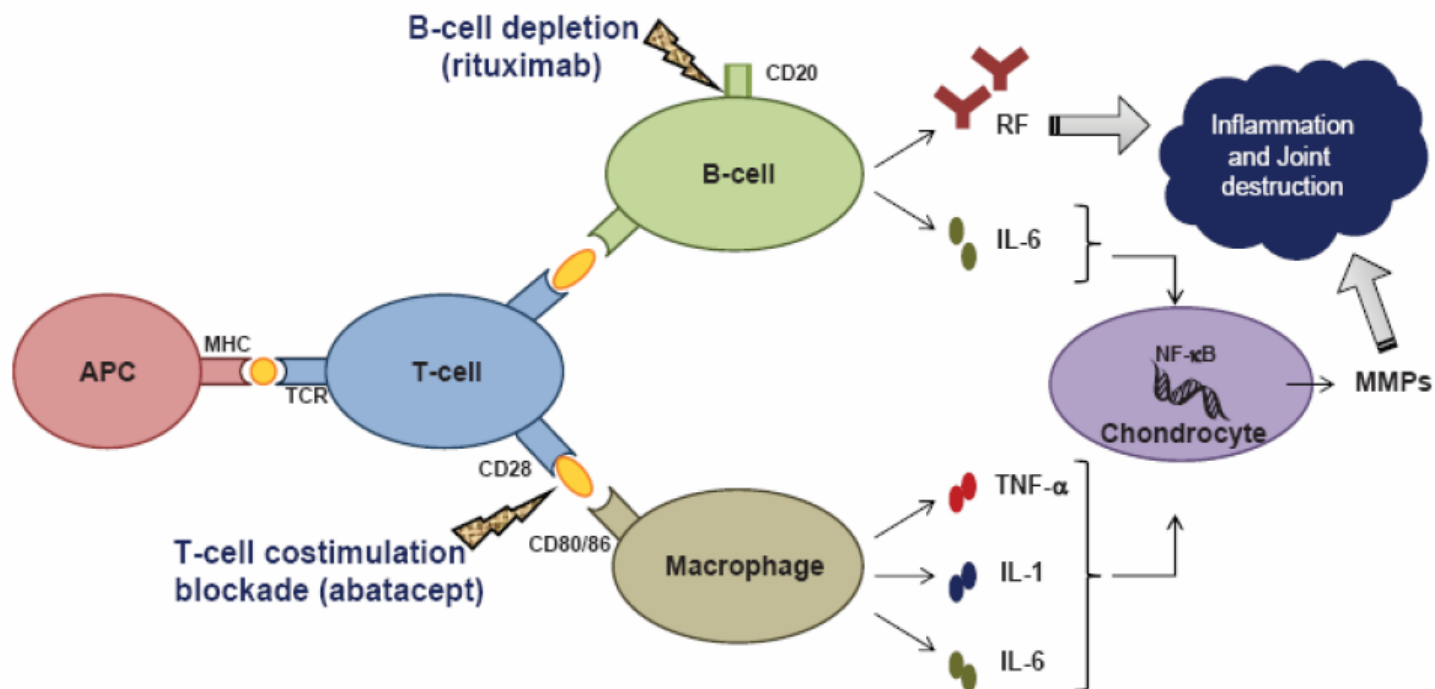
Table 1. Biologic Agents, Mechanisms of Action, and Date of US Food and Drug Administration–Approved Indications

	Mechanism	Date of First FDA Approval	FDA-Approved Indications
TNF-α inhibitors			
Infliximab (Remicade)	Monoclonal antibody against TNF- α	1998	Rheumatoid arthritis, Crohn’s disease, ulcerative colitis, psoriasis, ankylosing spondylitis
Etanercept (Enbrel)	Receptor fusion protein	1998	Rheumatoid arthritis, psoriasis, ankylosing spondylitis, juvenile idiopathic arthritis
Adalimumab (Humira)	Monoclonal antibody against TNF- α	2008	Rheumatoid arthritis, Crohn’s disease, ulcerative colitis, psoriasis, ankylosing spondylitis, juvenile idiopathic arthritis
Certolizumab (Cimzia)	Monoclonal antibody against TNF- α	2008	Rheumatoid arthritis, Crohn’s disease, psoriasis, ankylosing spondylitis
Golimumab (Simponi)	Monoclonal antibody against TNF- α	2009	Rheumatoid arthritis, psoriasis, ankylosing spondylitis, ulcerative colitis
Other agents			
Rituximab (Rituxan)	Monoclonal antibody against CD20 which is found on the surface of B cells	1997	Lymphoma, rheumatoid arthritis, chronic lymphocytic leukemia, granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis
Anakinra (Kineret)	IL-1 receptor antagonist	2001	Rheumatoid arthritis
Abatacept (Orencia)	CTLA-4 ligand, selective T-cell costimulation modulator	2005	Rheumatoid arthritis
Ustekinumab (Stelara)	Monoclonal antibody against IL-12 and IL-23	2009	Psoriasis
Tocilizumab (Actemra)	Monoclonal antibody IL-6 receptor	2010	Rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis
Belimumab (Benlysta)	Monoclonal antibody against B-cell activating factor	2011	Systemic lupus erythematosus
Tofacitinib (Xeljanz)	Janus kinase inhibitor	2012	Rheumatoid arthritis




Abbreviations: CLTA-4, Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4; FDA, US Food and Drug Administration; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

Fármacos biológicos en enf. inmunomediadas

Mecanismo de acción



Inhibitors

- TNF- α  Infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab
- IL-1  Anakinra
- IL-6 receptor  Tocilizumab

Dra. Mónica Vigna Pérez
Dr. Octavio Paredes Saharopulos

Infecciones asociadas al uso de fármacos biológicos en E. autoinmunes

- **Valoración del riesgo de infección.**
- **¿Son iguales todos los fármacos?**
- **Tipo de infecciones**
 - Infecciones más frecuentes.
 - Infecciones oportunistas.
- **Prevención de las infecciones**

Infecciones asociadas al uso de fármacos biológicos en E. autoinmunes

- **Valoración del riesgo de infección.**
- ¿Son iguales todos los fármacos?
- Tipo de infecciones
 - Infecciones más frecuentes.
 - Infecciones oportunistas.
- Prevención de las infecciones

Infecciones asociadas al uso de fármacos biológicos en E. autoinmunes



- **Tuberculosis.**
- **Infliximab**

Riesgo de infección

Country, Source of Data	Year Published	Patient Population (Anti-TNF Treated)	Adjusted Rate Ratio	Comments
Observational cohort studies				
Germany, RABBIT registry [21]	2005	858 RA patients	2.2 (95% CI, 0.9–5.4) 2.1 (95% CI, 0.8–5.5)	Etanercept compared to DMARD Infliximab compared to DMARD
Sweden, ARTIS and other national registries [22]	2007	4167 RA patients	1.43 (95% CI, 1.18–1.73) 1.15 (95% CI, 0.8–1.51) 0.82 (95% CI, 0.62–1.08)	First year of treatment Second year of treatment After second year of treatment
United States, Kaiser Permanente Northern California [25]	2012	3485 patients with multiple disease indications	3.01 (95% CI, 1.49–6.07) 0.94 (95% CI, 0.41–2.13)	Infliximab vs etanercept during first 3 mo of therapy <65 y of age ≥65 y of age
Meta analysis				
Multiple countries [27]	2010	7 observational studies of RA patients	1.37 (95% CI, 1.18–1.60)	
North America, SABER registry [20]	2011	10 242 RA patients	1.25 (95% CI, 1.07–1.48) 1.26 (95% CI, 1.07–1.47) 1.23 (95% CI, 1.02–1.48)	Infliximab compared with nonbiologic regimens Infliximab compared with etanercept Infliximab compared with adalimumab
Germany, RABBIT registry [24]	2011	3271 RA patients	1.8 (95% CI, 1.2–2.7)	
Dutch, DREAM registry [26]	2013	2356 RA patients	0.49 (95% CI, 0.29–0.83) 0.55 (95% CI, 0.44–0.67)	Etanercept compared to infliximab Etanercept compared to adalimumab
Meta analysis				
Multiple countries [27]	2010	7 observational studies of RA patients	1.37 (95% CI, 1.18–1.60)	



Riesgo de infección Cohorte BIOBADASER

Table 3 Incidence rate of serious infections by first biologic therapy and risk comparison between rheumatoid arthritis and other immune-mediated connective tissue diseases

	Anti-TNF	Rituximab
ICTD—other than RA		
Serious infections	22	17
Patient-years	290	99
IR per 100 patient-years (95 % CI)	7.6 (5–11.5)	17.1 (10.7–27.6)
RA		
Serious infections	315	16
Patient-years	10,242	146
IR per 100 patient-years (95 % CI)	3.1 (2.8, 3.4)	11 (6.7, 17.9)
IRR other ICTD versus RA	2.47 (1.60, 3.80)***	1.57 (0.79, 3.10)



Riesgo de infección Cohorte BIOGEAS

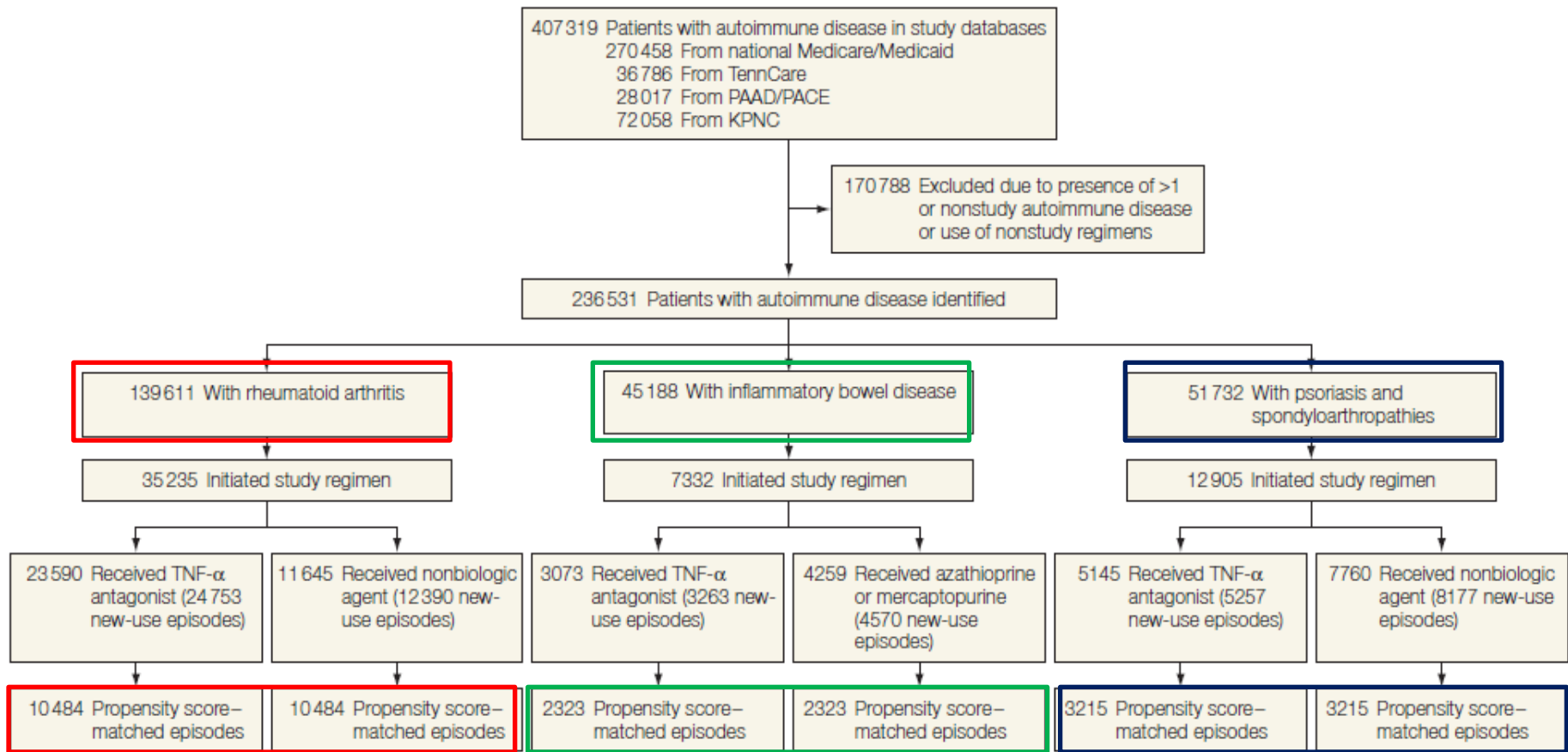
Table 2 Rates of all severe infections, according to agent, number of courses, and main autoimmune diseases

	Patients	Person-years	Number of infections	Rate of infections/ 1,000 person-years	95% Confidence interval
TOTAL	344	495	45	90.90	66.31 to 121.64
RITUXIMAB					
- Total	264	328.83	37	112.52	79.20 to 155.10
- First course	211	252.17	30	119.00	88.03 to 169.80
- Second course	38	54.58	2	36.64	4.44 to 132.37
- Third or subsequent courses	15	22.08	5	226.40	73.50 to 528.50
ANTI-TNF AGENTS					
- Total	77	147.58	8	54.21	23.40 to 106.81
- Infliximab	37	52.00	4	76.92	20.96 to 196.95
- Adalimumab	19	29.91	2	66.85	8.10 to 241.55
- Etanercept	21	65.67	2	30.46	3.69 to 110.02

Conclusions: The rates of severe infections in SAD patients with severe, refractory disease treated depended on the biological agent used, with the highest rates being observed for rituximab and the lowest for etanercept. The rate of infection was especially high in patients receiving three or more courses of rituximab. In patients with severe infections, survival was significantly reduced. Older age was the only significant predictive factor of severe infection.

