

Biologicals: ein Hexenkessel voll Infektionen?

Barbara Bertisch
Fachbereich Infektiologie /
Spitalhygiene
Kantonsspital St. Gallen



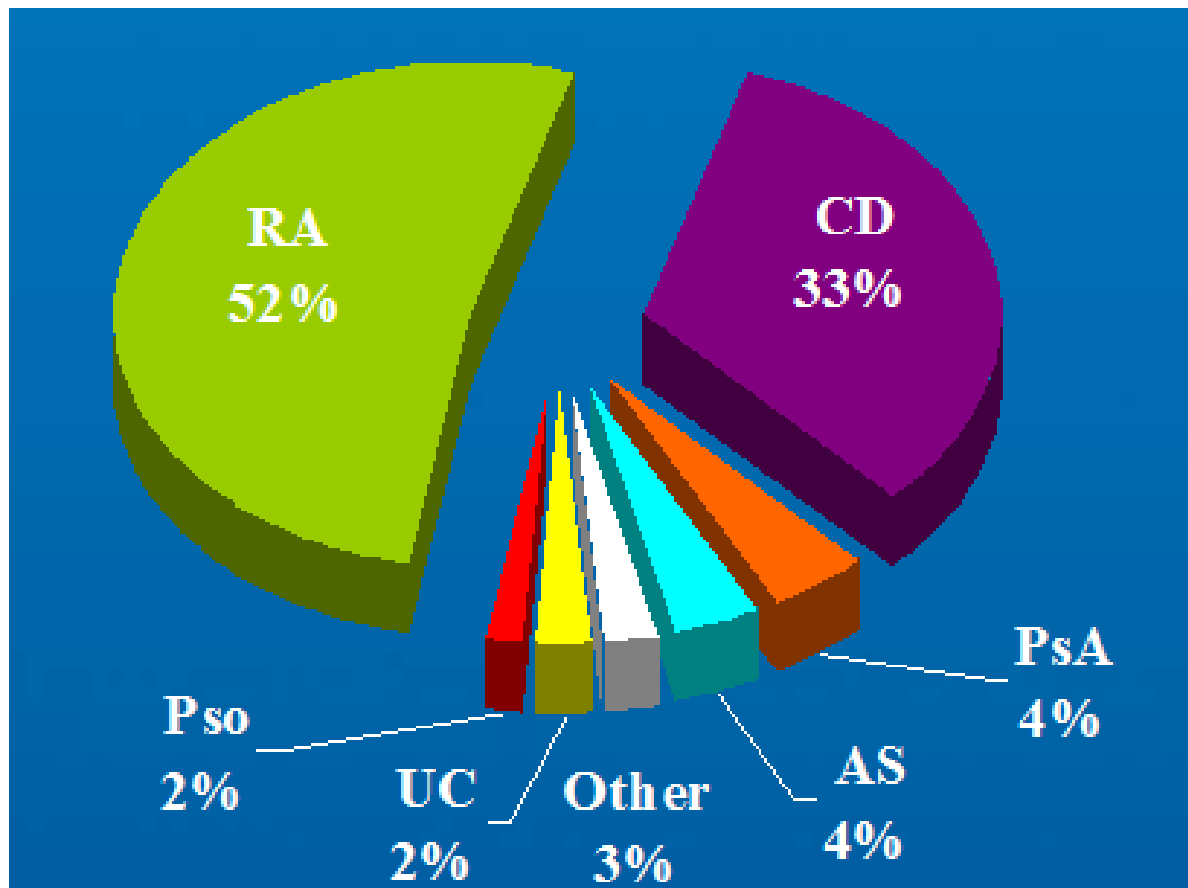
Was sind Biologicals?

- biotechnologisch hergestellte Medikamente
- Wirken auf „biologische“ Weise, d.h. durch einen gezielten Eingriff in körpereigene Funktionen und Mechanismen



Für welche Erkrankungen werden Biologicals eingesetzt?

