LE IMMUNODEFICIENZE SECONDARIE SU BASE IATROGENA

Prof.ssa Viviana Moschese

UOSD Immunopatologia ed Allergologia Pediatrica
Centro di Riferimento Regionale Malattie Rare/Immunodeficienze Primitive
Policlinico Tor Vergata - Roma

50TH ANNIVERSARY CELEBRATIONS

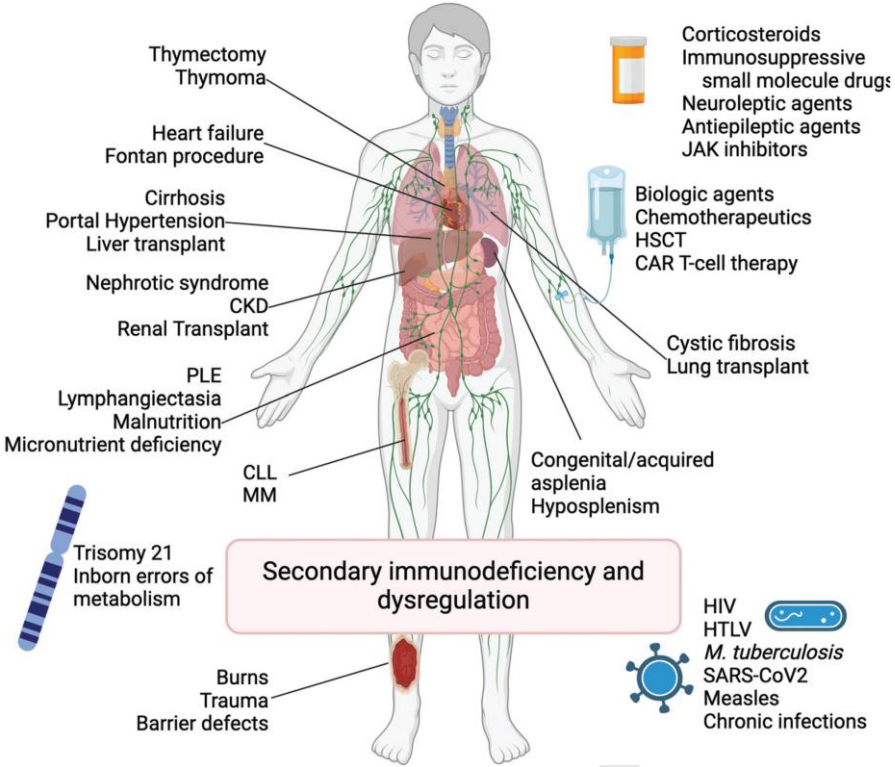
AIEOP
ASSOCIAZIONE ITALIANA EMATOLOGIA ONCOLOGIA PEDIATRICA

CONGRESSO NAZIONALE AIEOP
ROMA, 22-24 Settembre 2025
CENTRO CONGRESSI
UNIVERSITÀ CATTOLICA
DEL SACRO CUORE

Disclosures of Name Surname

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
Takeda			X				

Immunodeficienze Secondarie (SID)



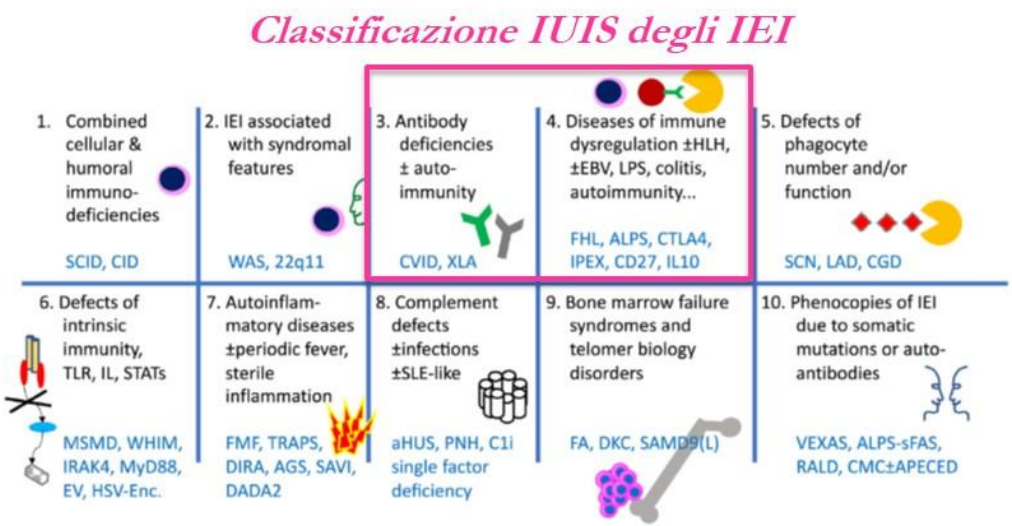
Alterazioni acquisite della funzione e/o regolazione della risposta immunitaria da varie condizioni patologiche o fattori estrinseci al sistema immune.

La forma più comune di SID è **l'Ipogammaglobulinemia secondaria (SHG)**: ↓ livelli di IgG per ridotta produzione o aumentata perdita, con o senza bassi valori di IgA e/o IgM.

(Herman KE et al. Allergy Asthma Proc 45:347–354, 2024)

(Seidel MG.J Allergy Clin Immunol. 2024 Jun;153(6):1543-1545)

Immunodeficienze Secondarie (SID)



- 30 volte più frequenti rispetto alle PID/IEI
- Analogamente a PID/IEI: aumentato rischio infettivo, ridotta sorveglianza immunologica o immunodisregolazione
- Transitorie, reversibili, o permanenti

Distinzione tra SID ed IEI determinante per l'iter clinico-diagnostico e terapeutico

(Herman KE et al. Allergy Asthma Proc 45:347–354, 2024)

(Seidel MG.J Allergy Clin Immunol. 2024 Jun;153(6):1543-1545)

Cause possibili di SID

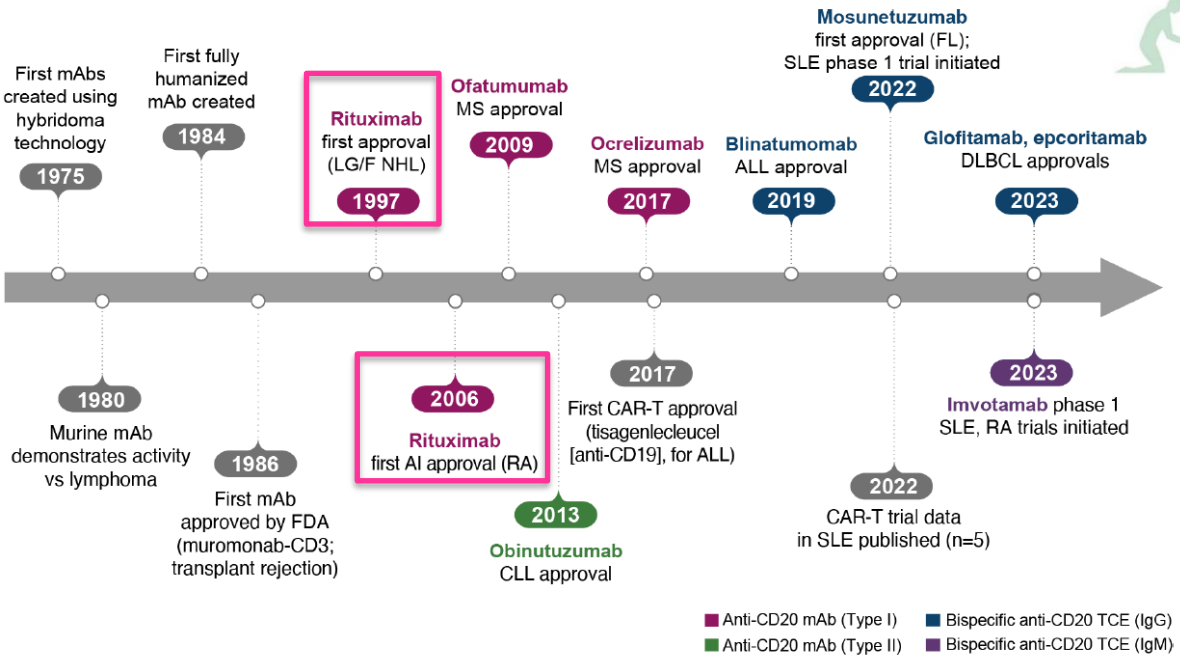
- **Medications**
  - BCTT (see Table 1 for examples)
  - Corticosteroids
  - Methotrexate
  - Cyclosporine
  - Antiepileptics (e.g., phenytoin, carbamazepine, valproate, levetiracetam, lamotrigine)
  - Antipsychotics (e.g., clozapine, chlorpromazine)
  - CD19 CAR-T-cell therapy
- **Infections**
  - HIV
  - Measles
  - EBV
  - COVID-19
  - Mycobacteria
- **Malnutrition**
  - Macronutrient deficiencies
  - Macronutrient malabsorption
  - Micronutrient deficiencies (e.g., zinc, selenium, vitamins A, C, D and E)
- **Protein loss**
  - Gastrointestinal (Protein losing enteropathy [PLE])
  - Renal (nephropathy, CKD)
- **Extremes of age**
  - Prematurity
  - Immunosenescence/ inflammaging
- **Hematologic malignancies**
  - Chronic lymphocytic leukemia (CLL) **LNH**
  - Multiple myeloma