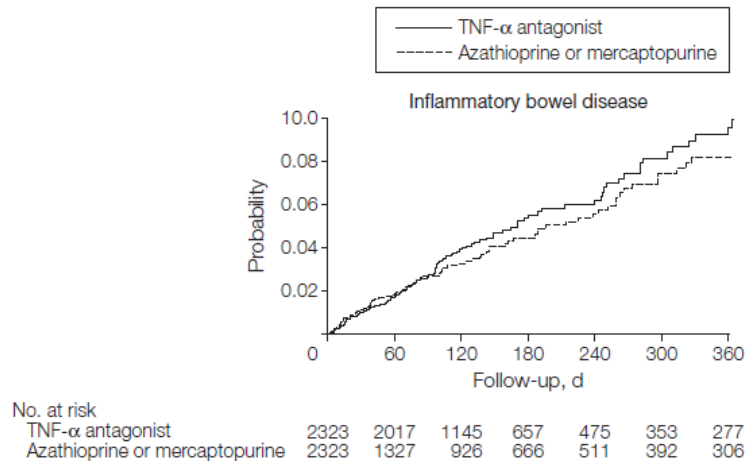
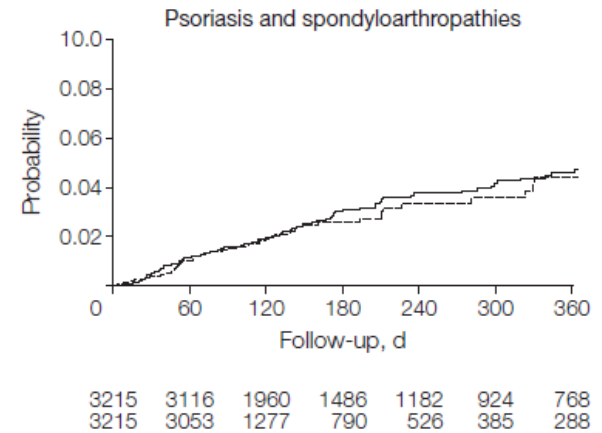
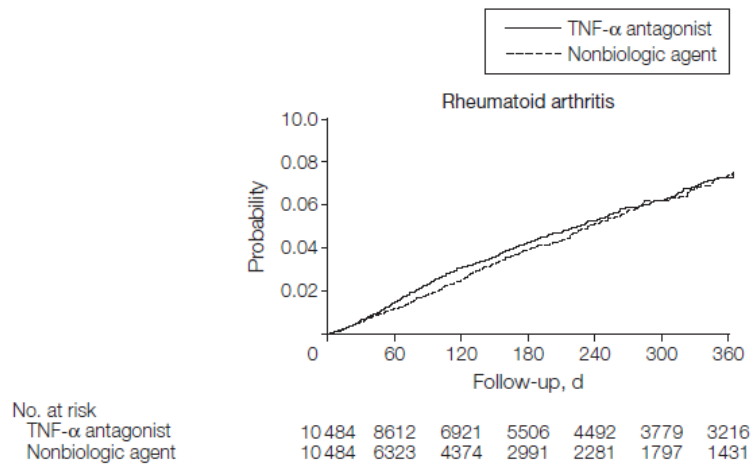
Riesgo de infección

Figure 1. Assembly of Retrospective Cohorts of Patients With Autoimmune Diseases, SABER (1998-2007)



Riesgo de infección

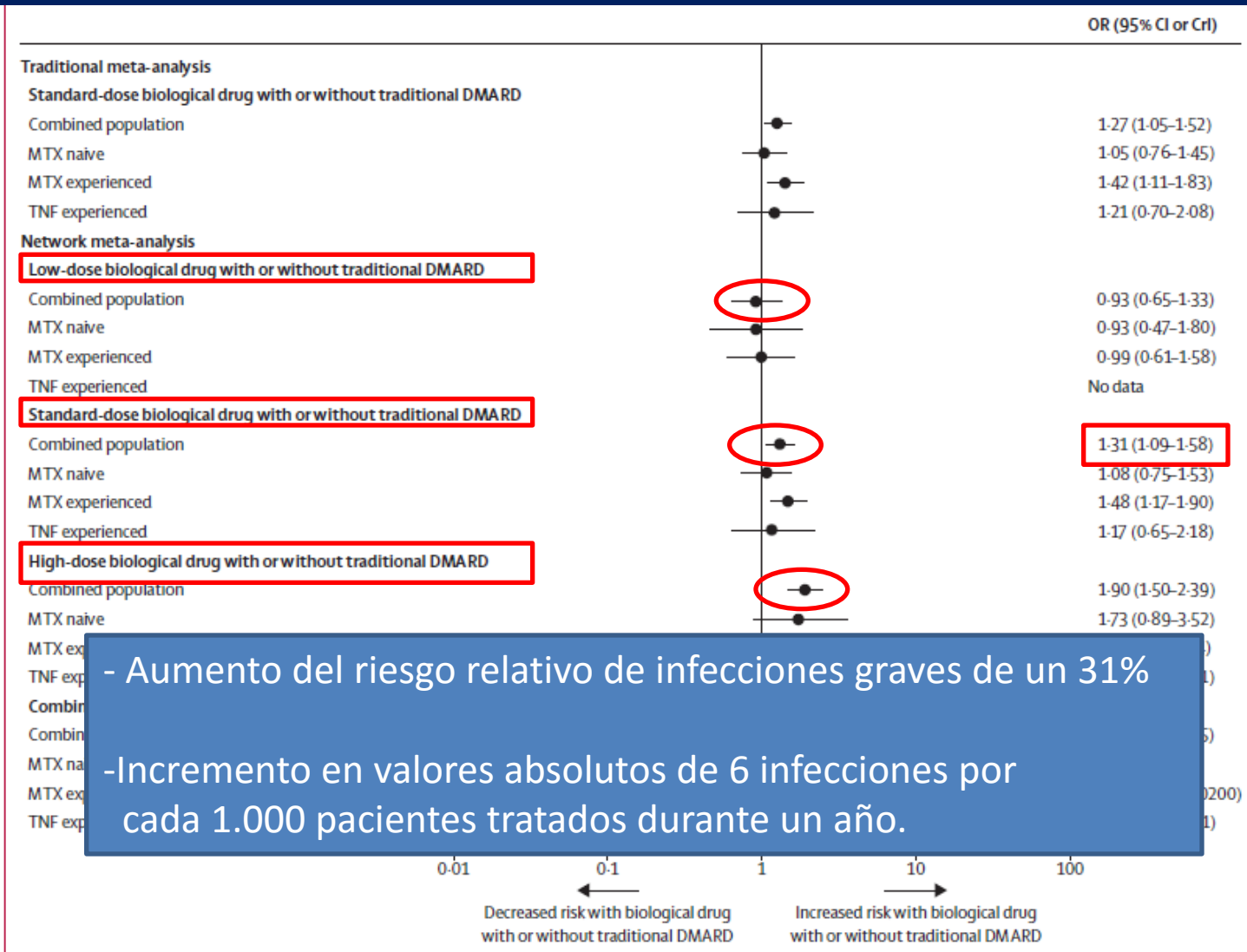
Figure 2. Kaplan-Meier Survival Plots of Probability of Hospitalization for Serious Infection for Propensity Score–Matched Cohorts Through 1 Year of Follow-up, SABER 1998-2007



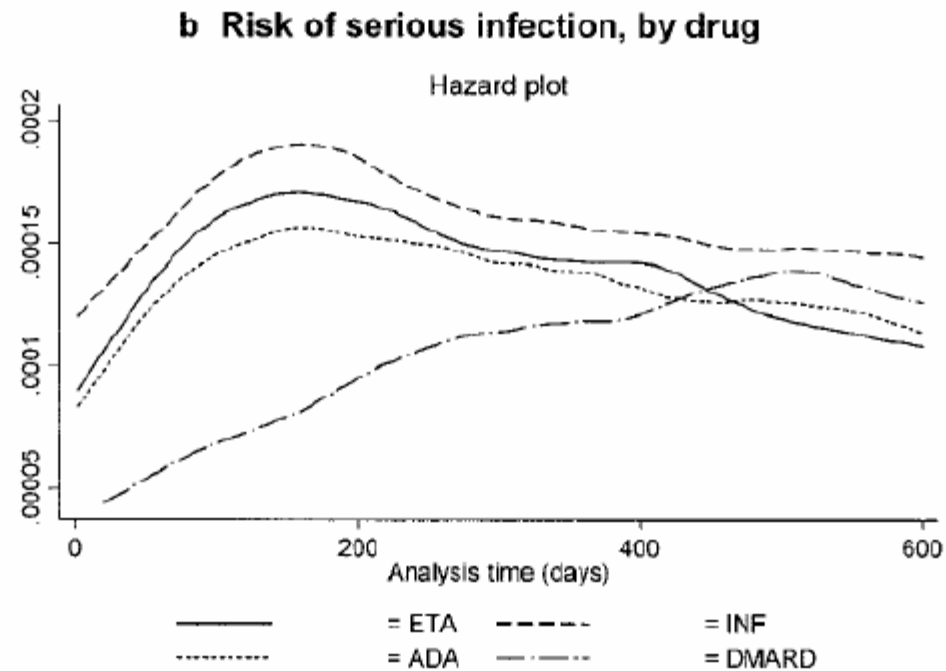
CONCLUSIÓN:

En pacientes con enfermedades autoinmunes, el inicio de fármacos antiTNF, comparado con regímenes no biológicos **no se asoció con un aumento del riesgo** de hospitalización por infecciones graves

