



# Terapias Biológicas. Experiencia clínica en miopatías inflamatorias

Francisco J García Hernández

Unidad de Colagenosis e Hipertensión  
Pulmonar.

H.U. Virgen del Rocío. Sevilla



# OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Fuerza



# OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

Piel



# OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO



**Toxicidad**



**Table 2** Immunosuppressive/immunomodulating therapy for inflammatory myopathies

Therapy	Route	Dose	Side effects	Monitor
Prednisone	PO	0.75 to 1.5 mg/kg/day	Hypertension, fluid and weight gain, hyperglycaemia, hypokalaemia, cataracts, gastric irritation, osteoporosis, infection, aseptic femoral necrosis	Weight, blood pressure, serum glucose/potassium, cataract formation
Methylprednisone	IV	1 g in 100 ml/normal saline over 1–2 h, daily or every other day for 3–6 doses	Arrhythmia, flushing, dysgeusia, anxiety, insomnia, fluid and weight gain, hyperglycaemia, hypokalaemia, infection	Heart rate, blood pressure, serum glucose/potassium
Azathioprine	PO	2–3 mg/kg/day; single am dose	Flu-like illness, hepatotoxicity, pancreatitis, leukopenia, macrocytosis, neoplasia, infection, teratogenicity	Monthly blood count, liver enzymes
Methotrexate	PO	7.5–20 mg weekly, single or divided doses; 1 day a week dosing	Hepatotoxicity, pulmonary fibrosis, infection, neoplasia, infertility, leukopenia, alopecia, gastric irritation, stomatitis, teratogenicity	Monthly liver enzymes, blood count; consider liver biopsy at 2 g accumulative dose
	IV/IM	20–50 mg weekly; 1 day a week dosing	Same as PO	Same as PO
Cyclophosphamide	PO	1.5–2 mg/kg/day; single am dose	Bone marrow suppression, infertility, haemorrhagic cystitis, alopecia, infections, neoplasia, teratogenicity	Monthly blood count, urinalysis
Ciclosporin	PO	4–6 mg/kg/day in two daily doses	Nephrotoxicity, hypertension, infection, hepatotoxicity, hirsutism, tremor, gum hyperplasia, teratogenicity	Blood pressure, creatinine/BUN, liver enzymes, ciclosporin levels
Tacrolimus	PO	0.1–0.2 mg/kg/day in two divided doses	Nephrotoxicity, hypertension, infection, hepatotoxicity, hirsutism, tremor, gum hyperplasia, teratogenicity	Blood pressure, creatinine/BUN, liver enzymes, tacrolimus levels
Mycophenolate mofetil	PO	Adults (1 g twice daily to 1.5 g twice daily). Children (600 mg/m <sup>2</sup> /dose twice daily (no more than 1 g per day in patients with renal failure)	Bone marrow suppression, hypertension, tremor, diarrhoea, nausea, vomiting, headache, sinusitis, confusion, amblyopia, cough, teratogenicity, infection, neoplasia	Blood counts are performed weekly ×1 month, twice monthly for the 2nd and 3rd month and then once a month for the first year
IV immunoglobulin	IV	2 g/kg over 2–5 days; then every 4–8 weeks as needed	Hypotension, arrhythmia, diaphoresis, flushing, nephrotoxicity, headache, aseptic meningitis, anaphylaxis, stroke	Heart rate, blood pressure, creatinine/BUN
Rituximab	IV	750 mg/m <sup>2</sup> (up to 1 g) and repeated in 2 weeks Course is then repeated very 6–9 months	Infusion reactions (as per IV immunoglobulin), infection, PML	B cell count prior to subsequent courses

Modified with permission from Amato AA, Barohn RJ. Idiopathic inflammatory myopathies. *Neurol Clin* 1997;15:615–48.  
BUN, blood urea nitrogen; IM, intramuscularly; IV, intravenous, PML, polymorphonuclear leucocytes; PO, oral.

Amato et al  
(2009)