Angaben Pharmaindustrie



Centocor, 2008

15. St. Galler Infekttag 2010





Dermatologie KSSG

**80-95 Patienten unter Biologicals
(z.T. off label- Einsatz)**

Zumeist bei Psoriasis (-Arthritis..)

Auch bei:

- Akne inversa
- autoimmun-bullösen Erkrankungen
- Rituximab: Hautlymphome





Gastroenterologie KSSG

- Einsatz von Biologicals bei M. Crohn (ca. 40 Patienten)
- Wenig (beginnend) bei Colitis ulcerosa



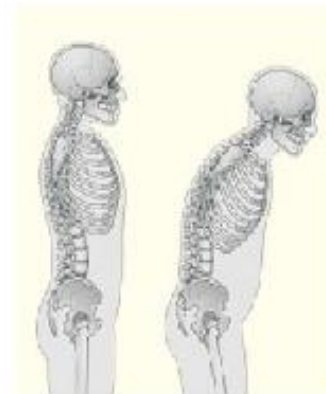


Rheumatologie KSSG

60- 70% rheumatoide Arthritis

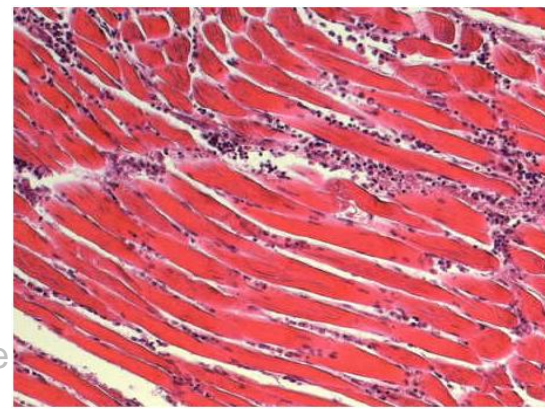


20-30% Spondarthropathien



**10% Kollagenosen/
Vaskulitiden**

(Myositiden > ZNS->
Hautmanifestationen)



um 150 Patienten

„Hintergrundmusik“



Isolierte Betrachtung der Infektrisiken von Biologicals wäre verfehlt wegen

- **Möglicher erhöhter Infektrate der Erkrankungen selbst**
- **Möglichem Infektrisiko der Vor- und (ggf.) Begleittherapie**

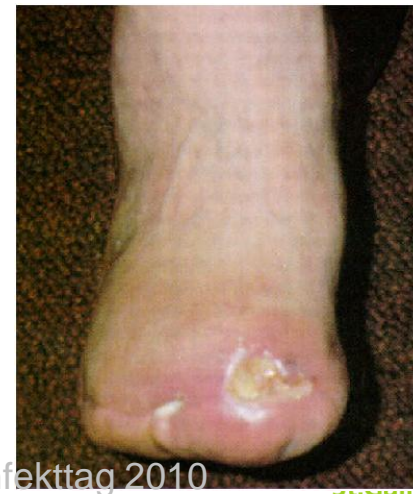
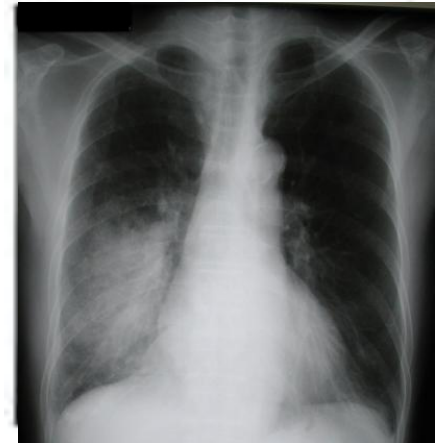


Erkrankungen (Auswahl): a priori erhöhte Infektrate?

rheumat. Arthritis:

Infektrisiko etwa 2x durch

- veränderte Immunmechanismen
- verminderte Mobilität
- Hautdefekte...