Data l'estrema eterogeneità le SID possono variare in modo significativo in termini di entità della malattia, storia naturale e prognosi a lungo termine.

(Pourshahnazari P, et al. Allergy Asthma Clin Immunol. 2025 Jan 27;20(Suppl 3):80)

B cell target therapy timeline

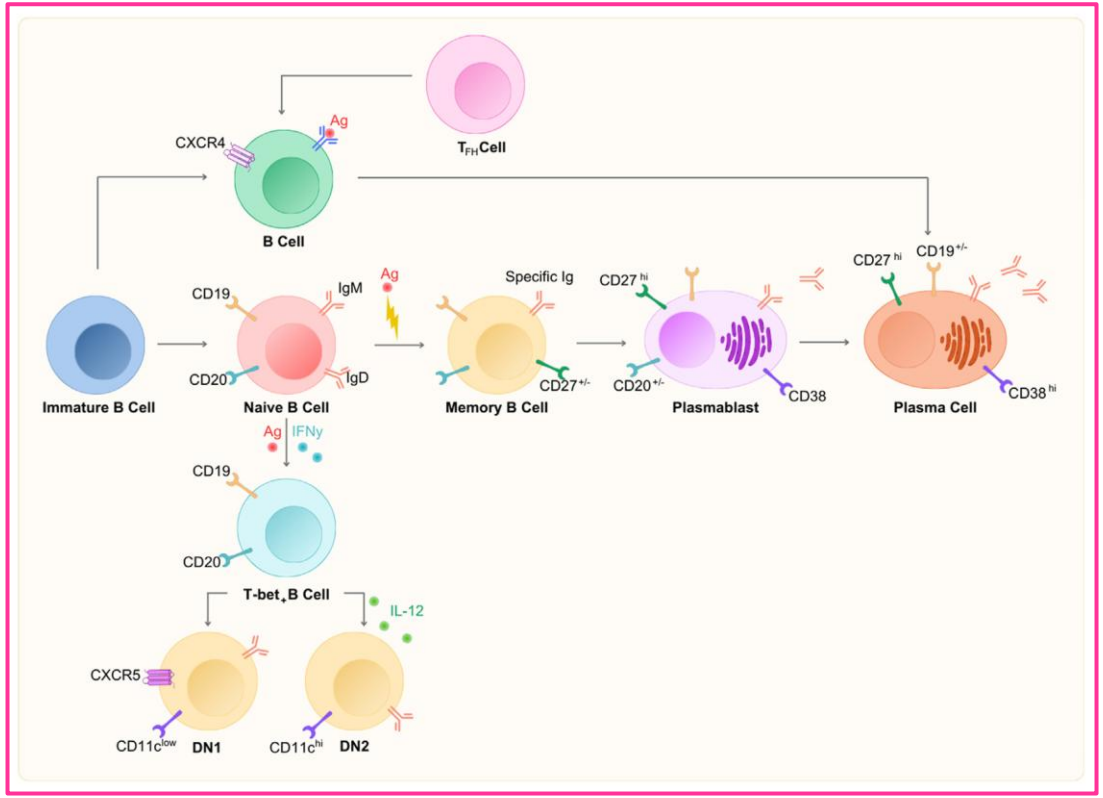
Avvio dell'era della BCTT: primi mAb murini nel 1975



- Rituximab → primo mAb anti-CD20 approvato per il linfoma non-Hodgkin recidivante/refrattario di basso grado o follicolare nel 1997 e successivamente per le malattie autoimmuni (artrite reumatoide nel 2006).
- In assenza di evidenze significative è ragionevole estrapolare i dati relativi ad impatto RTX su ipogamma ai biosimilari RTX e altri nuovi anti-CD20.

(Robinson WH, et al. Front Immunol. 2024 Oct 9;15:1454747)

Ruolo delle cellule B nell'immunità adattativa



Incontro con l'antigene specifico

⇩

Differenziazione linfociti B in plasmacellule

⇩

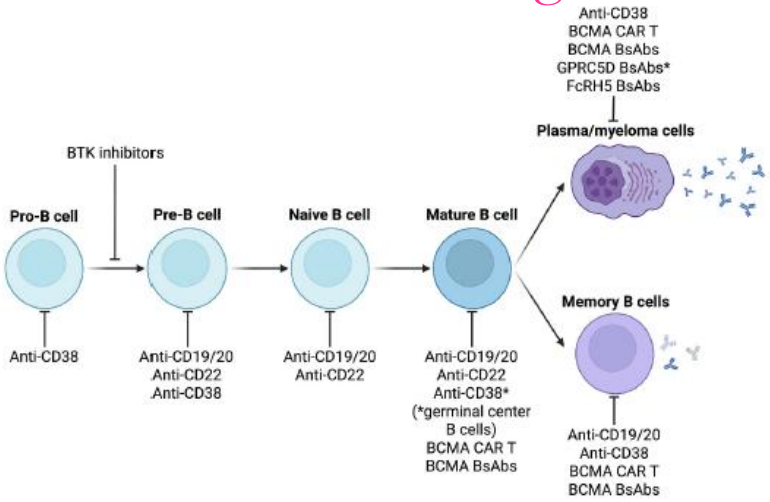
Anticorpi o linfociti B della memoria

⇩

Immunità a lungo termine e risposta rapida alle infezioni

(Elmoursi A, Barmettler S.J Allergy Clin Immunol. 2024 Nov 28:S0091-6749(24)01278-8)

Targets delle B cell therapies



Anti-CD20
- Rituximab
- Obinutuzumab
- Ocrelizumab
- Ofatumumab
- Ublituximab
- Veltuzumab

Anti-CD22
- Inotuzumab ozogamicin
- Moxetumomab pasudotox
- Epratuzumab

Anti-CD38
- Daratumumab
- Isatuximab

BTK inhibitors
- Ibrutinib
- Acalabrutinib
- Zanubrutinib
- Pirtobrutinib

CD19 CAR T
- Lisocabtagene maraleucel
- Axicabtagene ciloleucel
- Tisagenlecleucel
- Brexucabtagene autoleucel