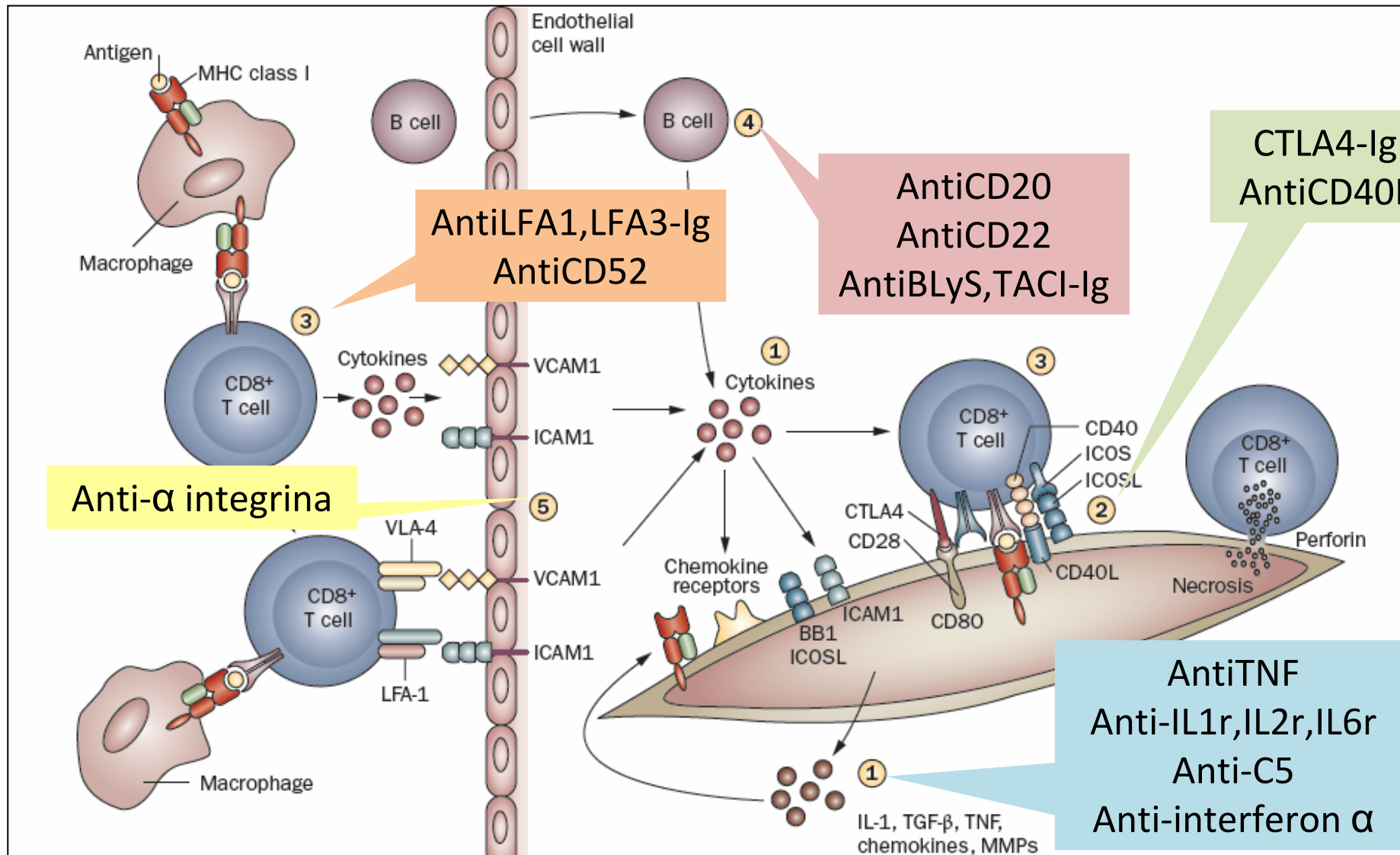


***...y si fracasa?***



# Agentes biológicos

# TERAPIAS BIOLÓGICAS: dian



Dalakas



# Importancia de TNF- $\alpha$ en las M

Acciones fisiológicas sobre fibras musculares:

- \*Altera metabolismo hidrocarbonado

- \*Inhibe proliferación miofibroblastos

- \*Reduce potenciales de membrana

Toxicidad directa sobre fibras musculares

Aumenta niveles de otras citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\alpha$  y  $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP-1, RANTES)

DM: aumenta expresión endotelial de moléculas de adhesión y facilita el tráfico de células inflamatorias

Niveles aumentados en MII de TNF- $\alpha$ , RNAm de TNF- $\alpha$  y receptores solubles