Riesgo de infección

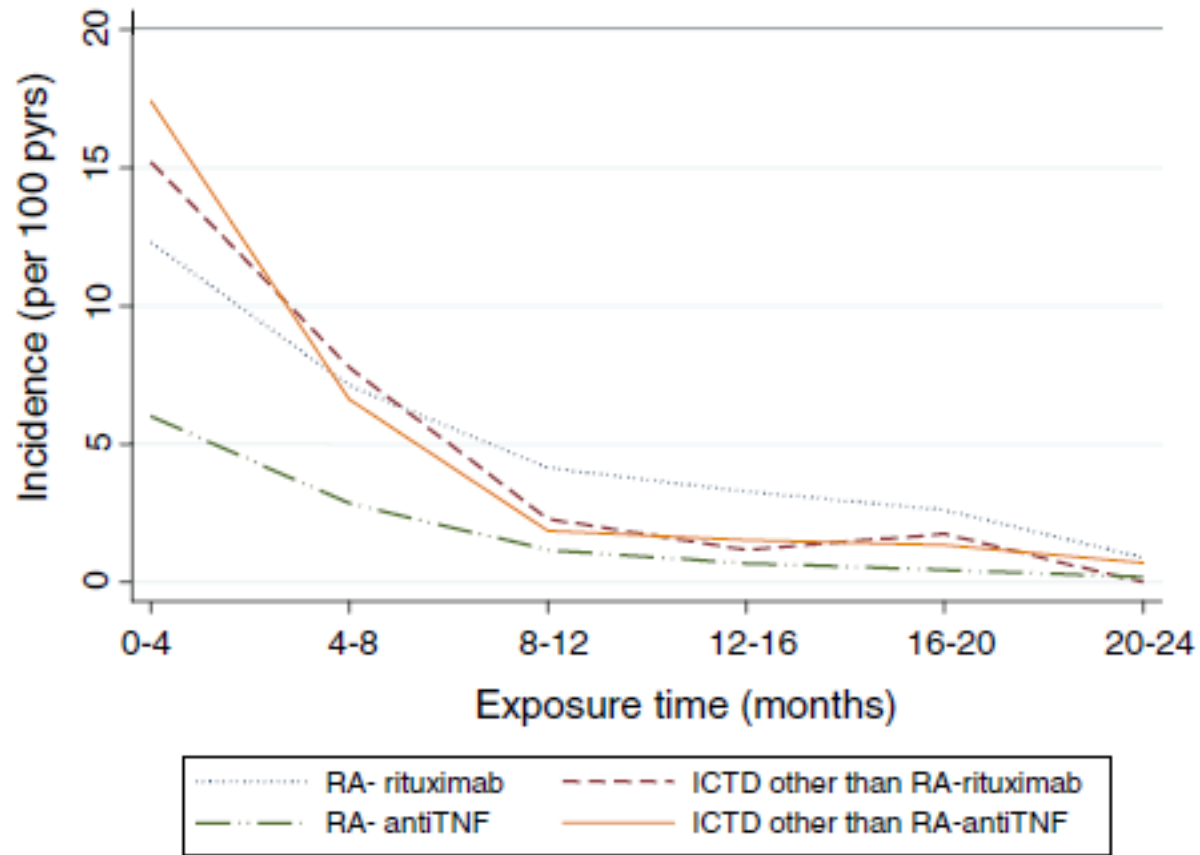


Riesgo de infección (Cohorte británica BSRBR)





Riesgo de infección (Cohorte BIOBADASER)



Factores asociados a aumento del riesgo de infección

Table 4. Multivariable-adjusted HRs for risks of hospitalized bacterial infections initiating abatacept, rituximab, or anti-TNF therapy*

Infection-related risk factor	HR (95% CI)
Medication exposure (referent to etanercept)	
Adalimumab	1.4 (0.9–2.2)
<u>Infliximab</u>	<u>2.3 (1.3–4.0)</u>
Abatacept	1.1 (0.6–2.1)
Rituximab	1.4 (0.8–2.6)
Age group (referent to <50 years)	
50 ≤ 70 years	2.8 (1.4–5.4)
<u>≥70 years</u>	<u>2.7 (1.3–5.9)</u>
COPD	1.8 (1.2–2.7)
Body mass index (referent to 20–25 kg/m ²)	
<20 kg/m ²	1.9 (0.9–3.8)
>25 kg/m ²	0.8 (0.6–1.1)
Prednisone-equivalent steroid dose (referent to no use)	
1–7.5 mg/day	1.3 (0.9–1.9)
<u>>7.5 mg/day</u>	<u>1.8 (1.3–2.6)</u>
Previous exposure to ≥3 biologic agents	1.4 (0.7–2.6)
Hospitalizations during baseline period, no.	
None	1.0 (referent)
1	1.4 (0.9–2.2)
<u>≥2</u>	<u>4.1 (2.5–6.5)</u>

Tipo de fármaco biológico:

- Infliximab, adalimumab
- Rituximab, etanercept

Edad

Comorbilidad

- EPOC, insuf. Renal.

Dosis de prednisona.

Exposición previa a otros biológicos.

Severidad y discapacidad relacionada con la enfermedad.

Hospitalización previa por infecciones

Factores asociados a aumento del riesgo de infección

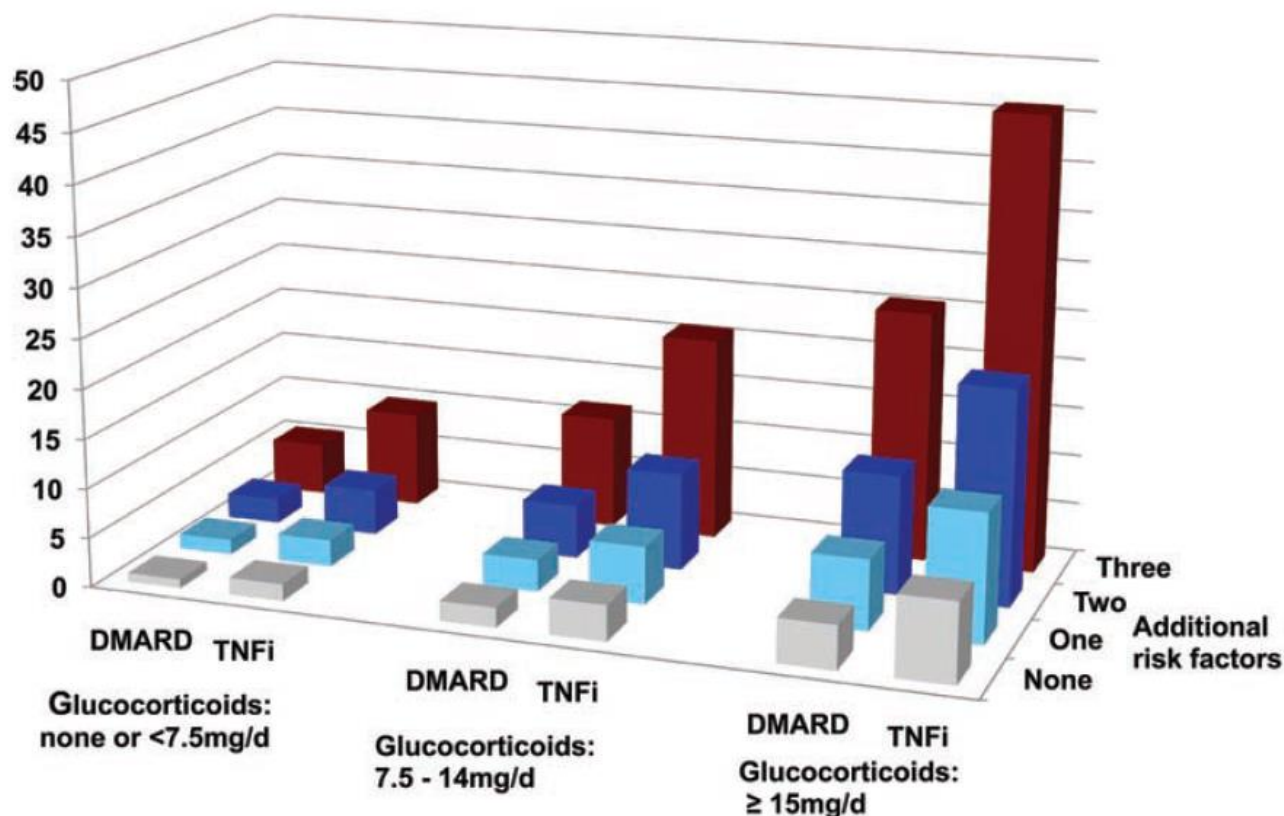


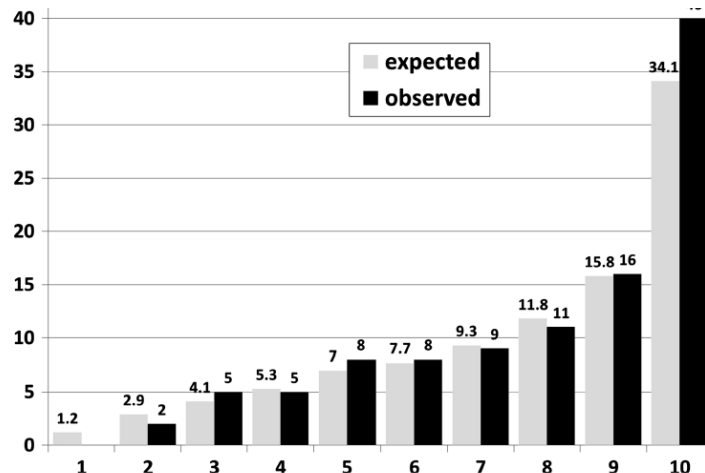
Figure 3 Estimated incidences of serious infections in 100 patients per year by treatment and risk profile. Additional risk factors are one or two of the following: age >60 years, chronic lung disease, chronic renal disease or high number of treatment failures; three risk factors: two of the above risk factors plus prior serious infections. DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; TNFi, tumour necrosis factor inhibitor.

Cálculo del riesgo de infección

Table 1 Calculation of the RABBIT Risk Score

Risk factors		V.1: Number of serious infections per 100 PYs	V.2: Percentage of patients with at least one infection per year
Intercept	Always add	-3.996	-4.191
Age	If age >60 add	0.479	0.470
Function (FFbH)	Add	-0.01014*FFbH	-0.00865*FFbH
Alternatively: HAQ	Add	0.362(HAQ-3.16)	0.309(HAQ-3.16)
Chronic lung disease	If yes add	0.522	0.484
Chronic renal disease	If yes add	0.441	0.415
Previous serious infection	If yes add	0.748	0.992
Number of treatment failures	If >5 add	0.443	0.397
Mean glucocorticoid dose	If 7.5-14 mg/day add	0.756	0.782
Mean glucocorticoid dose	If ≥ 15 mg/day add	1.554	1.355
Treatment with TNF inhibitor	If yes (last 3 months) add	0.593	0.589
Calculate the sum of the corresponding values		Sum1	Sum2
Rabbit Risk Score	Calculate	$100 * e^{sum1}$	$100 * (1 - e^{-sum2})$

FFbH, Hannover Functional Status Questionnaire, Funktionsfragebogen Hannover; HAQ, Health Assessment Questionnaire; PY, patient-years; RABBIT, Rheumatoid Arthritis Observation of Biologic Therapy; TNF, tumour necrosis factor.



RABBIT - Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie

Home | Risk Score



RABBIT - Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie

Home | Risk Score

To calculate the risk score

60 years of age or older? Yes No

HAQ-Score (0-3)

Severe infection (last 12 months) Yes No

COPD or other chronic lung disease Yes No

Chronic kidney disease Yes No

Number of previous treatments with non-biologic /biologic DMARDs < 5 >= 5

Treatment:

Glucocorticoids (average dose of prednisone equivalent /d): < 7.5mg 7.5 - 14mg >=15mg

TNF-inhibitor
 Abatacept
 Rituximab
 Tocilizumab
 Non-biologic DMARDs

The probability of a serious infection during the next 12 months is: 1.1 %.