BCMA CAR T
- Idecabtagene vicleucel
- Ciltacabtagene autoleucel

CD20 BsAbs
- Epcoritamab
- Glofitamab
- Mosunetuzumab

BCMA BsAbs
- Teclistamab
- Elranatamab

GPRC5D BsAbs (*Predominantly targets malignant plasma cells)
- Talquetamab

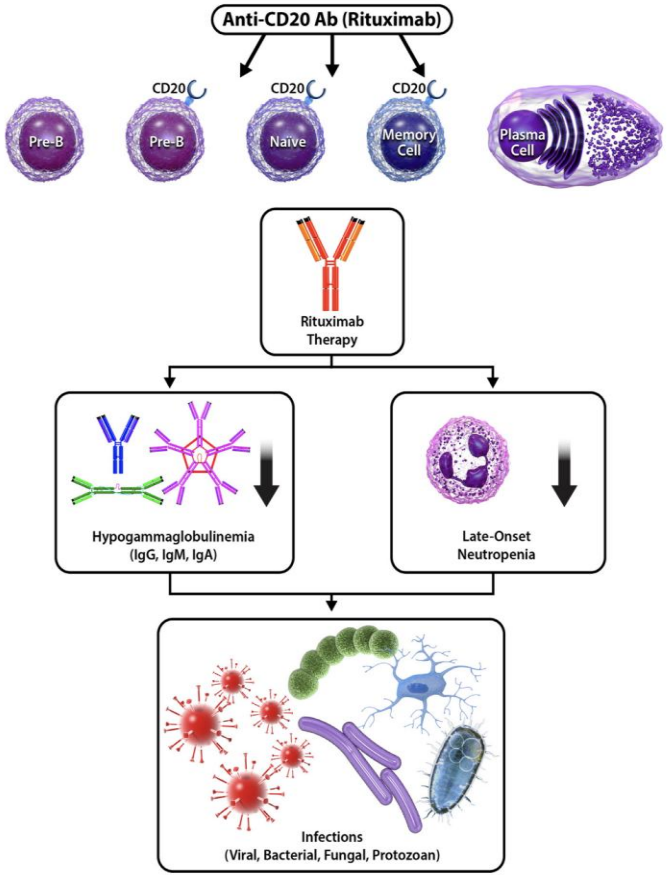
FcRH5 BsAbs
- Cevostamab

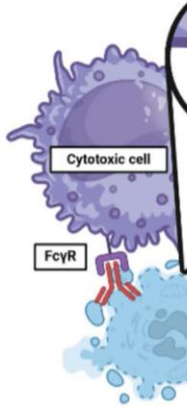
Additional therapies that may affect B cell function and HG
Corticosteroids, bortezomib, cyclophosphamide, purine analogs

Eliminazione selettiva B linfocitaria ed effetto knock-on indiretto su plasmablasti e PC a causa della deplezione dei loro precursori

Azione sul compartimento T cellulare sia dirette (deplezione T CD20 proinfiammatorie) sia indiretta (soppressione delle interazioni B:T e ↓ secrezione di citochine da parte delle cellule B).

(Cannon L et al, Ann Allergy Asthma Immunol 2023; 130:718-126; Labrosse R et al, J allergy clin immunol 2023;151:686-90; Engel ER, et al.Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4;2020(1):312-318)





Mechanism	ADCC
Ligand	mAb
Receptor	FcγRI/II/
Effector	Cytotoxic

	DCD
	mAb
	/
	Homotypic adhesion

Questi mec ttivamente

(T.S. Athni and S. Barmettler / Ann Allergy Asthma Immunol 130 (2023) 699−712)

(Kacar M, et al. BioDrugs. 2025 Jan;39(1):103-130)

Sequele immunologiche dei principali Abs anti-CD20

	Mode of action			Licensed indications	Effect on B-cells		References	IgG < LLN[a]	Vaccine response[b]		References	Late-onset neutropenia
	CDC	ADCC	Death induction		Time to depletion[a]	Time to reconstitution[a]			T-dependent	T-independent		
Rituximab	+++	+	+	NHL, CLL, RA, GPA, MPA	2 weeks	24–36 weeks	[43, 44]	2.5–25.7%	Adequate (≥4-fold increase) in 39%	Adequate (≥2-fold increase) in 57%	[79]	3–27%
Ocrelizumab	+++	++	+	MS	2 weeks	60–75 weeks	[97]	1.6–13.5%	Adequate (≥4-fold increase) in 23.9%	Adequate (≥2-fold increase) in 64.2%	[104]	13%
Ofatumumab	++++	+	+	MS, CLL[c]	11 days	>180 days	[29, 111]	1.3–8.3%	75% seroconversion rate following COVID-19 mRNA vaccine[d]	Not assessed	[122]	0.2–6.1%
Ublituximab	+++	++++	+	MS	24 hours	70.3 weeks	[124, 128]	Data not available	Data not available			2.6–4.4%[e]
Obinutuzumab	+	++++	+++	CLL, FL	8 days	78 weeks	[129]	20%	Data not available			3.4–13.6%[e]

- Deplezione cellule B circolanti entro 2 settimane dalla somministrazione di RTX.
- Durata dell'effetto circa 6-9 mesi; tuttavia, il recupero periferico delle cellule B è stato segnalato già 16 settimane post RTX.

(Kacar M, et al. BioDrugs. 2025 Jan;39(1):103-130)

Ipogammaglobulinemia associata al RTX

frontiers in Immunology

Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease

*Joanna Tieu[1,2,3], Rona M. Smith[1,2], Seerapani Gopaluni[1,2], Dinakantha S. Kumararatne[4], Mark McClure[1,2], Ania Manson[4], Sally Houghton[4] and David R. W. Jayne[1,2]**

[1] Department of Medicine, University of Cambridge, Cambridge, United Kingdom, [2] Vasculitis and Lupus Clinic, Cambridge University Hospitals National Health Service (NHS) Foundation Trust, Cambridge, United Kingdom, [3] Adelaide Medical School, University of Adelaide, Adelaide, SA, Australia, [4] Clinical Immunology Unit, Cambridge University Hospitals NHS Trust, Cambridge, United Kingdom

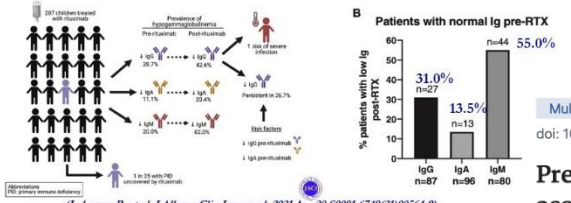
May 2021 | Volume 12 | Article 671503

Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infection risk in pediatric patients

J ALLERGY CLIN IMMUNOL 2021

Roxane Labrosse, MD, MMSc,[a,b]* Sara Barmettler, MD,[c]* Beata Derfalvi, MD, PhD,[d] Annaliesse Blincoe, MBChB,[e] Guilhem Cros, MD,[f] Jonathan Lacombe-Barrios, MD,[a] Julie Barsalou, MD,[a] Nancy Yang, BS,[c] Nora Alrumayyan, MD,[d] Jan Sinclair, MBChB,[e] Mei-Sing Ong, PhD,[g] Carlos A. Camargo, Jr, MD, DrPH,[c,h] Jolan Walter, MD, PhD,[i,j] and Elie Haddad, MD, PhD[a,k]

Montreal, Quebec, and Halifax, Nova Scotia, Canada; Boston, Mass; Auckland, New Zealand; and Tampa, Fl



(Labrosse R, et al. J Allergy Clin Immunol. 2021 Apr 20:S0091-6749(21)00564-9)

RESEARCH ARTICLE — Open Access

Rituximab-associated Hypogammaglobulinemia in pediatric patients with autoimmune diseases

Amer M. Khojah[1,2*], Michael L. Miller[1], Marisa S. Klein-Gitelman[1], Megan L. Curran[1], Victoria Hans[3], Lauren M. Pachman[1,3] and Ramsay L. Fuleihan[2]

Frequenza di insorgenza di Ipogamma post-RTX del 25-50%

Multicenter Study > Rheumatology (Oxford). 2023 Aug 1;62(8):2850-2854. doi: 10.1093/rheumatology/keac716.