Inhibidos in vitro por

# AntiTNF- $\alpha$ en las MII

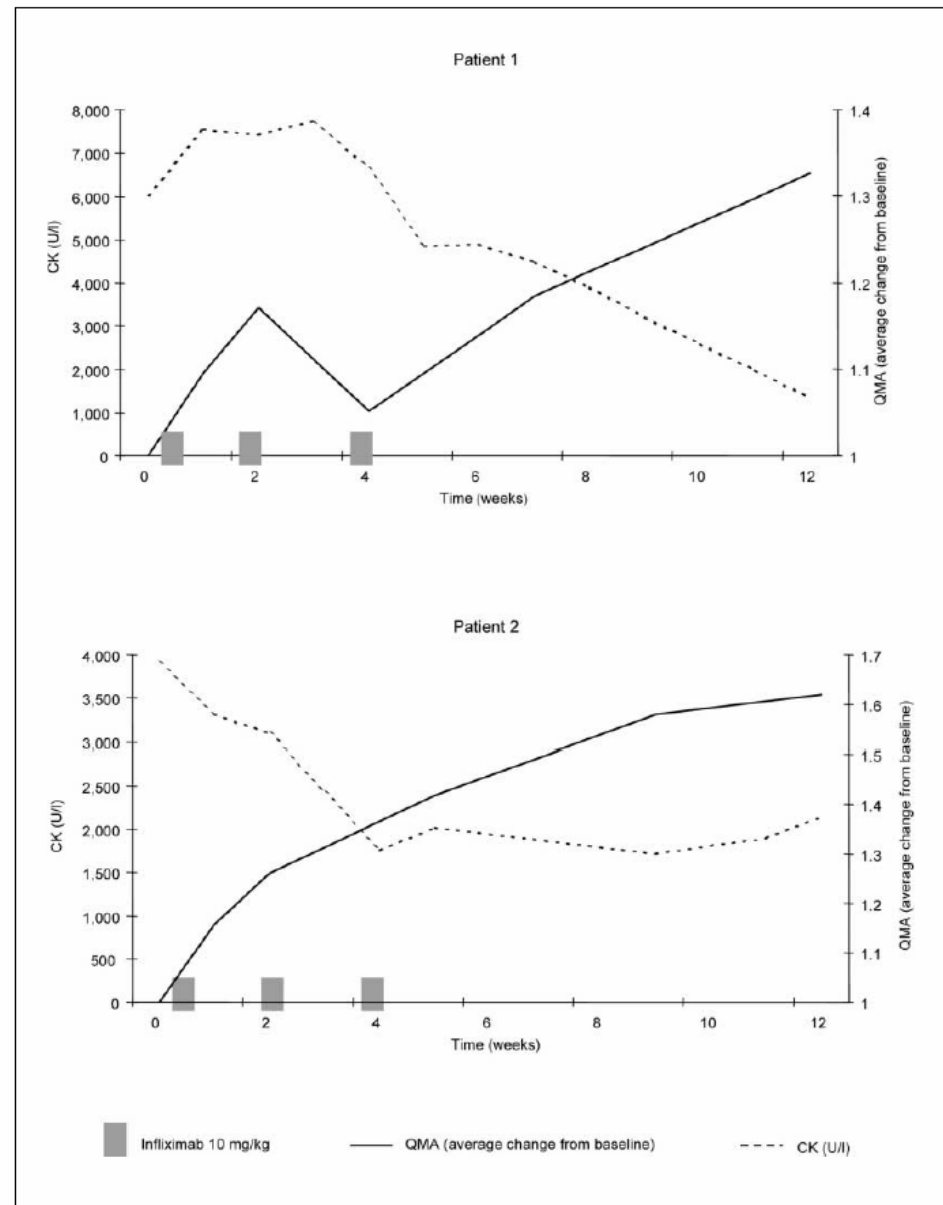
Primeras publicaciones:

\*Infliximab:

Hengstman (2003)

2 pacientes naive (1 PM + 1 DM)

Resultado favorable pero transitorio.



# AntiTNF- $\alpha$ en las MII

Primeras publicaciones:

\***Infliximab**: Hengstman (2003), 2 pacientes naive (1 PM + 1 DM), resultado favorable pero transitorio.

\***Etanercept**: Spratt (2004), 1 PM resistente, favorable.

# AntiTNF- $\alpha$ en las MII

## Primeras publicaciones:

\***Infliximab:** Hengstman (2003), 2 pacientes naive (1 PM + 1 DM), resultado favorable pero transitorio.

\***Etanercept:** Spratt (2004), 1 PM resistente, favorable

Autor	Nº pacientes	Diagnóstico	Tratamiento previo	Respuesta
Efthimiou (2006)	8,If/Et	PM/DM ®	Gc,Ig,az,mtx,cf,mmf,lef	75%
Iannone (2006)	5,Et	DM ®	Gc e IS	No
Dastmalchi (2008)	9,If	PM/DM ®	Gc,mtx,az,Ig,cs,cf,mmf,ap	22%
Riley (2008)	5,If	DMJ ®	Gc,hcq,az,mtx,cf,cyA,Ig	100%
Hengstman (2003)	6,If	PM/DM	Naive	33%

# AntiTNF- $\alpha$ en las MII

## Resultados de interés:

\*En estudios positivos, mejoría mantenida sólo si tratamiento continuado.

\*Tendencia a mejor respuesta en PM que DM.

\*Descrita alta eficacia sobre calcinosis en DMJ.



# AntiTNF- $\alpha$ en las MII

Casos de MII en pacientes con AR tratados con anti-TNF:

\*4 PM; 3 eran portadores de neumopatía intersticial anti-Jo-1 + (If y Et). Mejoría tras suspender.

\*1 MCI (Ad + Et). Sin mejoría tras cambio a Rtx.