To calculate the risk score

60 years of age or older? Yes No

HAQ-Score (0-3)

Severe infection (last 12 months) Yes No

COPD or other chronic lung disease Yes No

Chronic kidney disease Yes No

Number of previous treatments with non-biologic /biologic DMARDs < 5 >= 5

Treatment:

Glucocorticoids (average dose of prednisone equivalent /d): < 7.5mg 7.5 - 14mg >=15mg

TNF-inhibitor
 Abatacept
 Rituximab
 Tocilizumab
 Non-biologic DMARDs

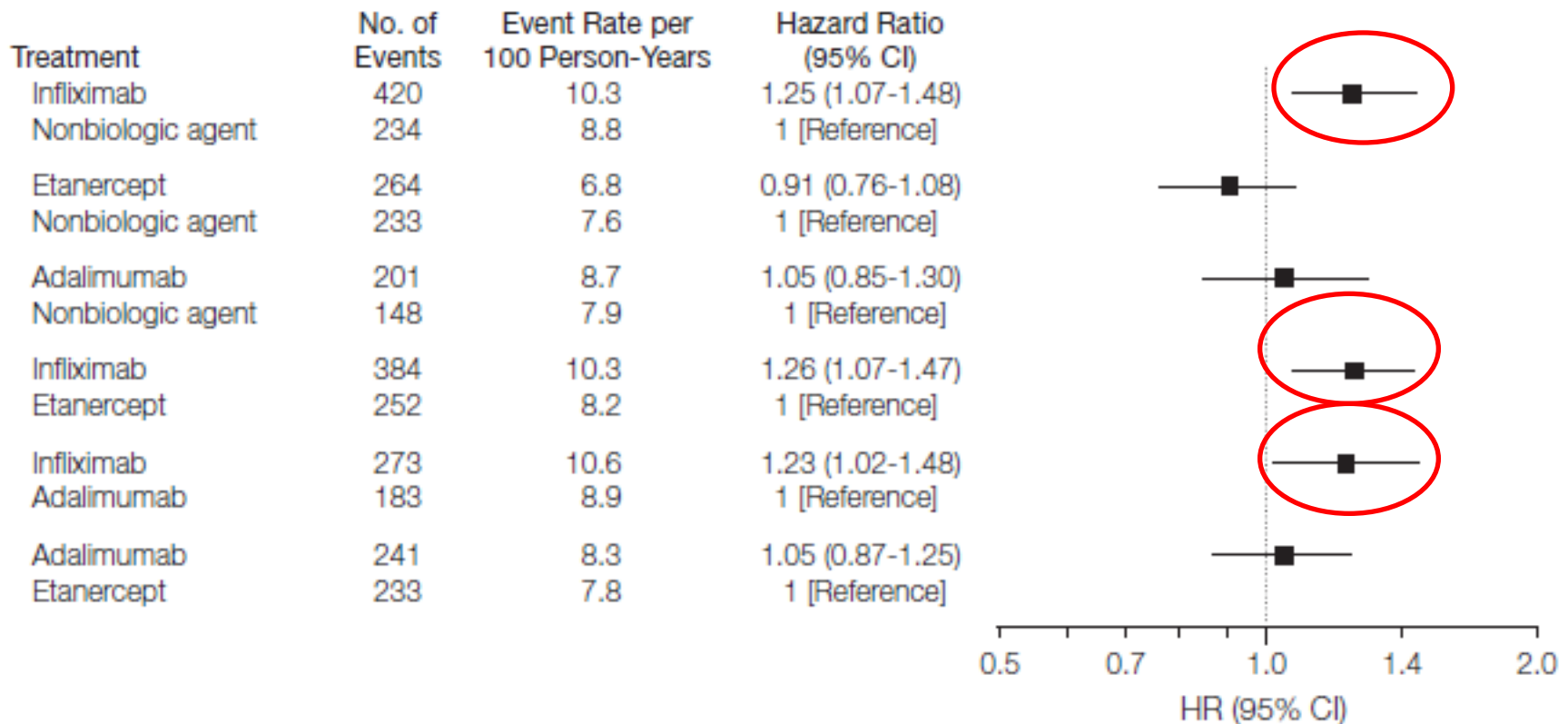
The probability of a serious infection during the next 12 months is: 17.8 %.

Infecciones asociadas al uso de fármacos biológicos en E. autoinmunes

- Valoración del riesgo de infección.
- **¿Son iguales todos los fármacos?**
- Tipo de infecciones
 - Infecciones más frecuentes.
 - Infecciones oportunistas.
- Prevención de las infecciones

Riego individual de infección de los fármacos biológicos

Figure 3. Incidence Rates and Hazard Ratios for Specific TNF- α Antagonists and Serious Infections Among Patients With Rheumatoid Arthritis



Each comparison required a separate propensity score matching iteration. TNF indicates tumor necrosis factor.

Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy

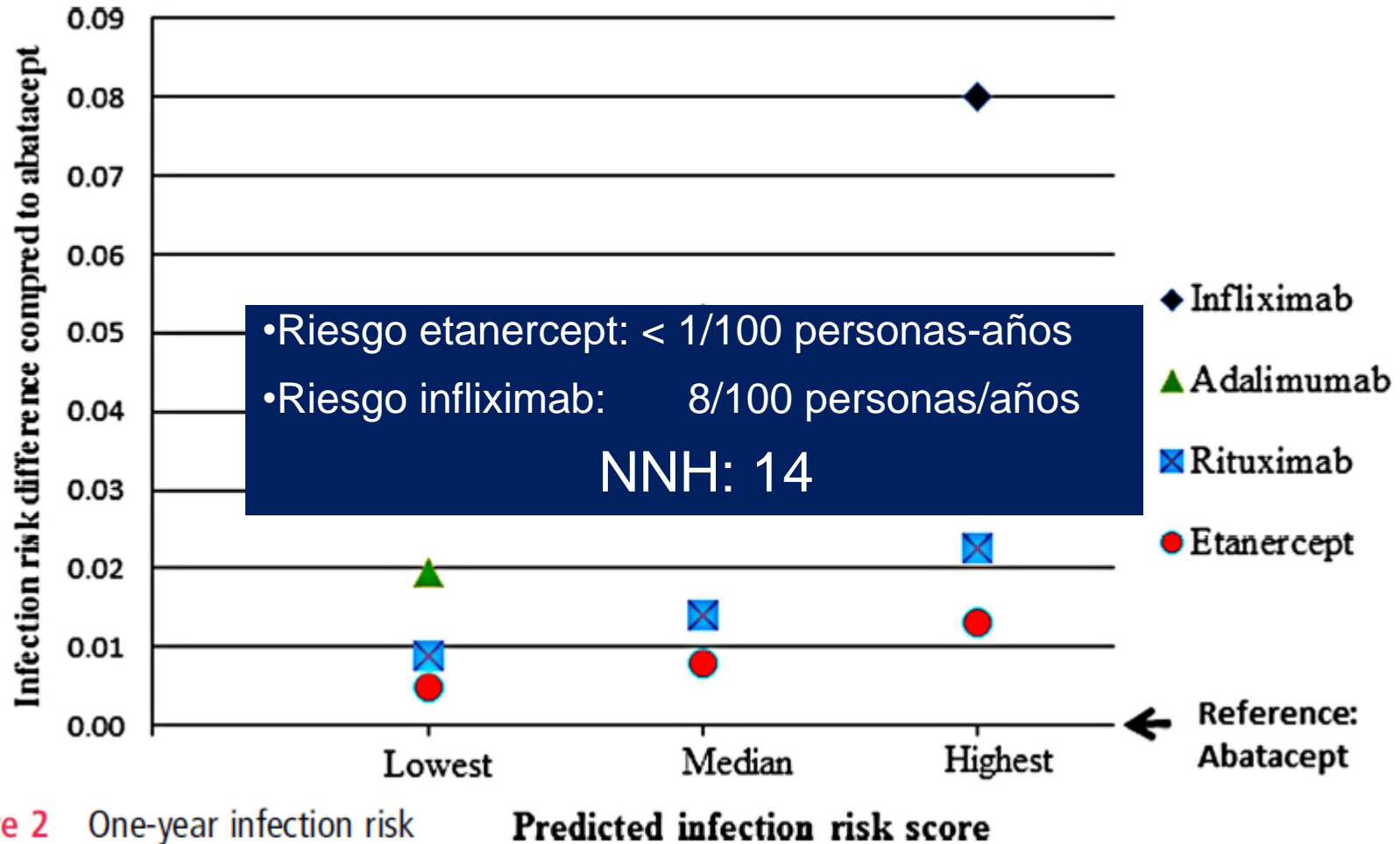
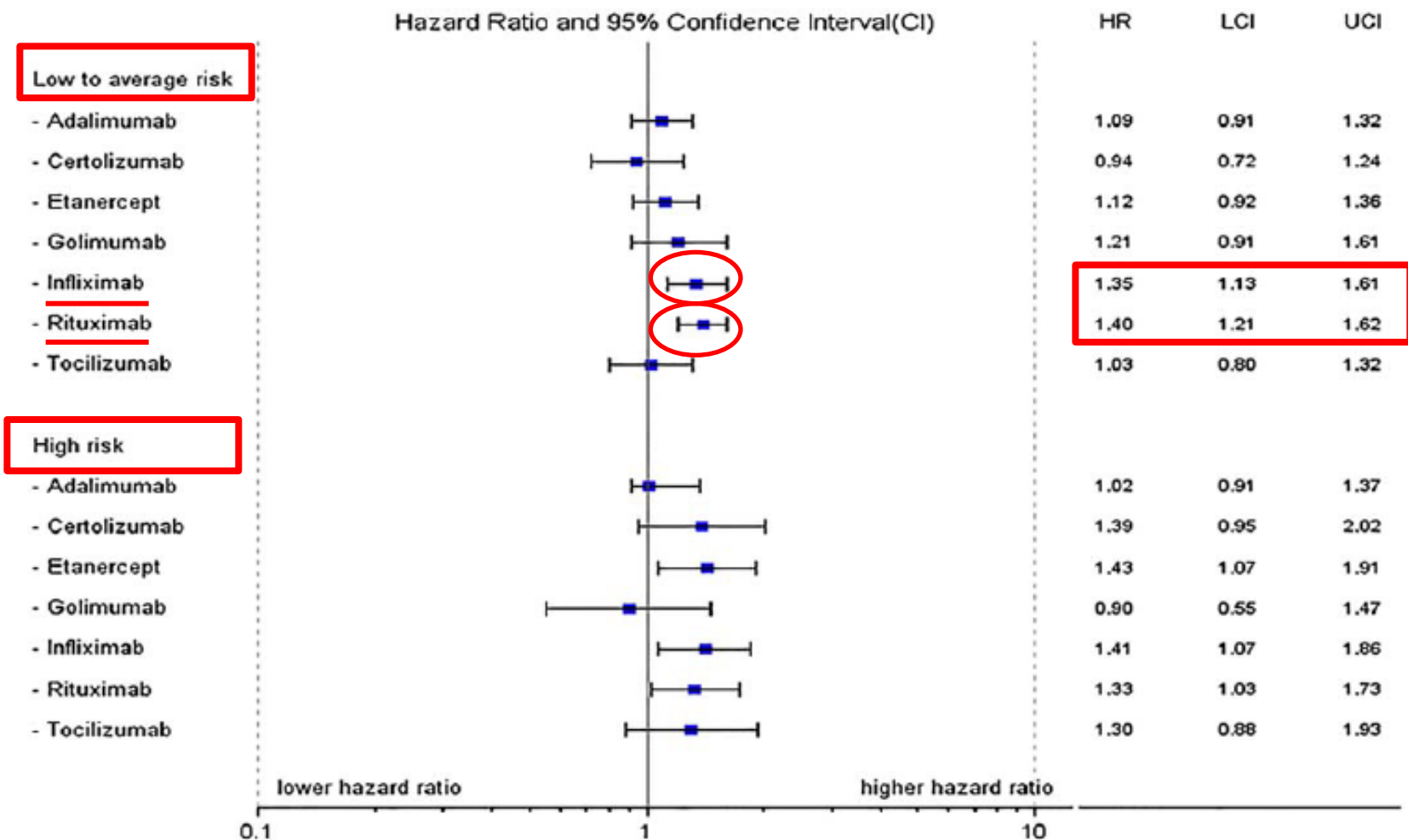


Figure 2 One-year infection risk difference between various biologics referent to abatacept. Prediction

Riego individual de infección de los fármacos biológicos



Infecciones asociadas al uso de fármacos biológicos en E. autoinmunes

- Valoración del riesgo de infección.
- ¿Son iguales todos los fármacos?
- **Tipo de infecciones**
 - Infecciones graves más frecuentes.
 - Infecciones oportunistas.
- Prevención de las infecciones

Infecciones graves más frecuentes

Table 2. Sites and types of hospitalized bacterial infections among RA patients initiating abatacept, rituximab, or anti-TNF therapy*

Infections	Cohort, no. (%)
<u>Pneumonia</u>	<u>61 (37)</u>
<u>Cellulitis/soft tissue</u>	<u>37 (22)</u>
<u>Kidney/urinary tract</u>	<u>14 (9)</u>
Bacteremia/sepsis	11 (7)
Device-associated	10 (6)
Gastroenteritis	10 (6)
Septic arthritis	7 (4)
Upper respiratory tract	8 (5)
Abdominal abscess	5 (3)
Osteomyelitis	2 (1)
Total	165 (100)

* RA = rheumatoid arthritis; anti-TNF = anti-tumor necrosis factor.