Predictors of hypogammaglobulinemia in ANCA associated vasculitis after a rituximab-based induction: a multicentre study

Manuel Alfredo Podestà [1], Federica Mescia [2], Anna Ricchiuto [1], Rona Smith [3], Martina Tedesco [2], Matthias Arnaldo Cassia [1], Julia Holle [4], Renato Alberto Sinico [5], Annette Bruchfeld [6 7], Iva Gunnarsson [8], Sophie Ohlsson [9], Bo Baslund [10], Zdenka Hru Vladimir Tesar [11], Gianmarco Sabiu [12], Maurizio Gallieni [12], Maria C Cid [13], Augusto Vaglio [14], Lorraine Harper [15], Mario Cozzolino [1], Francesco Scolari [2], David Jayne [3], Federico Alberici [2]

frontiers in Pediatrics

ORIGINAL RESEARCH
published: 30 November 2021
doi: 10.3389/fped.2021.651323

A Retrospective Analysis of Rituximab Treatment for B Cell Depletion in Different Pediatric Indications

*Merlin Wennmann[1], Simone Kathemann[1], Kristina Kampmann[1], Sinja Ohlsson[1], Anja Büscher[2], Dirk Holzinger[3], Adela Della Marina[4] and Elke Lainka[1]**

> Haematologica. 2023 Jan 1;108(1):267-272. doi: 10.3324/haematol.2022.281134.

Rituximab therapy after pediatric hematopoietic stem cell transplantation can cause prolonged B-cell impairment and increases the risk for infections - a retrospective matched cohort study

Michael Launspach [1], Dennis Temel [2], Emily Ohlendorf [3], Felix Zirngibl [3], Bianca Materne [4], Lena Oevermann [3], Hedwig E Deubzer [5], Anton G Henssen [6], Annette Künkele [5], Patrick Hundsdörfer [7], Horst von Bernuth [8], Axel Pruß [9], Angelika Eggert [5], Arend von Stackelberg [3], Peter Lang [10], Johannes H Schulte [5]

JAMA Network Open

Original Investigation | Pediatrics

Association of Rituximab Use With Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults

Casey Lee McAtee, MD; Joseph Lubega, MD, MPH; Kristen Underbrink, BS; Kristen Curry, PharmD; Pavlos Msaouel, MD, PhD; Martha Barrow, BS; Eyal Muscal, MD, MS; Timothy Lotze, MD; Poyyapakkam Srivaths, MD; Lisa R. Forbes, MD; Carl Allen, MD, PhD; M. Brooke Bernhardt, PharmD, MS

(McAtee CL, et al. JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e2036.

Original Article

Rituximab Unveils Hypogammaglobulinemia and Immunodeficiency in Children with Autoimmune Cytopenia

Giorgio Ottaviano, MD[a], Maddalena Marinoni, MD[b], Simona Graziani, MD[c], Keith Sibson, MD[d], Federica Barzaghi, MD[e], Patrizia Bertolini, MD[f], Loredana Chini, MD[c], Paola Corti, MD[g], Caterina Cancrini, MD, PhD[h,i], Irene D'Alba, MD[j], Maria Gabelli, MD, PhD[k], Vera Gallo, MD[l], Carmela Giancotta, MD[h], Paola Giordano, MD[m], Giuseppe Lassandro, MD, PhD[m], Baldassare Martire, MD[n], Rosa Angarano, MD[n], Elena Mastrodicasa, MD[o], Cecilia Bava, MD[p], Maurizio Miano, MD[p], Samuele Naviglio, MD, PhD[q], Federico Verzegnassi, MD[q], Paola Saracco, MD[r], Antonino Trizzino, MD[s], Andrea Biondi, MD, PhD[a], Claudio Pignata, MD[k], and Viviana Moschese, MD, PhD[c] *Monza, Varese, Rome, Milan, Parma, Ancona, Padova, Naples, Bari, Perugia, Genova, Trieste, Torino, and Palermo, Italy; and London, United Kingdom*

TABLE I. Clinical and demographic features of 53 children treated with RTX for autoimmune cytopenia

Feature	Value (N = 53), n (%)
Diagnosis	
ITP	36 of 53 (69%)
AHA	13 of 53 (24%)
ES	4 of 53 (7%)
Age at diagnosis (mo)	
Median	72
Range	1-204
Age at RTX (mo)	
Median	114
Range	2-208
Sex	
Male	31 of 53 (58%)
Female	22 of 53 (42%)

Mediana del FU 30 mesi

ipinet italian primary immunodeficiencies network

NHS Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust

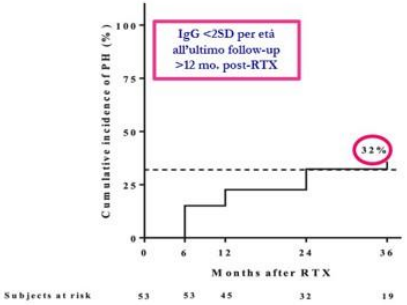
16 centri dell'Italian Network for Primary Immunodeficiency e Great Ormond Street Hospital

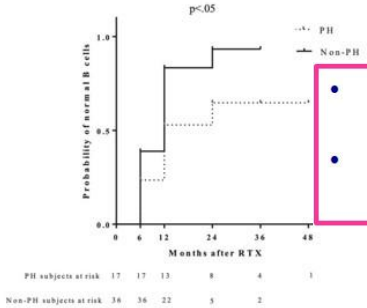
(Ottaviano G, Moschese V. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan;8(1):273-282)

Incidenza cumulativa di ipogammaglobulinemia persistente (PH) e normalizzazione delle cellule B durante il follow-up post-RTX

Rituximab Unveils Hypogammaglobulinemia and Immunodeficiency in Children with Autoimmune Cytopenia

Giorgio Ottaviano, MD[a], Maddalena Marinoni, MD[b], Simona Graziani, MD[c], Keith Sibson, MD[d], Federica Barzaghi, MD[e], Patrizia Bertolini, MD[f], Loredana Chini, MD[c], Paola Corti, MD[g], Caterina Cancrini, MD, PhD[h,i], Irene D'Alba, MD[j], Maria Gabelli, MD, PhD[k], Vera Gallo, MD[l], Carmela Giancotta, MD[b], Paola Giordano, MD[m], Giuseppe Lassandro, MD, PhD[m], Baldassare Martire, MD[n], Rosa Angarano, MD[n], Elena Mastrodicasa, MD[n], Cecilia Bava, MD[o], Maurizio Miano, MD[p], Samuele Naviglio, MD, PhD[q], Federico Verzegnassi, MD[q], Paola Saracco, MD[r], Antonino Trizzino, MD[s], Andrea Biondi, MD, PhD[a], Claudio Pignata, MD[k], and Viviana Moschese, MD, PhD[c] *Monza, Varese, Rome, Milan, Parma, Ancona, Padova, Naples, Bari, Perugia, Genova, Trieste, Torino, and Palermo, Italy; and London, United Kingdom*



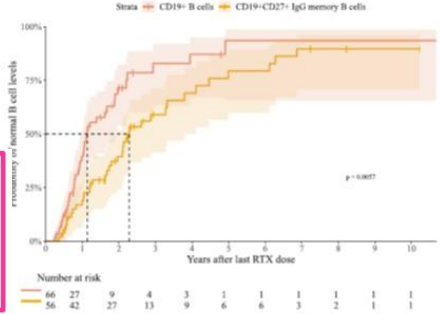


- PH dopo > 12 mesi dal trattamento con RTX in circa il 50% dei pazienti
- Ritardata normalizzazione delle cellule B nei pz con PH

Full Length Article

Persistent hypogammaglobulinemia after rituximab therapy in pediatric patients, prevalence and clinical outcomes

Susanna P.C. Höppener[a], Saskia R. Veldkamp[b], Mark C.H. de Groot[c], Saskia Haitjema[c], Julia Drylewicz[b], Jaap Jan Boelens[d], Caroline A. Lindemans[b,e], Joris van Montfrans[b], Annet van Royen-Kerkhof[f], Marc H.A. Jansen[b,*]



Ricostituzione più rapida dell'HG, delle cellule B e delle cellule B di memoria nei pz post-HSCT *vs* pz trattati con RTX per altre condizioni.