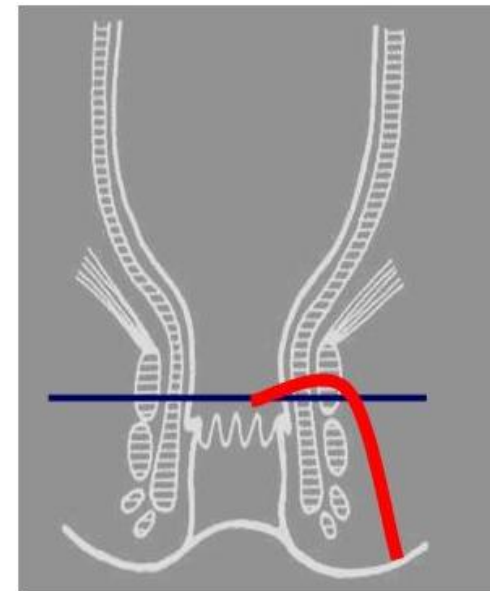
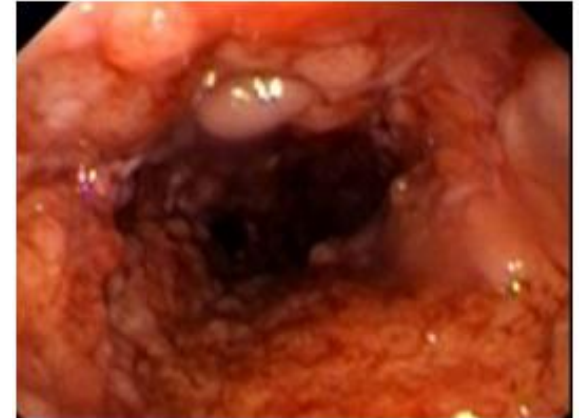


Dixon et al. Arth Rheumat 2006;54:2368-2376

Infekte bei M. Crohn

bedingt durch

- lokale Entzündung
- durch Fistelbildung
(→ ggf. Phlegmone,
Abszess,
Harnwegsinfekt..)