# AntiTNF- $\alpha$ en las MII

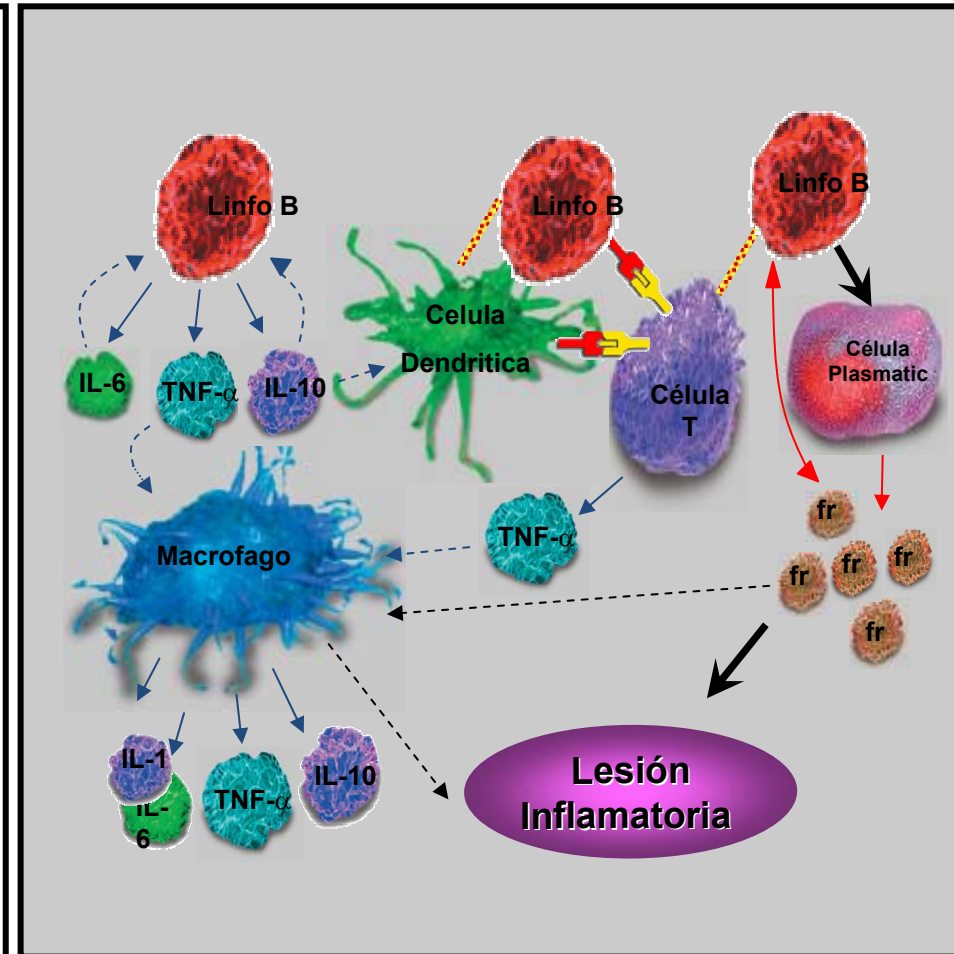
Nuestra  
experiencia:

Nº paciente	Diagnóstico	Tratamiento previo	Anti-TNF	Tiempo ttm	Respuesta
1 (♀, 46 a)	DM®	Gc, Ap, Mtx, Cs, Lef	Etanercept	1 mes	No
2 (♂, 46 a)	DM®	Gc, Ap, Mtx, Cs, Cf, Ig	Infliximab (3 mg) >>>Etanercept	40 meses	No
3 (♀, 29 a)	DM®	Gc, Ap, Mtx, Cs, Cf, Ig	Infliximab (3 mg)	15 meses	No

# papel de linfocitos B en las EA

- Producción de autoanticuerpos.
- Procesamiento y presentación de antígenos a linfocitos T.
- Regulación de la activación, diferenciación y anergia de células T (Coestimulación CD40/CD40L y CD80-CD86/CD28)
- Regulación y diferenciación de células dendríticas.
- Producción de citocinas (IL-10, IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN).

- Modulación de BAFF (BlyS) y



# Rituximab en las MII

Levine et al (2005):

\*Estudio abierto no controlado, 52 sem o hasta recaída.

\*7 (6) pacientes con DM (1 naive + 6  $\text{®} \geq \text{Gc} + 2 \text{ IS}$ ).

\*Rtx, 4 infusiones 100>>375 mg/m<sup>2</sup> (semanales).

\*Resto medicación estable, modificada a criterio clínico (3 Gc, 3 Az, 2 Ig, 1 Cf, 2 sin ttm).

\*Mejoría significativa de fuerza (2 persistente), rash y FVC. Cuatro recaídas (66%)

\*Correlacion entre respuesta/recaída-LB en 5/6.

\*Magnífico perfil de seguridad.

# Rituximab en las MII

Autor	Nº pacientes	Dgco	Tratamiento previo	Respuesta
Chung ('07)	8 (48 sem)	DM®	Gc,ap,mtx,az,cs,lg,mf,t c,et	38% (RP)
Mok ('07)	4 (24 sem)	PM®	Gc,mtx,az,lg,mf,cs,tc	100% (50% RC)
Cooper ('07)	4	DMJ®	Gc,ap,mtx,lg,cf	75% (recae 66%)
Sultan ('08)	8	PM/DM®		25% (3 dgco erróneo)
Ríos ('09)	4	PM/DM		75%
Valiyil ('10)	8	Anti- SRP+®	Gc,mtx,az,lg,mf,cf,pf	75%



# Rituximab en las MII (NI)

Autor	Nº pacientes	Jo1+	Ttm previo	Respuesta
Levine ('05)	3	2	Gc e IS	100% (▲FVC>30%)
Brulhart ('06)	1	Sí	Gc+mtx	Sí
Lambotte ('05)	1	Sí	Gc e IS	Sí
Sultan ('08)	1	Sí	Gc e IS	Sí
Sem ('09)	11	Sí	Gc e IS	82% (estable/mejor)

# Rituximab en las MII

## Resultados de interés:

- \*2 protocolos diferentes de ttm, eficacia similar.