Necessità di un follow-up prolungato per identificare ipogammaglobulinemia ed immunoricostituzione delle cellule B tardive

(Ottaviano G, Moschese V. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan;8(1):273-282)

Fattori di rischio per SID iatrogena persistente

- Età precoce all'esordio clinico
- Diagnosi di AHA/Sindrome di Evans
- Multiple patologie AI
- Infezioni e necessità di terapia prolungata con IVIG
- ↓ Ig basali
- IgG nadir nei primi 12 mesi di terapia con RTX
- Risposta ridotta/parziale delle patologie AI ai trattamenti convenzionali
- Immunoricostituzione delle cellule B incompleta

Rituximab Unveils Hypogammaglobulinemia and Immunodeficiency in Children with Autoimmune Cytopenia

Giorgio Ottaviano, MD[a], Maddalena Marinoni, MD[b], Simona Graziani, MD[c], Keith Sibson, MD[d], Federica Barzaghi, MD[e], Patrizia Bertolini, MD[f], Loredana Chini, MD[c], Paola Corti, MD[g], Caterina Cancrini, MD, PhD[h,i], Irene D'Alba, MD[j], Maria Gabelli, MD, PhD[k], Vera Gallo, MD[l], Carmela Giancotta, MD[h], Paola Giordano, MD[m], Giuseppe Lassandro, MD, PhD[m], Baldassare Martire, MD[n], Rosa Angarano, MD[n], Elena Mastrodicasa, MD[o], Cecilia Bava, MD[p], Maurizio Miano, MD[p], Samuele Naviglio, MD, PhD[q], Federico Verzegnassi, MD[q], Paola Saracco, MD[r], Antonino Trizzino, MD[s], Andrea Biondi, MD, PhD[e], Claudio Pignata, MD[k], and Viviana Moschese, MD, PhD[c] *Monza, Varese, Rome, Milan, Parma, Ancona, Padova, Naples, Bari, Perugia, Genova, Trieste, Torino, and Palermo, Italy; and London, United Kingdom*

(J Allergy Clin Immunol Pract. 2020 Jan;8(1):273-282)

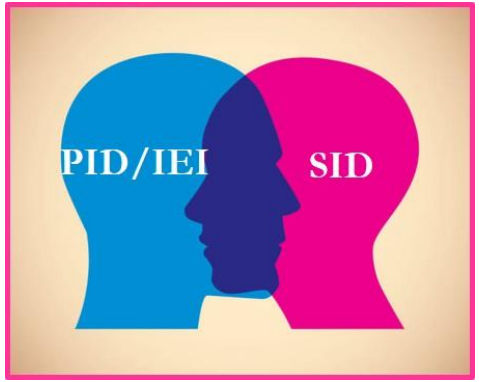
Diagnosi di PID/IEI in bambini con ipogammaglobulinemia persistente (PH) post-RTX

RTX indication	Age	Reduced B cells	Reduced memory B cells	Final diagnosis	Reference	
ITP	nd	Nd	Nd	CVID	[49]	**Bussel**
ES	19	Y	Y	*PIK3cd*	[11]	**Kaplan**
Autoimmune sinusitis, lung disease, and GI disease	nd	nd	nd	*RAG1*	[47]	**Bonagura**
ITP	24	Y	nd	*FASL*	[48]	**Viallard**
ITP	14	N	Y	CVID	[35]	**Levy**
ITP	45	N	Y	CVID		
AHA	2	Y	nd	*ARTEMIS*	[8]	***Ottaviano***
AHA	1.3	N	Y	*PIK3cd*		
ITP	10	N	Y	CVID		
ITP	7	Y	Y	CVID		
AHA	1.2	Y	Y	PAD		
AHA	10	N	nd	PAD		
ITP	11.6	N	Y	CVID		
AHA	14	N	Y	CVID		
AHA	4.7	N	Y	CVID		
ES	9	N	Y	*NFKB1*	[9]	***Labrosse***
ES	7	N	N	*NFKB1*		
ES	5	Y	Y	CVID		
EBV control	1.8	Y	Y	HLH		
ES	3	Y	Y	CVID		
EBV control	2	N	Y	HLH		
ES	4	N	N	*TACI*		
ITP	3	N	N	Selective IgM def		
ES	1.1	N	N	*ADA2*		

9/17 (53%)

7/27 (26%)

(Ottaviano G, Sgrulletti M, Moschese V. Eur J Immunol. 2022 Oct;52(10):1572-1580)

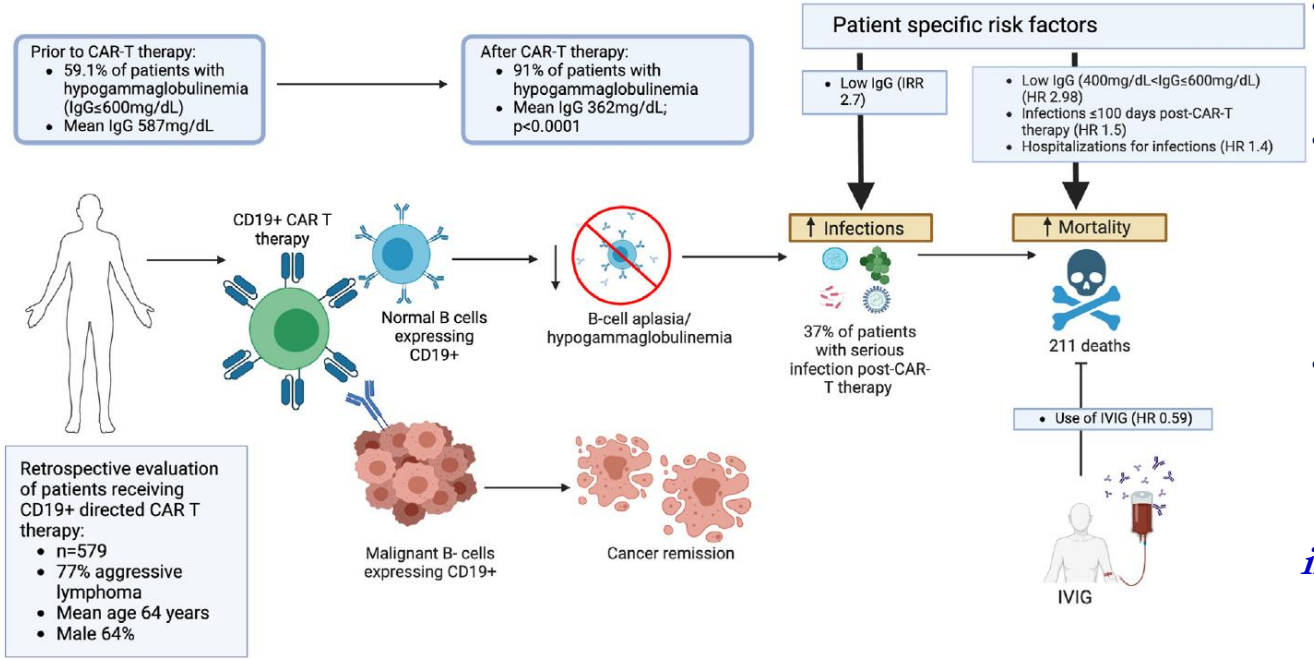


La PH post-RTX nei bambini con citopenia autoimmune non deve sempre essere interpretata come compromissione immunologica iatrogena perché può svelare una diagnosi di PID/IEI e dovrebbe richiedere ulteriori test diagnostici.