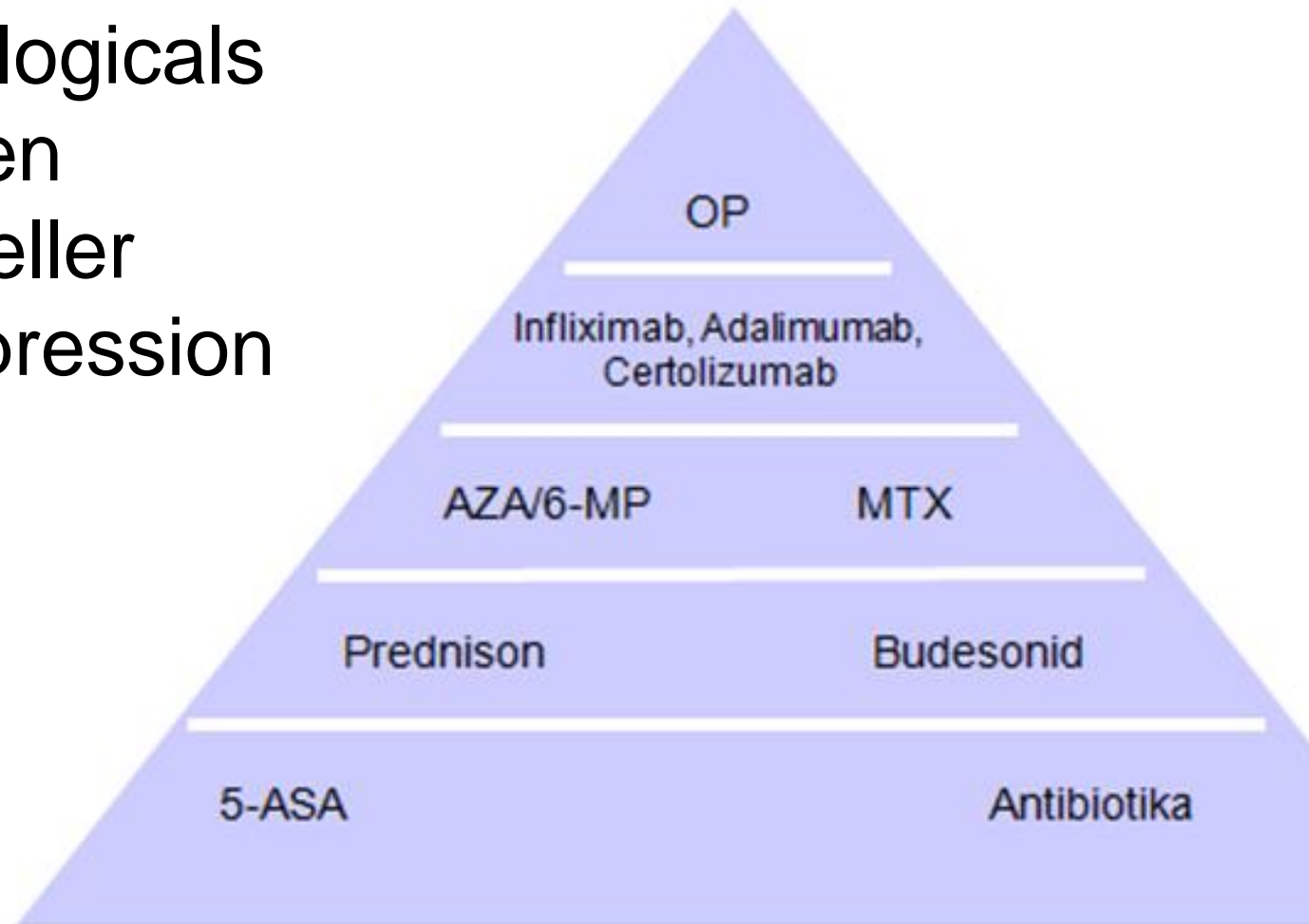


Zusätzlich Infekte durch frühere/begleitende Therapie ?



M. Crohn-„Behandlungspyramide“

Einsatz Biologicals
bei Versagen
konventioneller
Immunsuppression



Dermatologie, Rheumatologie: ähnliche „Behandlungspyramiden“

Häufigstes Basistherapeutikum: Methotrexat

- Cave Zytopenie
- Pneumonie >> Infekte oberer Respirationstrakt
- Seltener: Stomatitis, H. zoster/ simplex
- Opportunistische Infektionen höchst selten bei alleiniger Gabe



Weitere Basistherapeutika / Rheumatologie (Auswahl)



Steroide

- rel. Risiko für Infektionen \uparrow bei >10 mg/die
oder kumulativ > 700 mg Prednisonäquivalent
- führend: Pneumonie
- Tbc
- Risiko für PCP bei >20 mg für >1 Monat, plus z.B. Endoxan



Stuck AE et al, Rev Infect Dis.1989;11(6):954-63
Van Everdingen et al, Ann Int Med.2002;136:1-12

(Fortsetzung)

Cyclophosphamid (Endoxan®)

höchstes Infektrisiko der Basismedikamente

Cave: Leukopenie

Diff-BB!: bei Lymphopenie $< 0,3$ g/l PCP-
Prophylaxe mit Bactrim

bakt. Pneumonie; Sepsis

Leflunomid (Arava®)

Atemwegsinfekte, selten Leukopenie



Kleine Präzisierung:



Biologicals (Auswahl)

TNF-Hemmer

- Remicade ® (Infliximab) i.v., breite Indikation
- Humira ® (Adalimumab) s.c., breite Indikation
- Cimzia ® (Certolizumab) s.c., aktuell nur M. Crohn
- Enbrel ® (Etanercept) s.c., RA, Spondyla. und PA

IL-Rezeptorblocker

- Actemra ® (Tocilizumab, IL 6-Blocker) i.v.,
rheum. Arthritis

Anti-CD20

- Mabthera ® (Rituximab) i.v., u.a. M. Still, NHL

Hemm-Mechanismen

Antikörper



Etanercept (Enbrel®)