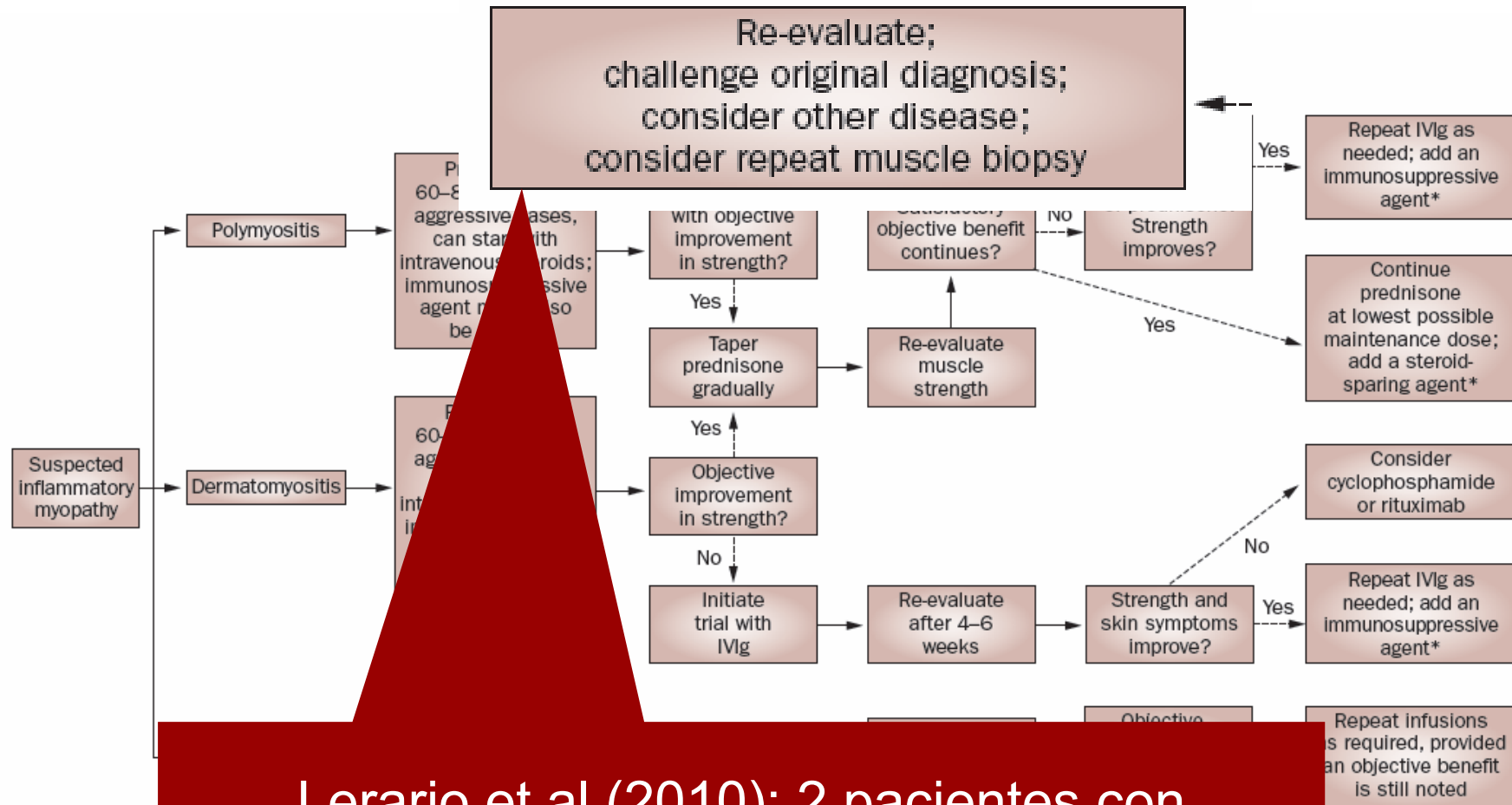
- \*Diversas pautas de ttm asociado.

¿Mantenimiento?

- \*Recaídas frecuentes (hasta 2/3), entre 6-12 m.

- \*Buen perfil de seguridad.

- \*Buenos resultados en formas especiales (antiSRP, antisintetasa) y en NI.



Lerario et al (2010): 2 pacientes con disferlinopatía, mejoría parcial con rituximab.

# Rituximab en las MII

Nuestra experiencia: 17 MII® (21 ciclos)

	1 mes	6 meses	12 meses
Ciclos evaluados	20 (95'2%)	18 (85'7%)	10 (46'6%)
Ciclos con RP	10 (50%)	11 (61'1%)	0
Ciclos con RC	3 (15%)	7 (38'9%)	6 (60%)
Ciclos con RP+RC	13 (65%)	18 (100%)	6 (60%)

García Hernández FJ et al. Med Clin (Barc). 2010; 135:  
256-259.