Association of CD19^{+}-targeted chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy with hypogammaglobulinemia, infection, and mortality

Check for updates

Natalia M. Sutherland, MD, Baijun Zhou, MHS, Lingxiao Zhang, MPH, Mei-Sing Ong, PhD, Joseph S. Hong, BS, Andrew Pak, BS, et al

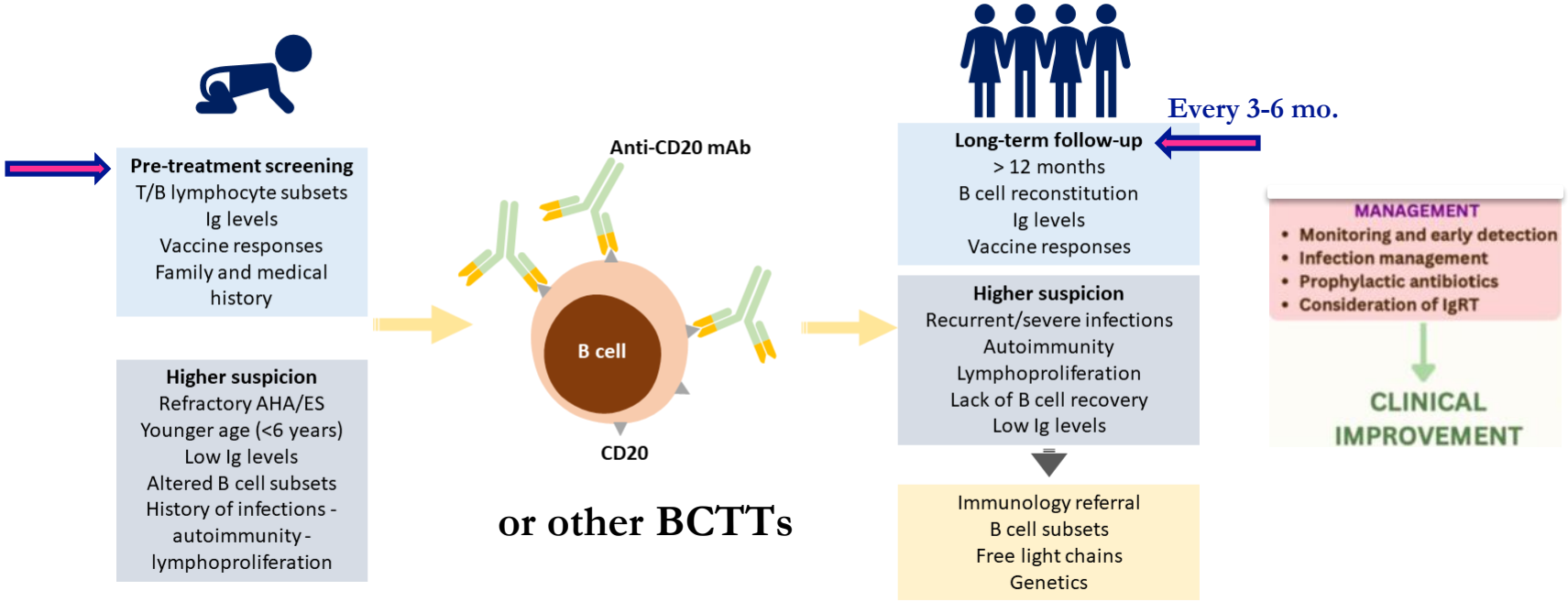


- 90% dei pazienti con ipogammaglobulinemia post-terapia CAR-T.
- Ipogammaglobulinemia pre-terapia CAR-T predittiva di un peggioramento dell'ipogammaglobulinemia post-terapia
- ↑ rischio di infezioni gravi e mortalità dopo terapia con CAR-T.

Necessario monitoraggio immunologico per identificare i pazienti ad alto rischio di morbilità e mortalità.

(Sutherland NM, et al. J Allergy Clin Immunol. 2025 Feb;155(2):605-615)

Proposed outline to address hurdles in differential diagnosis between primary and secondary hypogammaglobulinemia



(Modified from Ottaviano G, Sgrulletti M, Moschese V. Secondary rituximab-associated versus primary immunodeficiencies: The enigmatic border. Eur J Immunol. 2022 Oct;52(10):1572-1580)

Perché Vaccinare?

SID patients represent a population with high susceptibility to infectious diseases

Ruolo Diagnostico

La valutazione della risposta Ab specifica è parte del work-up immunologico dei pazienti con SID

Ruolo Prognostico /Tt-Decisionale

Risposta Ab specifica – fenotipo clinico/evoluzione/ prognosi
Quando iniziare il trattamento sostitutivo?

Ruolo Profilattico

Clinical Commentary Review

Vaccinations in Children and Adolescents Treated with Immune-Modifying Biologics: Update and Current Developments

Baldassarre Martire, MD[a], Giorgio Ottaviano, MD[b], Maria Sangerardi, MD[c], Mayla Sgrulletti, MD[d], Loredana Chini, MD[d], Rosa Maria Dellepiane, MD[e], Davide Montin, MD[f], Caterina Rizzo, MD[g], Claudio Pignata, MD, PhD[h], Gian Luigi Marseglia, MD, PhD[i], and Viviana Moschese, MD, PhD[d] *Barletta, Bari, Rome, Milan, Turin, Naples, and Pavia,*

TABLE I. Monoclonal antibodies and selective immune suppressors

IMBs target	Immunization prior to IMBs treatment	Immunization during IMBs treatment		Vaccine efficacy		Vaccine safety	
		Inactivated vaccine	Live vaccine	Inactivated vaccine	Live vaccine	Inactivated vaccine	Live vaccine
TNF-α							
Etanercept	Contrasting literature data for non−live vaccine	R*	NR†	Adequate seroprotection rate but lower antibody production compared with healthy controls and patients treated without anti−TNF-α	Booster doses are efficacious‡	No serious adverse events No disease deterioration	Booster doses are safe
Infliximab							
Adalimumab	Preserved seroprotection rate but accelerated antibody loss for live vaccine						
Certolizumab pegol							
Golimumab							
IL-6							
TCZ	No data	R	NR	Proven efficacy for influenza, PPV23,§ PCV7, TT	No data	No severe adverse events No disease relapse‖	No data
Sarilumab	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Siltuxumab	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
IL-17							
Secukinumab	No data	R	NR	Proven efficacy for influenza, Men-C	No data	No severe adverse events	No data
Ixekizumab	No data	No data	No data	Proven efficacy for PPV23, TT	No data	No disease relapse	No data
Brodalumab	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
IL-12, -23							
Ustekinumab	No data	R	NR	Proven efficacy for influenza, PPV23	No data	No severe adverse events¶	No data
Guselkumab	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
IL-1							
Canakinumab	No data	R	NR	Proven efficacy for influenza, Men-C	No data	No severe adverse events	No data
Anakinra	No data	R	NR	Proven efficacy for TT	No data	No data	No data
IL-4							
Dupilumab	No data	R	NR	Proven efficacy for TT, meningococcal vaccines	No data	No severe adverse events	No data
IL-5							
Mepolizumab	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
Benralizumab	No data	No data	No data	Proven efficacy for influenza	No data	No data	No data
Reslizumab	No data	No data	No data	No data	No data	No data	No data
CD20							
Rituximab#	Preserved humoral immunity	R**	NR††	Altered efficacy within the first 6 mo after treatment (influenza, PPV, PCV, HBV)	No data	Safe	No data
BLyS							
Belimumab	Preserved humoral immunity	R	NR	Proven efficacy for PCV13/ PPV23, TT, influenza	No data	Safe	No data
CTLA-4							
Abatacept‡‡	Preserved humoral immunity	R§§	NR‖‖	Proven efficacy for TT, PPV, influenza	No data	Safe	No data
CD52							
Alemtuzumab	Preserved humoral immunity	R**	NR††,¶¶	Proven efficacy for PPV23, TT, diphtheria, polio, Hib, Men-C	No data	Safe	No data
C5							
Eculizumab##	No data	R	R	Effective	Effective	Safe	Safe