Fusionsprotein (IgG1+TNF-Rezeptor)

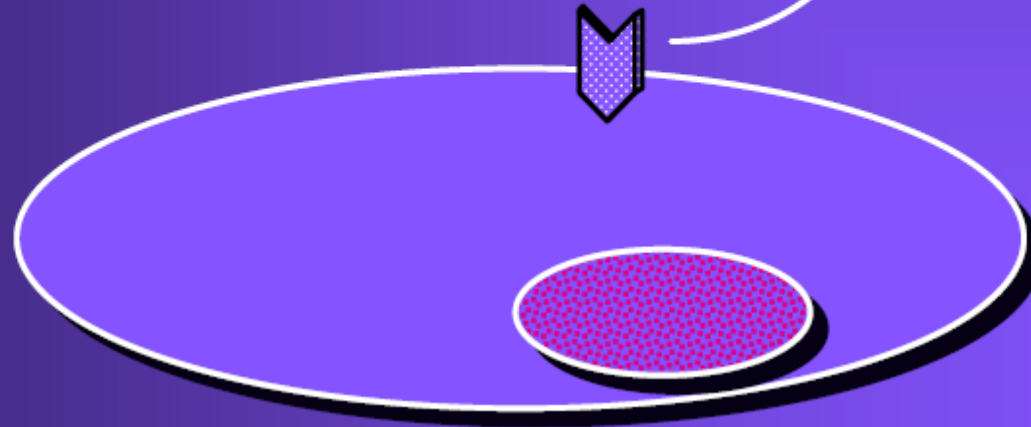
Infliximab (Remicade®)

Chimärer Antikörper gegen $\text{TNF}\alpha$

Adalimumab, Certolizumab:
humanisierte Antikörper gegen $\text{TNF}\alpha$



löslicher
Rezeptor



Hemm-Mechanismen

Antikörper



Etanercept (Enbrel®)

Fusionsprotein (IgG1+TNF-Rezeptor)

Infliximab (Remicade®)

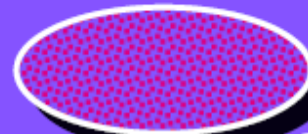
Chimärer Antikörper gegen TNF α

Humira, Cimzia:

humanisierte Antikörper gegen TNF α



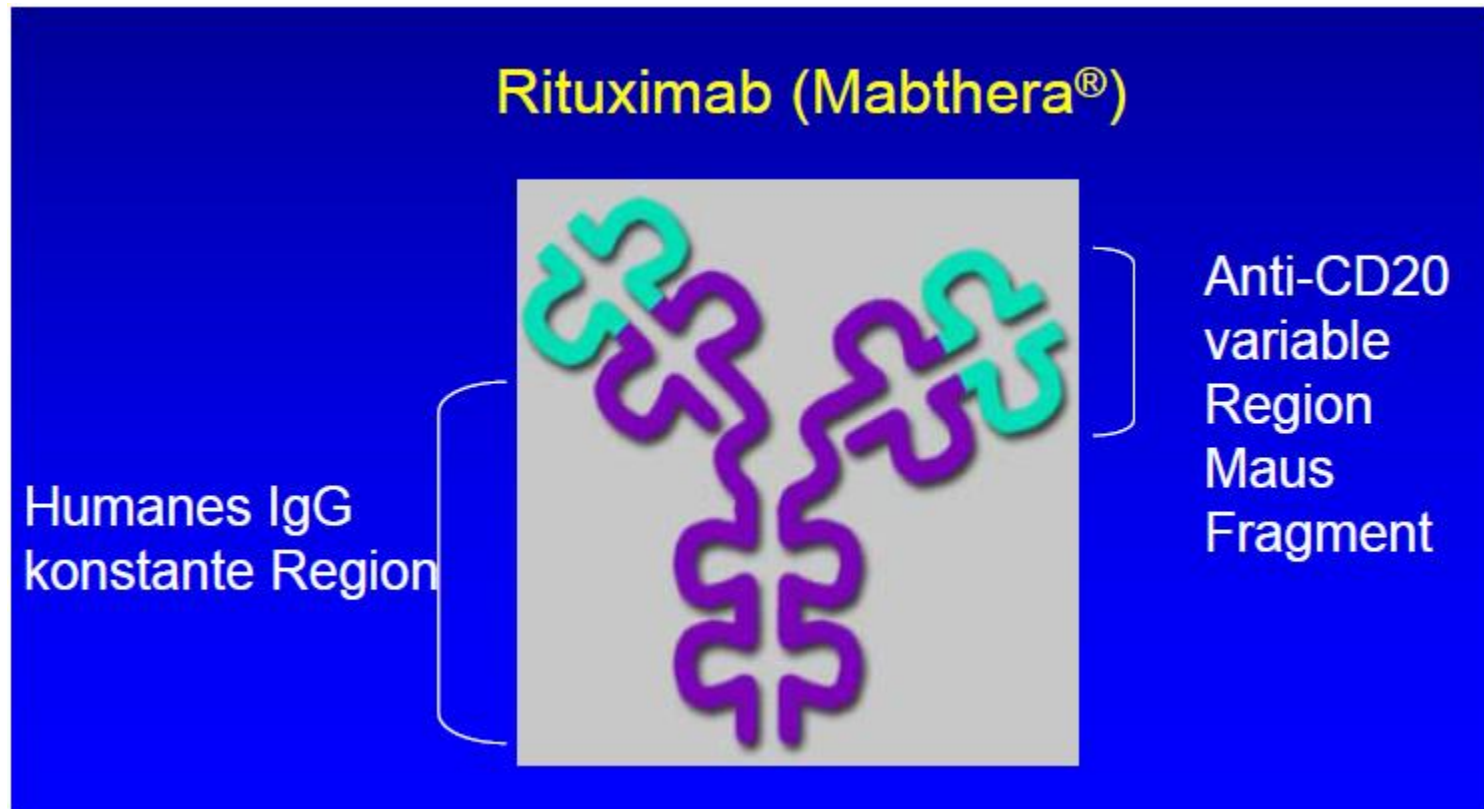
löslicher
Rezeptor



IL-Rezeptorblocker

Tocilizumab (Actemra®) IL6-Blocker

Biologicum mit Anti-CD20-Effekt

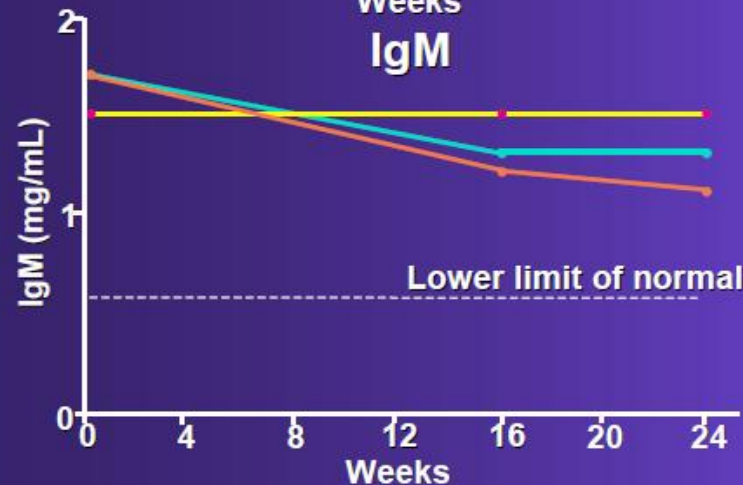
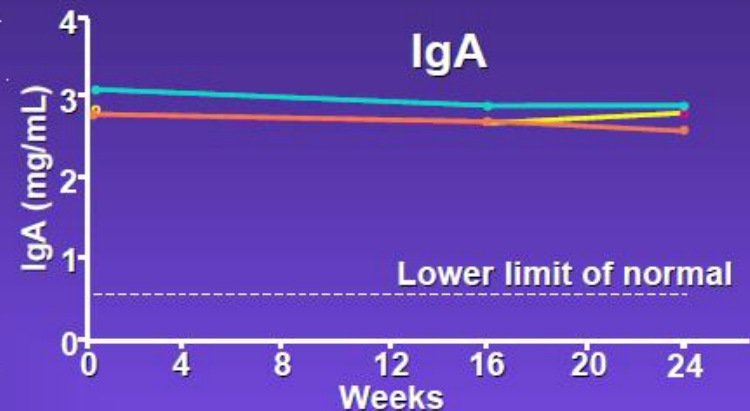
