



ORIGINAL

Utilidad clínica de la cuantificación de infliximab y anticuerpos anti quiméricos humanos



Adriana Rivero Marcotegui^{a,*}, Rosario Ibañez Bosch^b, Andrés Zuñiga Vera^b, Antonio Arín Letamendia^c y María Jesús Burusco Paternain^d

^a Servicio de Bioquímica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^b Servicio de Reumatología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^c Servicio de Digestivo-A, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

^d Servicio de Digestivo-B, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España

Recibido el 3 de febrero de 2014; aceptado el 25 de mayo de 2014

Disponible en Internet el 18 de junio de 2014

PALABRAS CLAVE

Infliximab;
Anticuerpos
anti quiméricos
humanos (HACA);
Enfermedades
inflamatorias

Resumen

Introducción: El infliximab (IFX), un anticuerpo quimérico contra el factor de necrosis tumoral- α , es utilizado en el tratamiento de pacientes con diversas enfermedades inflamatorias, pero puede originar la formación de anticuerpos anti quiméricos humanos (HACA). La presencia de HACA y niveles séricos de IFX bajos se han asociado con falta o pérdida de respuesta y con la aparición de reacciones infusionales. Evaluamos la utilidad de la cuantificación de IFX y HACA. **Material y métodos:** IFX y HACA se midieron utilizando una técnica ELISA relativamente nueva en una cohorte de 110 pacientes tratados con IFX. Se recogieron muestras de suero inmediatamente antes de la siguiente infusión del fármaco. Los pacientes habían recibido una mediana de dosis de 5 mg/kg, con intervalos de dosis ajustados a la actividad de la enfermedad, habitualmente cada 8 semanas. La mediana del número de infusiones fue 17.

Resultados: Los HACA se detectaron en 10 pacientes y se midieron concentraciones terapéuticas de IFX en 37 casos. Ocho de los 10 pacientes con HACA positivos tenían trastornos digestivos y en 9 de ellos el tratamiento fue suspendido. El uso concomitante de inmunosupresores no redujo el riesgo de formación de HACA. Entre los 100 pacientes sin HACA, 79 continuaron con la misma dosis, 16 requirieron un ajuste de dosis, en 2 se suspendió el tratamiento y 3 pacientes fueron cambiados a otro agente biológico.

Conclusiones: Las concentraciones de IFX y HACA en sangre deberían ser monitorizadas en pacientes que reciben IFX, ya que puede ser útil para optimizar los regímenes de dosis o evitar el uso de terapias inadecuadas.

© 2014 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ariverom@cfnavarra.es (A. Rivero Marcotegui).

KEYWORDS

Infliximab;
Human anti-chimeric
antibodies (HACA);
Inflammatory
diseases

Clinical usefulness in measuring infliximab and human anti-chimeric antibodies**Abstract**

Introduction: infliximab (IFX), a chimeric antibody against tumour necrosis factor- α , is used in the treatment of patients with several inflammatory diseases, but it can lead to the formation of human anti-chimeric antibodies (HACA). HACA and low IFX serum levels have been associated with lack or loss of response, and infusion reactions. The usefulness of measuring the IFX and HACA concentrations is evaluated.

Material and methods: IFX and HACA were measured using a relatively new ELISA technique in a cohort of 110 patients treated with IFX. Serum samples were collected immediately before patients were given the next drug infusion. The patients had received a median dose of 5 mg/kg, with dose intervals adjusted to the patient's disease activity, usually every 8 weeks. The median number of infusions was 17.

Results: HACA were identified in 10 patients, and therapeutic IFX concentrations were observed in 37 patients. Eight out of 10 positive HACA patients had gastrointestinal disorders, and the therapy was discontinued in 9 of them. The concomitant use of immunosuppressants did not reduce the risk of HACA formation. Among 100 patients with no HACA, 79 continued on the same dose, 16 required a dose adjustment, 2 discontinued treatment, and 3 were switched to another biological agent.

Conclusions: Blood IFX and HACA concentrations should be monitored in patients receiving IFX, as it may be useful to optimize dose regimens or avoid use of inadequate therapy.

© 2014 AEEM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea selectivamente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), al que se une con alta afinidad impidiendo la unión a sus receptores TNF-R1p55 y TNF-R1p75, y por tanto sus acciones. El TNF- α está involucrado en varios procesos biológicos tales como aquellos que modulan la inducción de citocinas proinflamatorias, la apoptosis o la adhesión celular, jugando un papel destacado en la patogénesis de varias enfermedades. El IFX está indicado en el tratamiento de patologías que tienen como característica común la presencia de inflamación¹.

Al igual que cualquier otra proteína, el IFX puede producir inmunogenicidad dando lugar a la aparición de anticuerpos anti-quiméricos humanos (HACA) también denominados anticuerpos anti-infliximab. Estos anticuerpos están relacionados con la aparición de reacciones infusionales, las cuales pueden obligar a la interrupción de la infusión o incluso a la suspensión del tratamiento². Además, los HACA pueden facilitar el rápido aclaramiento del fármaco, lo cual origina una concentración valle baja de la droga y por tanto una pérdida de eficacia del tratamiento³.

La utilidad de la cuantificación de IFX y HACA es su contribución en la detección de las posibles causas del fallo del tratamiento en pacientes no respondedores. Existen pacientes no respondedores primarios (NR1°) cuya definición clínica es la falta de respuesta al tratamiento en la fase de inducción, y pacientes no respondedores secundarios (NR2°) con pérdida de eficacia en la fase de mantenimiento. Cuando un paciente es un NR1° está indicado el cambio de fármaco a otro con diferente diana terapéutica, por ejemplo interleucina 6, linfocitos T o B, mientras que en los casos de NR2° está recomendado cambiar a otro anti-TNF- α (adalimumab,

etanercept, etc.). Por tanto, la ausencia o pérdida de respuesta al tratamiento debe ser identificada tan pronto como sea posible y la cuantificación de IFX y HACA contribuirá a conocer la causa.

El objetivo de este estudio fue medir IFX y HACA en pacientes tratados con IFX en el curso de diversas enfermedades inflamatorias, para contribuir a la evaluación del estado clínico de los pacientes y tomar las decisiones terapéuticas apropiadas, o incluso anticipar el fracaso terapéutico en los casos en que los HACA sean detectados.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio transversal. Un total de 110 pacientes que estaban recibiendo tratamiento con IFX (Remicade®) en el Complejo Hospitalario de Navarra, 61 varones (edad 47 años, [rango intercuartílico {IQR} 40-57]) y 49 mujeres (edad 50 años, [IQR 38-61]) fueron incluidos. El tratamiento estándar consistía en infusiones de 3-5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas. Los pacientes habían recibido una dosis de 5 mg/kg (IQR 5-5, rango de 3 a 10 mg/kg) con intervalos de dosis ajustados a la actividad de la enfermedad. La mediana del número de infusiones fue de 17 (IQR 10-30). Además, 38, 14, 5 y un paciente habían sido tratados concomitantemente con metotrexato (MTX), azatioprina, leflunomida y 6-mercaptopurina respectivamente. Veintisiete pacientes diagnosticados de espondilitis anquilosante (EA), 26 con enfermedad de Crohn (EC), 14 con colitis ulcerosa (CU), 19 con artritis reumatoide (AR), 15 con artritis psoriásica (APSO), 4 con psoriasis (PSO), 4 con artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (A+EII), y uno con vasculitis sistémica (VS) conformaron la población de estudio. El

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/2578083>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/2578083>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)