Patients receiving IMBs have an increased risk of infectious diseases and associated complications with a significant burden of morbidity and mortality. To date, there is no well-established evidence for use of vaccines in these patients.

Vaccine schedule should be individualized according to the clinical and immunological status of the patient.

Patient's vaccination status should be documented and incomplete vaccinations should be completed whenever possible prior therapy.

Patients on IMBs should be advised of potential suboptimal immune response.

Inactivated vaccines should be preferably administered at least 2 wk before the initiation of biologics.

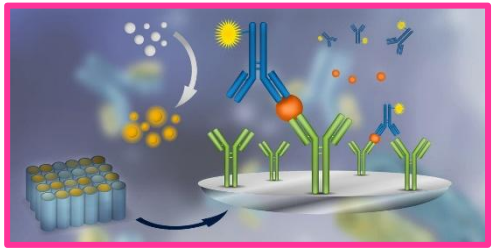
Live-attenuated vaccines are generally contraindicated during and for weeks to months following discontinuation of the IMB. They should be administered at least 4 wk before the initiation of therapy.

There is no need to routinely assess antibody titers either before or after the vaccination program because they may not be predictive of long-term protection because cellular immunity can persist regardless of antibody levels.

(Martire B et al J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jan 24:S2213-2198(22)00023-X)

Risposta anticorpale specifica e Vaccinazioni

- Se IgG < 1.5 g/L non indicata valutazione risposta Ab specifica
- Le vaccinazioni devono essere completate, **prima di iniziare il BCTT, sempre compatibilmente con l'urgenza del trattamento**.
- Ripresa della risposta Ab specifica in media > 6 mesi post-RTX → posticipare la vaccinazione dopo l'ultima infusione di RTX e 4 settimane prima della successiva infusione.



(modified from Otani IM, Ballow M.J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Dec 24:S2213-2198(24)01266-2)

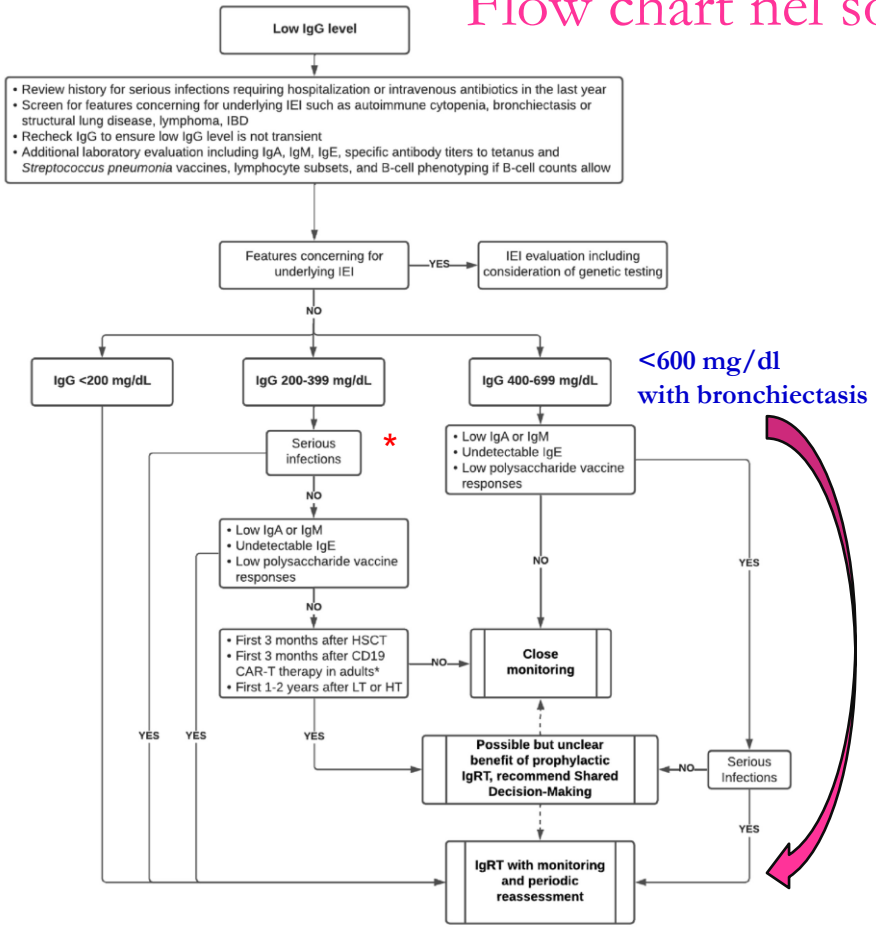
Profilassi antibiotica

Carenza di dati che confrontano la profilassi antibiotica con l'IgRT nelle HG sintomatiche

- Considerare profilassi antibiotica e terapia antivirale in circostanze specifiche e durante la valutazione per SID.
- Particolare considerazione della profilassi antibiotica nei pazienti con bronchiectasie.
- La profilassi antibiotica non è raccomandata in sostituzione (da considerare se l'IgRT non è disponibile/accessibile), ma eventualmente in combinazione con l'IgRT o per la profilassi di infezioni specifiche.
- Considerare epidemiologia locale, resistenza antimicrobica, eventi avversi e disbiosi intestinale nei pazienti trattati con profilassi antibiotica per RTIs.

(Wijetilleka S, et al. Rheumatology 2019;58:889896)

Flow chart nel sospetto di SHG



- La terapia sostitutiva con Ig nelle SID è generalmente accettata per la profilassi secondaria al fine di prevenire la ricorrenza infettiva
- L'impiego nella profilassi primaria, al fine di prevenire l'insorgenza del primo episodio infettivo, in assenza di storia infettiva pregressa, è invece ancora dibattuto
- Shared-decision making

(modified from Otani IM, Ballow M.J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Dec 24:S2213-2198(24)01266-2)

Aspetti da valutare per la terapia sostitutiva

Topic	Considerations
Underlying cause	ANCA-associated vasculitis and anti-CD20 therapy: IgG < 400 mg/dL associated with increased serious infections.
	Anti-CD20 therapy: infection risk increased in patients with longer duration of treatment, older age, and comorbidities (chronic lung disease, diabetes, and cancer).
	SOT: clear association between IgG <400 mg/dL and increased infection risk and mortality. Evidence that prophylactic IgRT can reduce mortality in LT and HT.
	CLL: clear association between IgG <400 mg/dL and increased infection risk and mortality. Evidence that prophylactic IgRT reduces infection risk but not mortality.
Vaccine responses	Waiting to assess vaccine responses in immunosuppressed patient populations known to have attenuated vaccine responses could delay care.
	Insurers may require the evaluation of vaccine response for IgRT approval.
Side effects/cost	IVIG does not appear to have added risks in SHG patient populations, but known risks still apply.
	SCIG may achieve higher IgG levels and less infections with less side effects. Patients have reported improved quality of life on SCIG.
	Only Gammagard S/D is FDA-approved for SHG in CLL.