Infecciones graves más frecuentes

Cohorte BIOBADASER

Syndrome	n (%)	Incidence per 1,000 patient-yr (95% CI)
<i>Total reported infections</i>	907	53.09 (49.69-56.66)
<i>Skin and soft tissue</i>	215 (23.7)	12.59 (10.96-14.39)
Skin	208 (96.7)	12.18 (10.58-13.95)
Soft tissue	7 (3.3)	0.41 (0.16-0.84)
<i>Upper respiratory airways</i>	186 (20.5)	10.89 (9.38-12.57)
Upper airways	165 (88.7)	9.66 (8.24-11.25)
Sinusitis	12 (6.5)	0.70 (0.36-1.23)
Otitis	9 (4.8)	0.53 (0.24-1.00)
<i>Lower respiratory airways</i>	161 (17.8)	9.48 (8.08-11.06)
Pneumonia	101 (63.0)	5.97 (4.87-7.25)
Bronchitis	60 (37.0)	3.51 (2.68-4.52)
<i>Urinary tract</i>	89 (9.8)	5.21 (4.18-6.41)
Cystitis	67 (75.3)	3.92 (3.04-4.98)
Pyelonephritis	19 (21.4)	1.11 (0.67-1.74)
Prostatitis	3 (3.4)	0.18 (0.04-0.51)
<i>Osteoarticular</i>	65 (7.2)	3.81 (2.94-4.85)
Arthritis	47 (72.3)	2.75 (2.02-3.66)
Osteomyelitis	12 (18.5)	0.70 (0.36-1.23)
Prosthetic joint infection	6 (9.2)	0.35 (0.13-0.76)
<i>Central nervous system</i>	6 (0.7)	0.35 (0.13-0.76)
Meningitis	4 (66.7)	0.23 (0.06-0.60)
Brain abscess	2 (33.3)	0.12 (0.01-0.42)

Infecciones graves más frecuentes

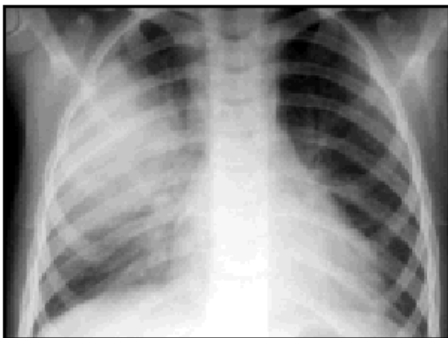
Cohorte BIOBADASER

Microorganism	Cases (%)	Median (P ₂₅ -P ₇₅) (month)	Mortality, n (%)
Gram-positive bacteria	87 (23.5)		4 (4.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	56 (64)	7 (2-18)	2 (4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11 (13)	5 (2-25)	1 (10)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6 (7)	14 (13-23)	1 (20)
<i>Listeria monocytogenes</i>	4 (5)	17 (7-30)	0 (0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (5)	7 (1-19)	0 (0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (3)	4 (3-6)	0 (0)
<i>Streptococcus bovis</i>	2 (2)	5 (5-5)	0 (0)
<i>Clostridium difficile</i>	1 (1)	0 (0-0)	0 (0)
Gram-negative bacteria	82 (22.1)		4 (4.9)
<i>Escherichia coli</i>	32 (39)	7 (4-14)	0 (0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (15)	8 (3-15)	2 (20)
<i>Salmonella spp.</i>	10 (12)	5 (2-13)	1 (13)
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 (7)	6 (3-10)	0 (0)
<i>Legionella spp.</i>	5 (6)	28 (6-45)	1 (25)
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (6)	12 (10-23)	0 (0)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (2)	38 (38-38)	0 (0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (2)	11 (1-22)	0 (0)
<i>Brucella spp.</i>	2 (2)	15 (4-26)	0 (0)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1)	3 (3-3)	0 (0)
<i>Morganella morgagni</i>	1 (1)		0 (0)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1 (1)	16 (16-16)	0 (0)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (1)	31 (31-31)	0 (0)
<i>Providencia retgeri</i>	1 (1)		0 (0)
<i>Pseudomonas putrida</i>	1 (1)	1 (1-1)	0 (0)

Infecciones graves más frecuentes

Table 3. Type of infection, number of hospitalized infections, and mortality associated with different biologic agents*

	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Rituximab	Tocilizumab	Abatacept
Total no. of infections†	397	116	336	99	472	643	134	926
Septicemia/bacteremia	15.6	19.8	18.8	15.2	16.7	17.3	18.7	15.4
Pneumonia/upper respiratory tract infection	31.7	30.2	31.3	32.3	35.2	35.9	32.1	29.9
Skin and soft tissue infection	12.9	10.3	11.9	9.1	10.8	10.9	13.4	12.9
Genitourinary tract infection	26.5	29.3	26.2	35.4	24.4	21.8	22.4	28.8
Other	10.5	8.8	10.2	12.6	10.7	11.7	12.7	12.9
Length of hospital stay for serious infection, mean ± SD days	8.9 ± 10.4	10.8 ± 13.8	10.6 ± 12.0	9.5 ± 17.8	11.1 ± 15.9	9.1 ± 9.1	10.0 ± 13.1	9.2 ± 11.3
Mortality during or within 30 days after hospitalization	5.3	7.8	4.5	4.0	5.1	4.5	5.9	5.7



Infecciones asociadas al uso de fármacos biológicos en E. autoinmunes

- Valoración del riesgo de infección.
- ¿Son iguales todos los fármacos?
- **Tipo de infecciones**
 - Infecciones graves más frecuentes.
 - **Infecciones oportunistas.**
- Prevención de las infecciones

Riesgo de infecciones oportunistas asociadas al uso de fármacos biológicos

Pacientes con AR
Revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 70 ensayos y 32.504 pacientes

Outcomes	Relative Effect (OR; 95% CI)	No. of Participants (No. of Studies)	Quality of Evidence (GRADE)
All OIs	1.79 (1.17–2.74)	20 232 (37)	High ^{a,b,c,d}
Mycobacterial OIs	3.73 (1.72–8.13)	9194 (16)	High ^{a,b}
All viral OIs	1.91 (1.02–3.58)	6056 (16)	Moderate ^{a,b,c}
VZV OIs	1.51 (.71–3.22)	5515 (11)	Low ^{b,c}
All fungal OIs	2.00 (.88–4.57)	5010 (7)	Moderate ^b
Invasive fungal infections	2.00 (.88–4.57)	5010 (7)	Moderate ^b
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	1.77 (.42–7.47)	5669 (8)	Moderate ^b
Attributed mortality	1.91 (.29–12.64)	3058 (5)	Moderate ^b

NNH: 582: una IO adicional por cada 582 pacientes tratados

Infecciones **oportunistas** asociadas al uso de fármacos biológicos

- **Bacterias:**
 - **Tuberculosis** y micobacterias atípicas.
 - Salmonella.
 - Listeria, legionella, nocardia.
- **Hongos:**
 - *Pneumocystis jirovecci*.
 - Criptococo, aspergillus.
 - Hongos endémicos: histoplasmosis, coccidiomicosis..
- **Virus:**
 - **VHB**, VHC, VIH
 - **Herpes zoster**, VPH
 - **Virus JC**
- **Parásitos:**
 - Leishmaniasis
 - Esquistosomiasis

Infecciones **oportunistas** asociadas al uso de fármacos biológicos

Cohorte BIOBADASER.



371 microorganismos

Microorganism	Cases (%)	Median (P ₂₅ -P ₇₅) (month)	Mortality, n (%)
Gram-positive bacteria	87 (23.5)		4 (4.6)
<i>Staphylococcus aureus</i>	56 (64)	7 (2-18)	2 (4)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11 (13)	5 (2-25)	1 (10)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	6 (7)	14 (13-23)	1 (20)
<i>Listeria monocytogenes</i>	4 (5)	17 (7-30)	0 (0)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4 (5)	7 (1-19)	0 (0)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (3)	4 (3-6)	0 (0)
<i>Streptococcus bovis</i>	2 (2)	5 (5-5)	0 (0)
<i>Clostridium difficile</i>	1 (1)	0 (0-0)	0 (0)
Gram-negative bacteria	82 (22.1)		4 (4.9)
<i>Escherichia coli</i>	32 (39)	7 (4-14)	0 (0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12 (15)	8 (3-15)	2 (20)
<i>Salmonella spp.</i>	10 (12)	5 (2-13)	1 (13)
<i>Haemophilus influenzae</i>	6 (7)	6 (3-10)	0 (0)
<i>Legionella spp.</i>	5 (6)	28 (6-45)	1 (25)
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (6)	12 (10-23)	0 (0)
<i>Serratia marcescens</i>	2 (2)	38 (38-38)	0 (0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2 (2)	11 (1-22)	0 (0)
<i>Brucella spp.</i>	2 (2)	15 (4-26)	0 (0)
<i>Citrobacter freundii</i>	1 (1)	3 (3-3)	0 (0)
<i>Morganella morganii</i>	1 (1)	0 (0)	0 (0)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1 (1)	16 (16-16)	0 (0)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1 (1)	31 (31-31)	0 (0)
<i>Providencia rettgeri</i>	1 (1)	0 (0)	0 (0)
<i>Pseudomonas putrida</i>	1 (1)	1 (1-1)	0 (0)
Viruses	117 (31.5)		0 (0)
<i>Varicella zoster</i>	80 (68)	8 (4-17)	0 (0)
<i>Herpes simplex</i>	22 (19)	3 (3-13)	0 (0)
<i>Cytomegalovirus</i>	5 (4)	8 (8-17)	0 (0)
Hepatitis C	3 (3)	17 (17-28)	0 (0)
Hepatitis B	2 (2)	0 (0-0)	0 (0)
Epstein Barr	1 (1)	4 (4-4)	0 (0)
Dengue	1 (1)	23 (23-23)	0 (0)
Pox	1 (1)	4 (4-4)	0 (0)
Papilloma	1 (1)	15 (15-15)	0 (0)
Influenzae A	1 (1)	22 (22-22)	0 (0)
Mycobacteria	60 (16.2)		4 (6.6)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	59 (98)	5 (3-17)	4 (7)
Atypical mycobacteria	1 (2)	38 (38-38)	0 (0)
Fungi	23 (6.2)		1 (4.3)
<i>Candida albicans</i>	16 (70)	7 (2-10)	0 (0)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	4 (17)	31 (31-31)	1 (33)
<i>Malassezia furfur</i>	2 (9)	11 (7-14)	0 (0)
<i>Pitirosporum ovale</i>	1 (4)	30 (30-30)	0 (0)
Parasites	2 (0.5)		0 (0)
<i>Leishmania spp.</i>	2 (100)	16 (16-16)	0 (0)

• Bacterias:

- **Tuberculosis** **59 (15.9%)**
- **Micobacterias atípicas.** **1**
- **Salmonella.** **10 (**
- **Listeria (4) legionella (5)**

• Hongos:

- ***Pneumocystis jirovecii***
- **Criptococo, aspergillus** **4**
- **H. endémicosis.**

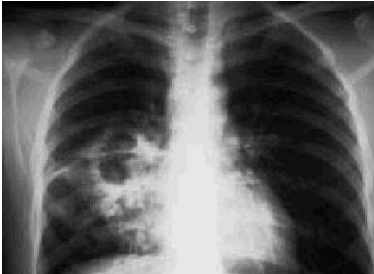
• Virus:

- **VHB, (2) VHC (3), VIH (0)** **5**
- **Herpes zoster** **80**
- **Herpes simple** **22**
- **VPH, Virus JC** **1**

• Parásitos:

- **Leishmaniasis** **2**
- **Esquistosomiasis**

Riesgo de tuberculosis asociado a antiTNF

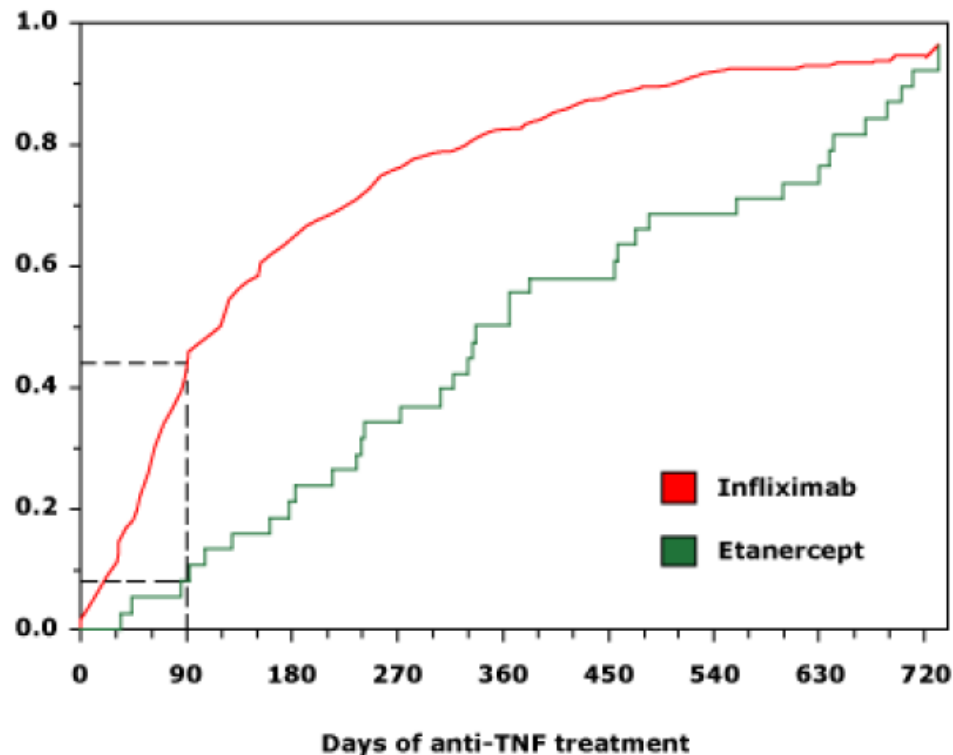


Casos/100.000 habitantes

	USA 98-02	R. Unido /2008)	España (2003)
Infliximab	58	136	383
Etanercept	28	39	114
Adalimumab		144	176

Tuberculosis y tipo de anti-TNF

Cumulative proportion of tuberculosis cases reported to the US Food and Drug Administration in patients treated with TNF-alpha inhibitors in relation to duration of anti-TNF therapy



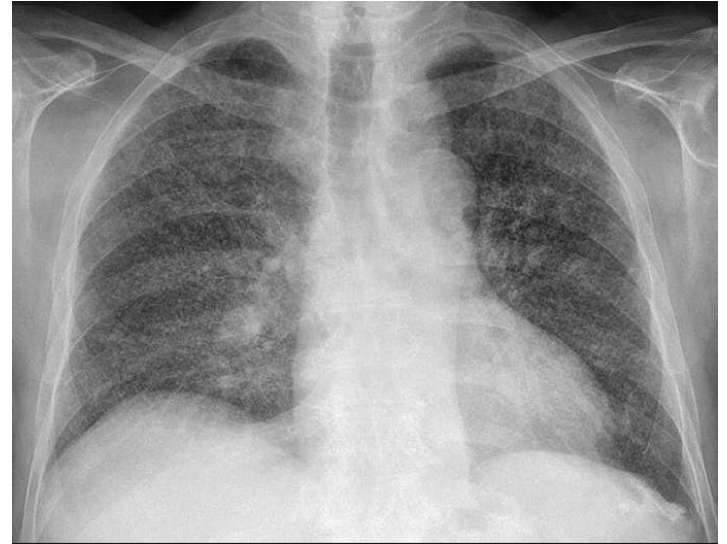
Factores de riesgo para infecciones por micobacterias y hongos asociadas a antiTNF

- 30.772 pacientes tratados con anti-TNF.
- 158 (0,51%) IO por micobacterias/hongos.
- Tuberculosis: 96 casos (61%).
- **FACTOR DE RIESGO:**
Tratamiento con prednisona

	Estimated OR (95% CI)	P
Race		
White vs. other	0.89 (0.57–1.40)	0.61
Education		0.19
Some college vs. high school or less	1.31 (0.87–1.95)	
Region		
Midwest vs. South	0.86 (0.53–1.41)	0.56
Northeast vs. South	1.17 (0.64–2.14)	0.62
West vs. South	1.77 (1.05–2.98)	0.032
TNF inhibitor prescribed		
Adalimumab vs. etanercept	1.05 (0.69–1.62)	0.81
Infliximab vs. etanercept	1.08 (0.66–1.77)	0.77
Certolizumab vs. etanercept	0.78 (0.07–8.21)	0.83
Diabetes mellitus		
Yes vs. no	1.58 (0.96–2.63)	0.075
Prescribed prednisone		
Yes vs. no	2.03 (1.37–3.00)	<0.001
Prescribed other medication conferring high risk of infection		
Yes vs. no	1.02 (0.69–1.52)	0.92
Prescribed trimethoprim/sulfamethoxazole		
Yes vs. no	1.45 (0.77–2.71)	0.25
Pre-drug screening test		
Yes vs. no	1.08 (0.74–1.59)	0.69

Factores de riesgo para infecciones por micobacterias y hongos asociadas a antiTNF

- **Reactivaciones de una Tb latente en la mayoría de los casos.**
- **Mayor riesgo el primer año.**
- **Tb diseminadas y extrapulmonares con mayor frecuencia**
- **Misma estrategia diagnóstica y tratamiento que en resto de casos de Tb.**
- **Retirar el fármaco anti-TNF hasta que el paciente esté controlado clínica y microbiológicamente.**
- **Posible respuesta paradójica inicial al tratamiento.**



Riesgo de Tuberculosis asociada a anti-TNF antes y después del inicio pautado de TITL

Cohorte BIOBADASER

Table 1. Evolution of the incidence rate (IR) of active tuberculosis (ATB) per 100,000 patient-years in treatments started before and after the issue of the recommendations*

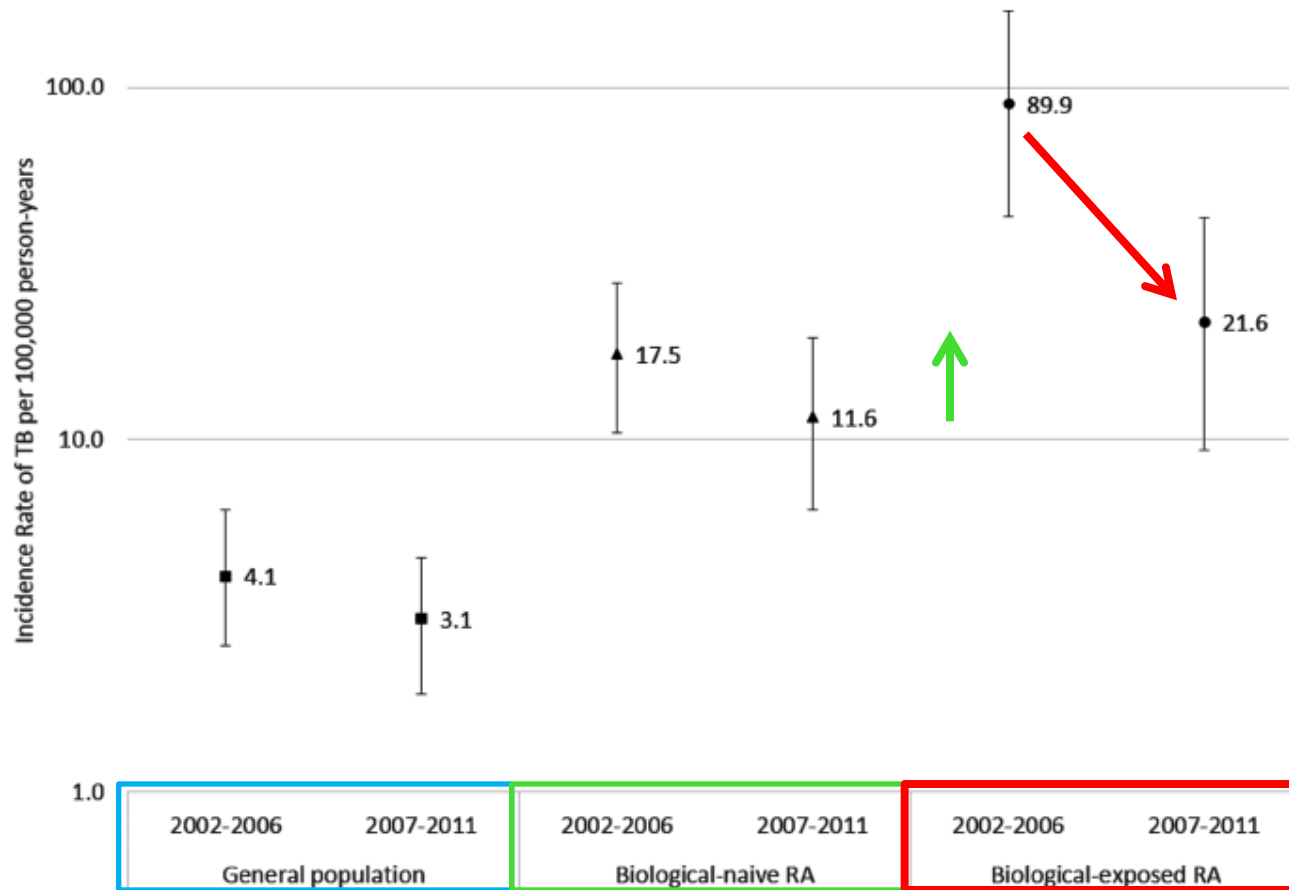
Treatment started	Patient-years	Cases	IR (95% CI)	IRR vs. general population (95% CI) [†]	IRR vs. RA not exposed to TNF blockers (95% CI) [‡]
Before March 2002	8,671	41	472 (384–642)	19 (11–32)	5.8 (2.5–15.4)
After March 2002-January 2006	8,717	15	172 (103–285)	7 (3–13)	2.4 (0.8–7.2)
100% compliance	4,546	2§	43 (11–175)	1.8 (0.28–7.1)	Undetermined¶
<100% compliance	4,170	13	311 (181–536)	13 (6–25)	4.8 (1.04–44.3)

Table 3. Incidence rate (IR) of active tuberculosis stratified by tumor necrosis factor (TNF) antagonist after September 2003*

TNF antagonist	Patient-years	Cases	IR per 100,000 (95% CI)
Infliximab	1,303	5	383 (159–921)
Etanercept	1,740	2	114 (28–459)
Adalimumab	565	1	176 (24–1,254)

* 95% CI = 95% confidence interval.