# Rituximab en las MII

Nuestra experiencia: 20 MII® (33 ciclos)

DM	6
PM	11
ES-PM	2
EMTC	1

Jo-1+	8 (13)
↓ FVC	6 (5)

Glucocorticoides	20	Metotrexate	6	Micofenólico	3
Ciclofosfamida	18	Inmunoglobulinas	5	Anti-TNF	3
Ciclosporina	11	Antipalúdicos	5	Azatioprina	2

García Hernández FJ et al. Clin Exp Rheumatol  
(en prensa)



# Rituximab en las MII

Esquema de tratamiento:

-Rituximab semanal, 375 mg/m<sup>2</sup> x4.

-Ciclofosfamida bisemanal, 500-750 mg  
x2.

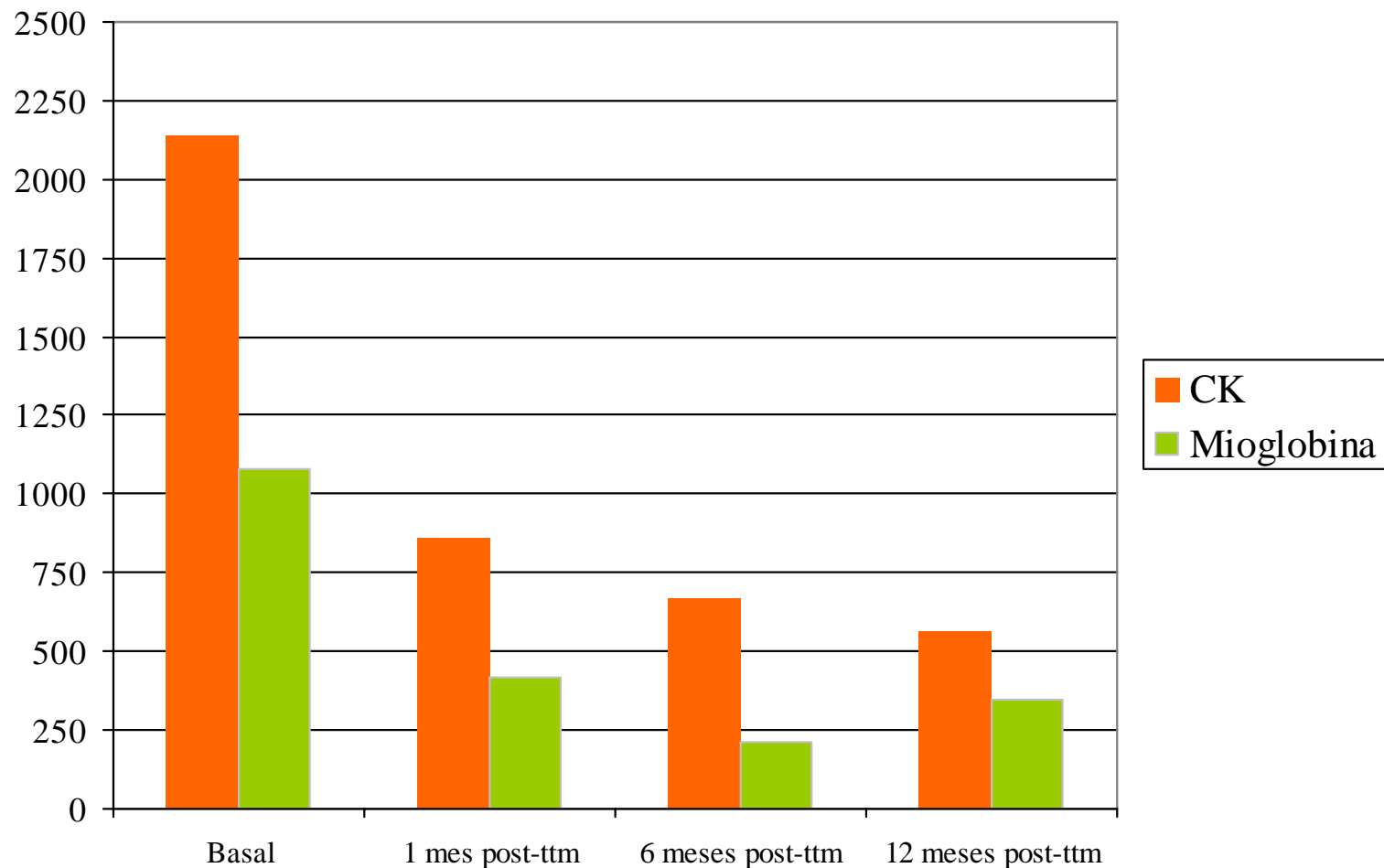
-Deflazacort, 60 mg/día durante 1-2  
meses. Retirada progresiva posterior  
según evolución. Pulsos iv de 1 g  
de metilprednisolona si preciso.