(Otani IM, Ballow M.J Allergy Clin Immunol Pract. 2024 Dec 24:S2213-2198(24)01266-2)

- Screening virologico in PCR (HIV, CMV, EBV, HCV) prima dell'inizio della terapia e poi annualmente o ad ogni cambio di prodotto commerciale.
- Valutazione immunologica ed indicazioni per IgRT analoghe tra SID ed IEI, tuttavia nelle SID l'ipogammaglobulinemia può risolversi nel tempo e pertanto la IgRT potrebbe non essere necessaria a lungo termine.
- Monitoraggio immunologico con rivalutazioni periodiche a 3 e 6 mesi dall'interruzione della terapia per identificare i pazienti che possono interrompere l'IgRT.

Sospensione della IgRT

Remember!

La decisione di proseguire l'IgRT deve essere rivalutata annualmente e basata su parametri clinici e di laboratorio

- Valori di IgG superiori a quanto previsto dall'IgRT
- Normali valori di IgA o IgM
- Ricostituzione dei valori di cellule B con normali switched memory B cells
- Nessuna terapia immunosoppressiva in atto
- Nessuna infezione per almeno 6-12 mesi
- Nessuna interruzione durante la stagione invernale
- Stretto monitoraggio delle Ig dopo la sospensione

(Wijetilleka S, et al. Rheumatology 2019;58:889896)

RESEARCH

Health Care Utilisation in a Cohort of Patients with Primary and Secondary Antibody Deficiency in the United Kingdom

Benjamin Dimbleby[1] · Will Greenway[1] · Siobhan O. Burns[2,3] · Alex G. Richter[1,4] · Adrian M. Shields[1,4]

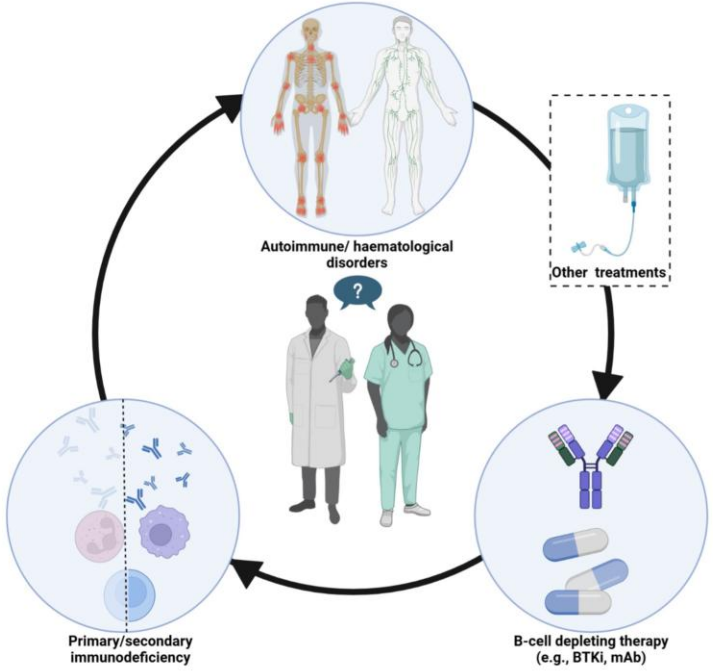
	All patients ($n=292$)		Primary antibody deficiency ($n=177$)		Secondary antibody deficiency ($n=115$)	
Specialty	*N*	%	*N*	%	*N*	%
Respiratory medicine	142	48.6	88	49.7	54	47.0
Heamatology	111	38.0	35	19.8	76	66.1
Ear Nose and Throat	81	27.7	37	20.9	44	38.3
Gastroenterology (excl. hepatology)	62	21.2	47	26.6	15	13.0
Dermatology	57	19.5	30	16.9	27	23.5
Rheumatology	46	15.8	20	11.3	26	22.6

- Pazienti con SID eseguono più visite specialistiche
- Pazienti con SID accedono più frequentemente al pronto soccorso
- Ritardo > 4 aa tra prima infezione grave e consulenza immunologica
- Bronchiectasie nel 24% dei pz alla prima valutazione immunologica

Avvio profilassi antibiotica e IgRT → significativa riduzione dei ricoveri ospedalieri per infezioni

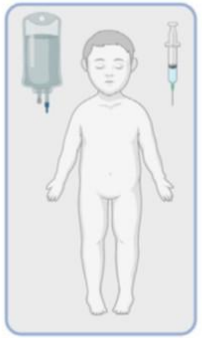
(Dimbleby B, et al. J Clin Immunol. 2024 Sep 27;45(1):18)

Gestione multidisciplinare delle SID da B-cell depleting therapy (BCTT)



Necessario coordinamento multidisciplinare

- Migliora l'identificazione dei pazienti con SID
- Facilita l'avvio precoce di una terapia adeguata



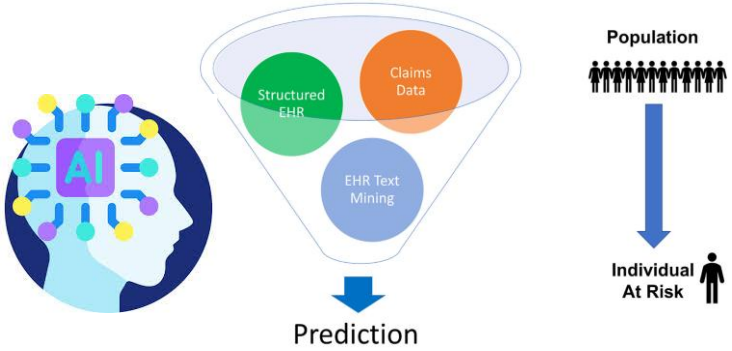
More involvement of clinical immunologists

- prima dell'avvio della BCTT
- per monitoraggio della IgRT (efficacia, tollerabilità, dose, via di somministrazione)
- per valutazione eventuale PID/IEI in base ad anamnesi familiare, dati clinici e immunologici

(Kacar M, et al. BioDrugs. 2025 Jan;39(1):103-130) *(Dimbleby B, et al. J Clin Immunol. 2024 Sep 27;45(1):18)* *(Wijetilleka S, et al. Rheumatology 2019;58:889896)*

Prospettive Future

Anche per le SID, come per gli IEI, è necessaria una personalizzazione della valutazione, profilassi e trattamento sulla base del farmaco biologico, della patologia sottostante e della predisposizione genetica del paziente.



- migliorare analisi dei dati
- ↓ bias intrinseci
- migliorare le prestazioni predittive

- Migliorare le attuali raccomandazioni definendo protocolli diagnostici, tempi di monitoraggio clinico-laboratoristico e strategie terapeutiche ottimali
- Riduzione dei costi economici-sanitari

(Labrosse R, Haddad E.J Allergy Clin Immunol. 2023 Mar;151(3):686-690)

Pediatric Immunopathology and Allergology Unit
Referral Center for Primary Immunodeficiencies
Tor Vergata University Hospital, Rome, Italy
Director: Viviana Moschese

Physicians

Elisabetta Del Duca

Mayla Sgrulletti

Interns/Tutors

Simona Graziani

Giusella Moscato

Esther Greenidge

Docens Turris Virgatae

Loredana Chini

Nurses

Maddalena Fortuna

Enza Ballocco

Norma Bombelli

Pediatric Immunology Lab.

Caterina Cancrini

Gigliola Di Matteo

Silvia Di Cesare

Cristina Cifaldi

Biostatistician

Alfonso Piciocchi