Riesgo de Tuberculosis asociada a anti-TNF antes y después del inicio pautado de TITL Cohorte sueca





Riesgo de herpes zoster asociado a antiTNF

Table 3. Selected Studies of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents and Zoster Risk

Year Published	Source of Data	Crude Incidence Rate	Rate Ratio
2009	German, RABBIT registry [65]	11.1 per 1000 person-years for monoclonal antibodies	1.63 (95% CI, 0.97–2.74) for anti-TNF as a class. 1.82 (95% CI, 1.05–3.15) for monoclonal antibodies.
2009	United States, Veterans Affairs [11]	10.6 per 1000 person-years for all TNF agents	1.38 (95% CI, 1.08–1.77) for all TNF agents. 0.62 (95% CI, 0.40–0.95) for etanercept. 0.53 (95% CI, 0.31–0.91) for adalimumab.
2010	Spanish, BIOBADASER and national hospital discharge database [66]	0.32 per 1000 person-years for all TNF agents (hospitalized for infection)	
2012	French, RATIO registry [67]		3.49 (95% CI, 1.12–10.90) for adalimumab and infliximab compared to etanercept.
2013	United States, 4 large databases [68]	10.9 per 1000 person-years for new users of TNF agents	1.09 (95% CI, 0.88–1.36) for all TNF agents (new users).
2013	British, BSRBR database [69]	16 per 1000 person-years	1.7 (95% CI, 1.1–2.7) for all TNF agents. 1.5 (95% CI, 0.9–2.4) for adalimumab. 2.2 (95% CI, 1.4–3.4) for infliximab.

Riesgo de herpes zoster asociado a antiTNF

Table 2. Crude Incidence and Adjusted Hazard of Herpes Zoster Among New Users of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy or Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

Exposures	No. of Events	Person-Years of Exposure	Crude Incidence Rate (95% CI) ^a	Adjusted Hazard Ratio (95% CI) ^b
Across all disease indications				
Nonbiologic DMARD	160	15 586	10.3 (8.8-12.0)	1 [Reference]
New users of TNF antagonists	310	28 392	10.9 (9.8-12.2)	1.09 (0.88-1.36)
Baseline glucocorticoid use (prednisone equivalents), mg/d				
None	173	20 639	8.4 (7.2-9.7)	1 [Reference]
0-<5	127	10 909	11.6 (9.8-13.9)	1.37 (1.08-1.72)
5-<10	73	7 096	10.3 (8.2-12.9)	1.18 (0.89-1.56)
≥10	97	5 335	18.2 (14.9-22.2)	2.13 (1.64-2.75)

Identificaron 310 episodios de herpes zoster en 33.324 pacientes que iniciaron anti-TNF

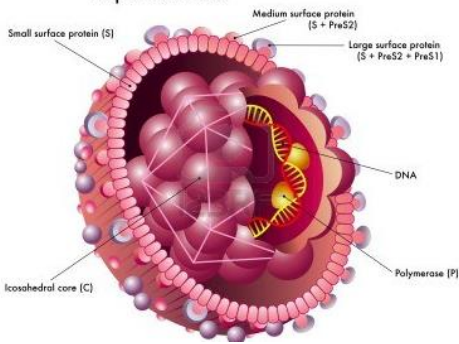
Conclusion and Relevance Among patients with RA and other inflammatory diseases, those who initiated anti-TNF therapies were not at higher risk of herpes zoster compared with patients who initiated nonbiologic treatment regimens.

Herpes zoster asociado al uso de fármacos biológicos



- La reactivación del VVZ es una **enf. prevenible** (vacunación) que causa considerable morbilidad (neuralgia postherpética, afect. ocular, diseminación..).
- El riesgo de HZ **umenta en enf. asociadas a inmunodepresión** (AR doble riesgo que en población general).
- **Riesgo asociado al uso de f. biológicos discutido:** aumentado en estudios europeos y similar en americanos.
- Riesgo asociado especialmente al uso de **infiximab** vs etanercept y adalimumab, especialmente en pacientes de **edad avanzada**, con **enf. grave** y **uso de corticoides orales**.
- Riesgo similar entre antiTNF antiguos y modernos. **Precaución con tofacitinib(>3 veces el riesgo.)**

Hepatitis B virus



Reactivación del VHB asociada a terapia biológica

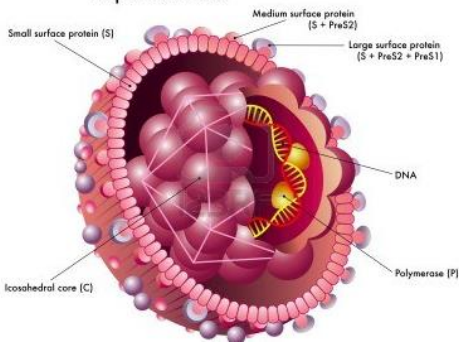
- **El VHB persiste en siempre** en todos los pacientes infectados, incluso en aquellos con antiHBs.
- La evolución de la infección por VHB está determinada por interacciones complejas entre la replicación viral y la respuesta inmune del paciente.
- Los pacientes que reciben trt. inmunosupresor están en **riesgo de reactivación del VHB y un brote de la enfermedad**.
 - Asintomática.
 - Elevación variable de las transaminasas
 - Fallo hepático fulminante/muerte.
- Se han descritos **series de casos** de enf. autoinmunes tratados con **antiCD20 (rituximab), anti-TNF y esteroides**, con reactivación del VHB, incluyendo fallo hepático fulminante y muerte, **especialmente en pacientes con HBsAg +.**

Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor (TNF)-Targeted Therapy

Analysis of 257 Cases

- 257 pacientes con marcadores de infección VHB que recibieron anti-TNF (168 antiBc+ y 89 HBsAg+).
- **.Reactivación se produjo en:**
 - **35 pacientes con HBsAg+ (39%).**
 - **9 pacientes con HBcAc+ (5,3%).**
- Semiología:
 - Elevación de las transaminasas: 42%
 - Síntomas y signos de enf. hepática: 16%
 - **Muerte por fallo hepático (5%)**
- Mayor reactivación en pacientes tratados previamente con **metotrexato** y en pacientes tratados con **infliximab** vs etanercept.

Hepatitis B virus



Riesgo de reactivación del VHB

Table 3. Risk Stratification for HBV Reactivation

Therapy	HBsAg-Positive		HBsAg-Negative, Anti-HBc-Positive	
Anti-CD20 Hematopoietic stem cell transplantation	Very high [†]	>20%	Moderate	1-10%
High-dose corticosteroids* Other cytokine inhibitors (e.g., anti-CD52)	High	>11-20%	Low	<1%
Combination cytotoxic chemotherapy [†] (without corticosteroids) Anti-tumor necrosis factor Anti-rejection therapy for solid organ transplant recipients	Moderate	1-10%	Rare	
Methotrexate Azathioprine	Low		Rare	
Androgen deprivation therapy Estrogen and progesterone blockers	No known effect		No known effect	

*Doses of corticosteroids in excess of 20 mg of prednisone (or equivalent) have been reported to have a high risk of HBV reactivation.

[†]Examples of combinations of cytotoxic therapy that have been associated with HBV reactivation include cisplatin-based chemotherapy for squamous cell carcinoma and CHOP (cyclophosphamide [Cytoxan], hydroxydoxorubicin [Adriamycin], vincristine [Oncovin], and prednisone) for lymphoma.

[‡]Although reported rates of HBV reactivation vary considerably, rough estimates of very high risk could be considered to be in excess of 20%, high in the 11%-20% range, moderate somewhere between 1% and 10%, and low less than 1%.

Riesgo de LMP asociado a antiTNF

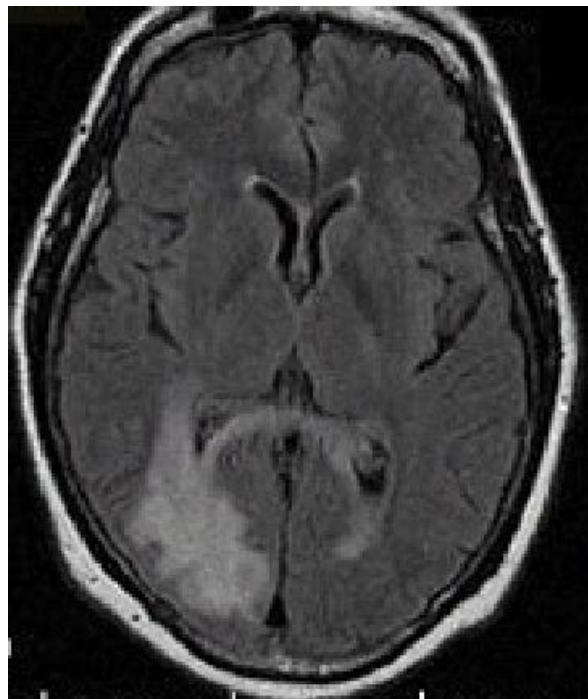


Table 1 | Classification of immunosuppressive therapies by PML risk^{16,17,30}

Therapeutic agent*	Autoimmune disease indication	Association with PML
Class 1 (high risk)		
Natalizumab	Multiple sclerosis, Crohn disease	Approximate risk range 1/10,000–1/100; varies with JC-virus-specific antibody status, prior immunosuppression and duration of treatment
Efalizumab	Psoriasis	1/166 in patients treated for >3 years
Class 2 (low risk)		
Rituximab	RA, ANCA-associated vasculitis	~1/30,000 (RA); eight reports of PML with off label use (five in patients with SLE), denominator unknown
Belimumab	SLE	Two patients of ~18,000 patients treated
Cyclophosphamide	SLE, vasculitis	Multiple cases, denominator unknown
Azathioprine	SLE, vasculitis	Multiple cases, denominator unknown
Mycophenolate mofetil	SLE, vasculitis	Multiple cases, denominator unknown
Methotrexate	RA, SLE, vasculitis	Multiple cases, denominator unknown
Class 3 (very low risk)		
Anti-TNF therapies	RA, JIA, AS, psoriasis, PsA, IBD	Three confirmed cases, denominator unknown but likely >3 million patients
Abatacept	RA	No confirmed cases; two PML cases with belatacept (a closely related compound) in patients with solid organ transplantation
Tocilizumab	RA, JIA	No confirmed cases
Anakinra	RA, autoinflammatory disorders	No confirmed cases
Ustekinumab	PsA, psoriasis	No confirmed cases
Tofacitinib	RA	No confirmed cases

Riesgo de LMP asociado a antiTNF

- La mayoría de los casos de LMP se relacionan con infección avanzada por el VIH, transplantes, cáncer o más recientemente con la exposición a natalizumab (EM) y efalizumab (psoriasis).
- **Solo el 1% de los caso de LMP se relacionan con enfermedades autoinmunes**
- Advertencia (FDA) del riesgo con rituximab tras la publicación de dos casos en pacientes con LES.
- **Prevalencia de LMP**
 - Población general: 0,2/100.000 h
 - AR: 0,4/100.000 pac.
 - **Rituximab: 3,3/100.000 pac.**
 - Natalizumab: 10/100.000 pac seronegativos.
1.000/100.000 pac.seropositivos.

Infecciones asociadas al uso de fármacos biológicos en E. autoinmunes

- Valoración del riesgo de infección.
- ¿Son iguales todos los fármacos?
- Tipo de infecciones
 - Infecciones más frecuentes.
 - Infecciones oportunistas.
- **Prevención de las infecciones**

Prevención de las Infecciones asociadas al uso de fármacos biológicos en E. autoinmunes

- **Vacunaciones.**
- **Rastreo y profilaxis de las infecciones más frecuentes (TB, VHB, VHC, VIH..).**
- **Mejor control de enfermedad de base, comorbilidades, corticoides y otros tratamientos.**

Prevención de las Infecciones

VACUNAS

- Revisar la historia de vacunaciones del paciente y actualizar las mismas.
- Retrasar el inicio del fármaco biológico si se administra una vacuna de virus vivos (al menos un mes).
 - Vacunación **antineumocócica**.
 - Vacunación **antigripal inactivada anual**.
 - Vacunación **VHB** si antiHBc negativos (régimen habitual)
 - Otras vacunas **sin virus vivos** (régimen habitual).
 - Vacuna **VHP** entre los 11 y 26 años.

Prevención de las Infecciones

VACUNA ANTINEUMOCÓCICA

- **Se recomienda la administración de ambas vacunas (PPSV23 y PCV13).**
- **No vacunados previamente:**
 - Dosis única de **PCV13 seguida de una dosis de PPSV23** al menos 8 semanas más tarde. Repetir segunda dosis de PPSV23 a los 5 años.
- **Vacunación previa con PPSV23:**
 - Dosis única de PCV13 al menos un año más tarde.
- **Si se requieren más dosis de PPSV23:**
 - Postponer al menos 8 semanas después de PCV13
 - Postponer 5 años después de dosis previa de PPSV23.