# Rituximab en las MII

	1 mes	6 meses	12 meses
Ciclos evaluados	33 (100%)	27 (81'8%)	22 (66'6%)
Ciclos con RP	16 (48'5%)	16 (59'3%)	6 (27'3%)
Ciclos con RC	3 (9'1%)	8 (29'6%)	8 (36'4%)
Ciclos con RP+RC	19 (57'6%)	24 (88'9%)	14 (63'6%)

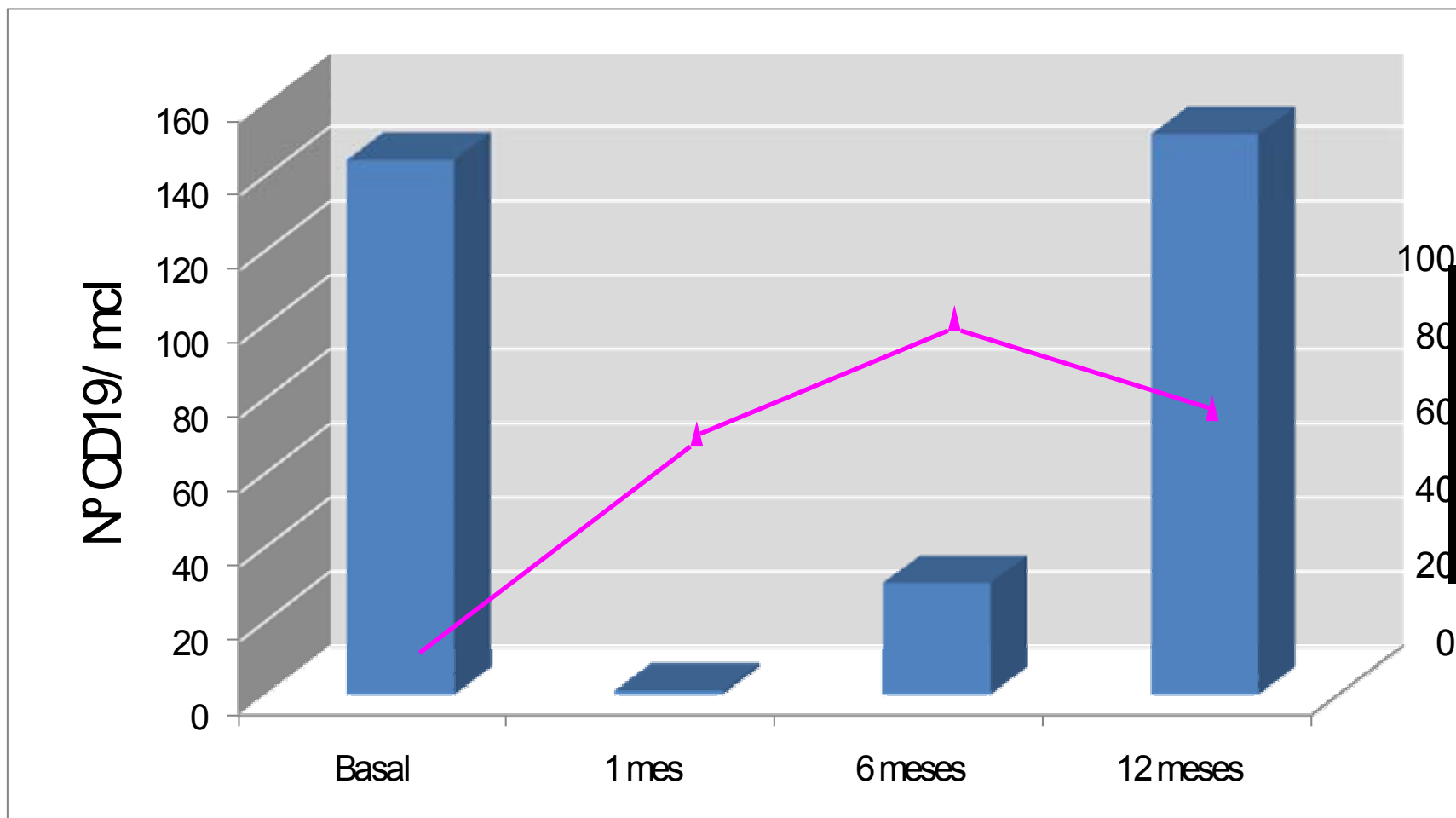
García Hernández FJ et al. Clin Exp Rheumatol  
(en prensa)

# Rituximab en las MII



García Hernández FJ et al. Clin Exp Rheumatol (en prensa)

# Rituximab en las MII



García Hernández FJ et al. Clin Exp Rheumatol (en prensa)

# Rituximab en las MII

Recaídas	10 pacientes (50%)/15 ciclos (45%)
T medio hasta recaída	13 meses (6-36)

Anti-Jo1+	1 mes	6 meses	12 meses
Ciclos evaluados	13 (100%)	10 (76'9%)	8 (61'5%)
Ciclos con RP+RC	11 (84'5%)	24 (90%)	4 (50%)

# Rituximab en las MII

↓ FVC: 5 pacientes (7 ciclos)

1 Multifactorial (debilidad músculos respiratorios+cifosis+hernia hiato).

4 Neumopatía intersticial (3 con debilidad músculos respiratorios).





# MIOPATÍA POR CUERPOS DE INCLUSIÓN



# Liopatía con cuerpos de inclusión

\*Barohn (2006):

Estudio piloto. Grupo control

9 Pacientes

Etanercept (25 mg/2 sem)

Tiempo medio 17 m.