Prevención de las Infecciones

VACUNAS CON VIRUS VIVOS

- **Nunca deben ser administradas durante el tratamiento con biológicos.**
- **Vacuna de la varicela:**
 - En pacientes no inmunes, al menos 4 semanas **antes del inicio** del f. biológico (Dos dosis, separadas 4 semanas).
- **Vacuna herpes zoster:**
 - En pacientes ≥ 60 años **antes** del inicio del f. biológico (dosis única).
- **Otras vacunas virus vivos:**
 - Sarampión, parotiditis, rubeola, polio oral. No deben administrarse durante el tratamiento con biológicos.

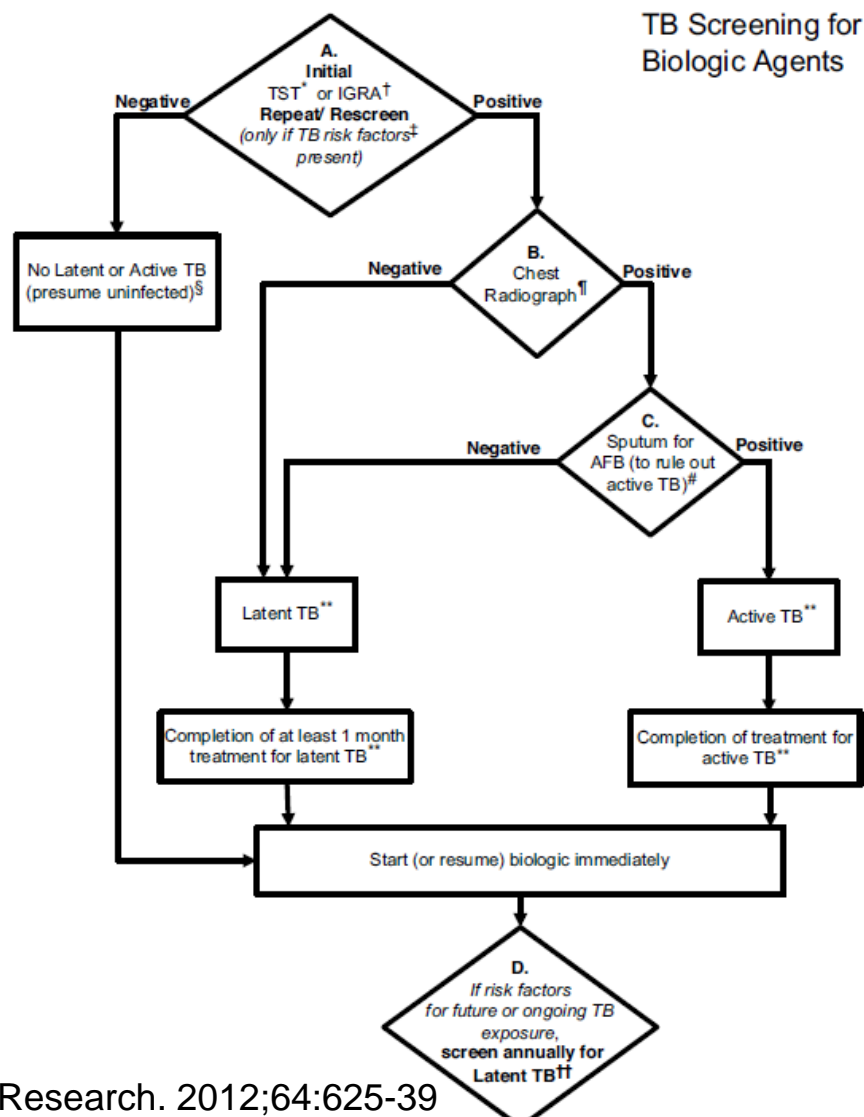


Prevención de las Infecciones Tuberculosis

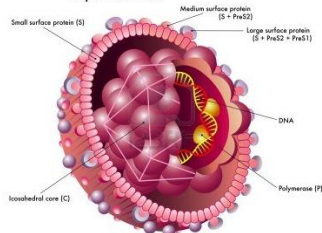
- Historia clínica (contactos, lugar de trabajo, país, BCG, Tb previa y tratamiento).
- Descartar Tb activa e investigar infección tuberculosa latente (ITL).
 - Mantoux (booster) ó “IGRA”.
 - Rx de tórax, BAAR/cultivos si precisa.



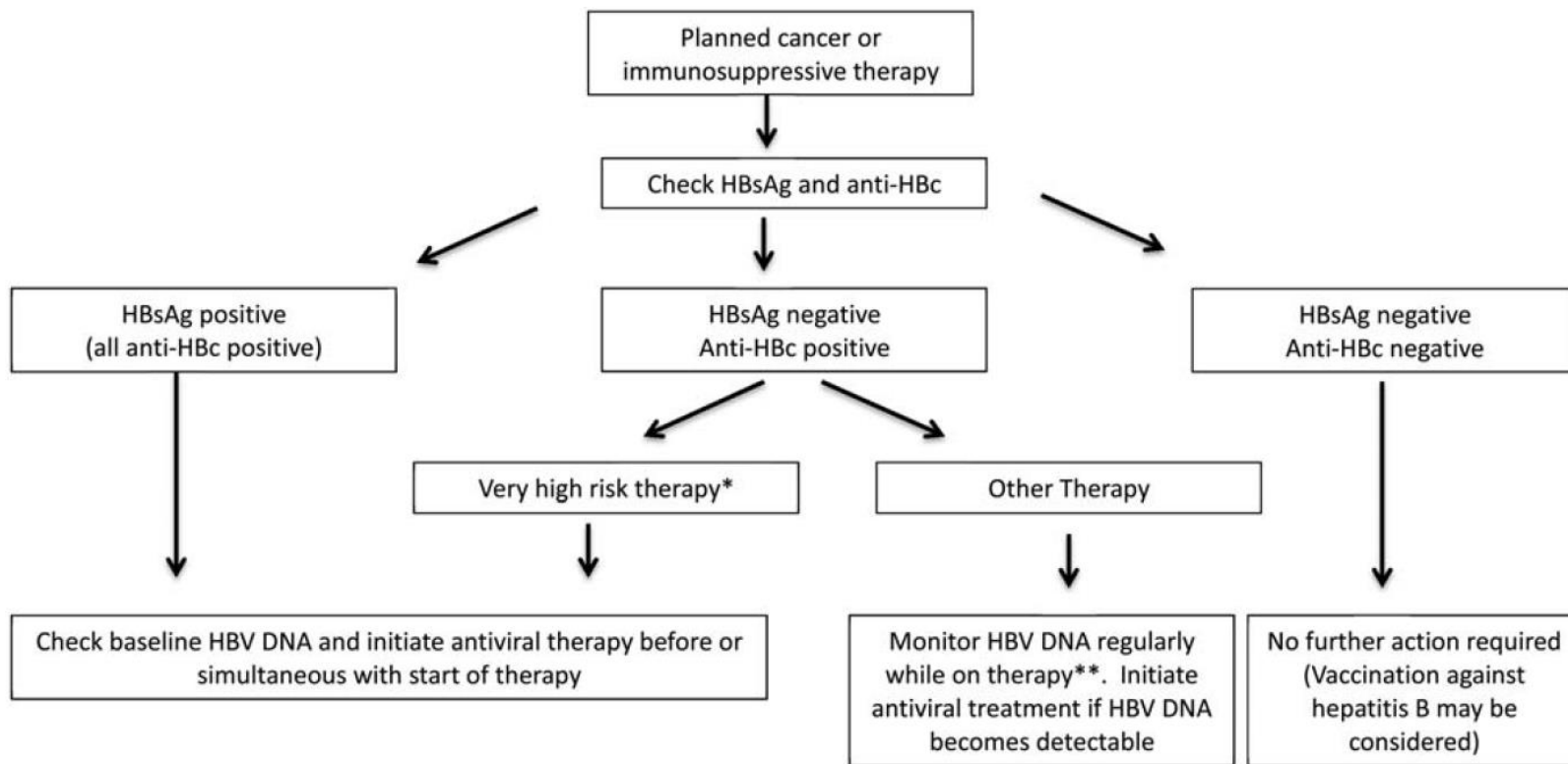
Prevención de las Infecciones Tuberculosis



Hepatitis B virus



Prevención de las Infecciones INFECCIÓN VHB



*Very high risk therapies include the use of anti-CD20 or Hematopoietic Stem Cell Transplantation (see Table 3)

**Frequency of monitoring between monthly and every 3 months

Control de la enfermedad de base, tratamientos y comorbilidades

To calculate the risk score

60 years of age or older?	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
HAQ-Score (0-3)	2,5
Severe infection (last 12 months)	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
COPD or other chronic lung disease	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Chronic kidney disease	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Number of previous treatments with non-biologic /biologic DMARDs	<input checked="" type="radio"/> < 5 <input type="radio"/> >= 5
Treatment:	
Glucocorticoids (average dose of prednisone equivalent /d):	<input type="radio"/> < 7.5mg <input checked="" type="radio"/> 7.5 - 14mg <input type="radio"/> >=15mg
	<input checked="" type="radio"/> TNF-inhibitor <input type="radio"/> Abatacept <input type="radio"/> Rituximab <input type="radio"/> Tocilizumab <input type="radio"/> Non-biologic DMARDs

The probability of a serious infection during the next 12 months is: 60.1 %.

To calculate the risk score

60 years of age or older?	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
HAQ-Score (0-3)	1
Severe infection (last 12 months)	<input type="radio"/> Yes <input checked="" type="radio"/> No
COPD or other chronic lung disease	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Chronic kidney disease	<input checked="" type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Number of previous treatments with non-biologic /biologic DMARDs	<input type="radio"/> < 5 <input type="radio"/> >= 5
Treatment:	
Glucocorticoids (average dose of prednisone equivalent /d):	<input checked="" type="radio"/> < 7.5mg <input type="radio"/> 7.5 - 14mg <input type="radio"/> >=15mg
	<input checked="" type="radio"/> TNF-inhibitor <input type="radio"/> Abatacept <input type="radio"/> Rituximab <input type="radio"/> Tocilizumab <input type="radio"/> Non-biologic DMARDs

The probability of a serious infection during the next 12 months is: 5.4 %.

CONCLUSIONES

- **El riesgo** de infecciones oportunistas bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias **está elevado** con los trat. biológicos (especialmente con infliximab); sin embargo el **riesgo absoluto es pequeño**.
- El riesgo de infecciones serias está en gran medida determinado por la **edad, comorbilidades y factores modificables como el estado funcional y la dosis de corticoides**.
- El riesgo es **mayor al inicio del tratamiento** y declina después de los 6 meses, al mejorar el estado funcional y la dosis de corticoides.
- Existen **escalas de riesgo validadas** que permiten estratificar el riesgo de infección de cada paciente en cualquier momento de su enfermedad.

CONCLUSIONES

- Las infecciones **más frecuentes** son las infecciones del tracto **respiratorio y de la piel y de tejidos blandos**.
- **El riesgo de Tb** está aumentado especialmente con **infliximab**. **El cribaje de TB y el TITL son efectivos** y está disminuyendo el riesgo e incidencia de TB en los países con baja incidencia.
- El riesgo de **herpes zoster** está discretamente aumentado con todos los biológicos y en relación con la dosis de **corticoides**.
- La reactivación de la infección **VHB** se asocia especialmente a la presencia de **HBsAg+ y uso de rituximab**.
- El riesgo relativo de **LMP con rituximab** está elevado; sin embargo el riesgo absoluto es **extremadamente bajo**.

CONCLUSIONES

- **La estrategias de prevención:** vacunaciones (neumococo, gripe, VHB), cribaje y tratamiento de las infecciones oportunistas asociadas (Tb, VHB) y la mejoría del estado funcional y control adecuado de las comorbilidades **son efectivas** para disminuir el riesgo de infecciones asociadas a los fármacos biológicos.