Diferencia ligera pero significativa sólo en empuñadura a los 12 m .

# miopatía con cuerpos de inclusión

\*Dalakas (2009):

Estudio prospectivo

13 Pacientes, sin ttm últimos 12 m.

Control: mismo grupo (evolución 12 m previos).

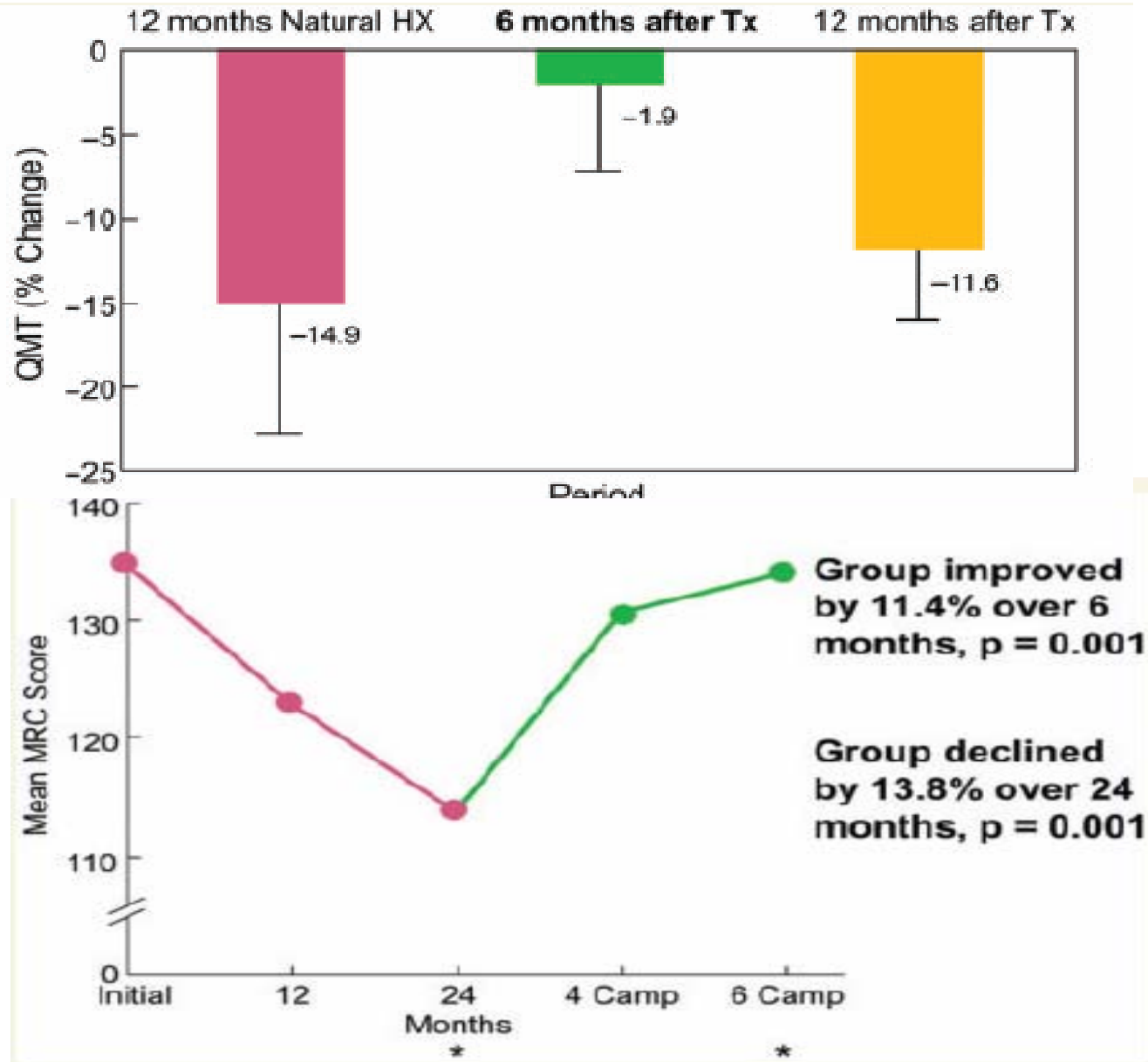
Alemtuzumab, 0.3 mg/kg/d x 4 (máx 30 mg/d).

↓ Significativa de reducción media de fuerza en los 6 meses siguientes (4 -30'8%- mejoraron).

Depleción paralela de linfocitos en SP y músculo.

Buena tolerancia, sin infecciones secundarias.

# Liopatía con cuerpos de inclusió



Dalakas et al

¿Y el futuro?



# Ensayos clínicos en marcha

Infliximab

Etanercept

Anti-interferon  $\alpha$

Rituximab

Anakinra

Anti-C5



Gracias