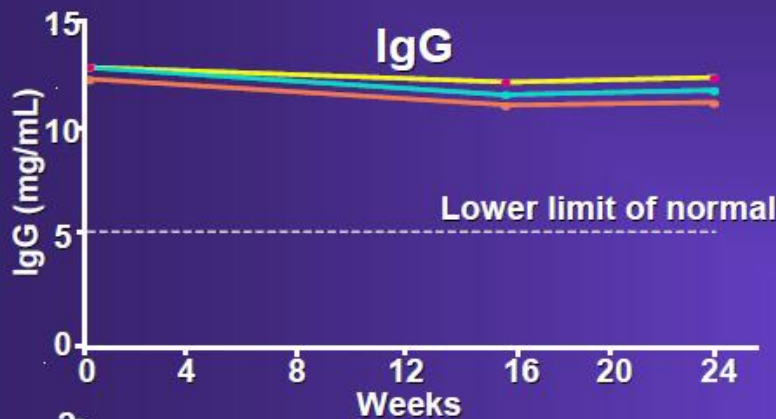


→ Ausschaltung CD20-tragender B-Zellen



Plasmazellen: ohne CD20, daher:

Unveränderte IG- Spiegel im Serum



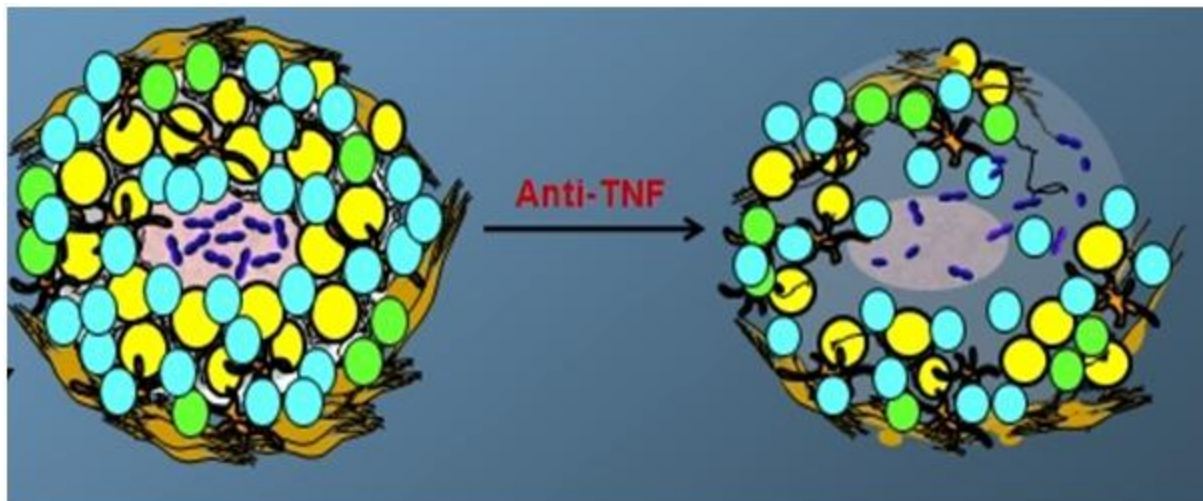
- Rituximab 2 x 1000 mg (n=192)
- Rituximab 2 x 500 mg (n=124)
- Placebo (n=149)



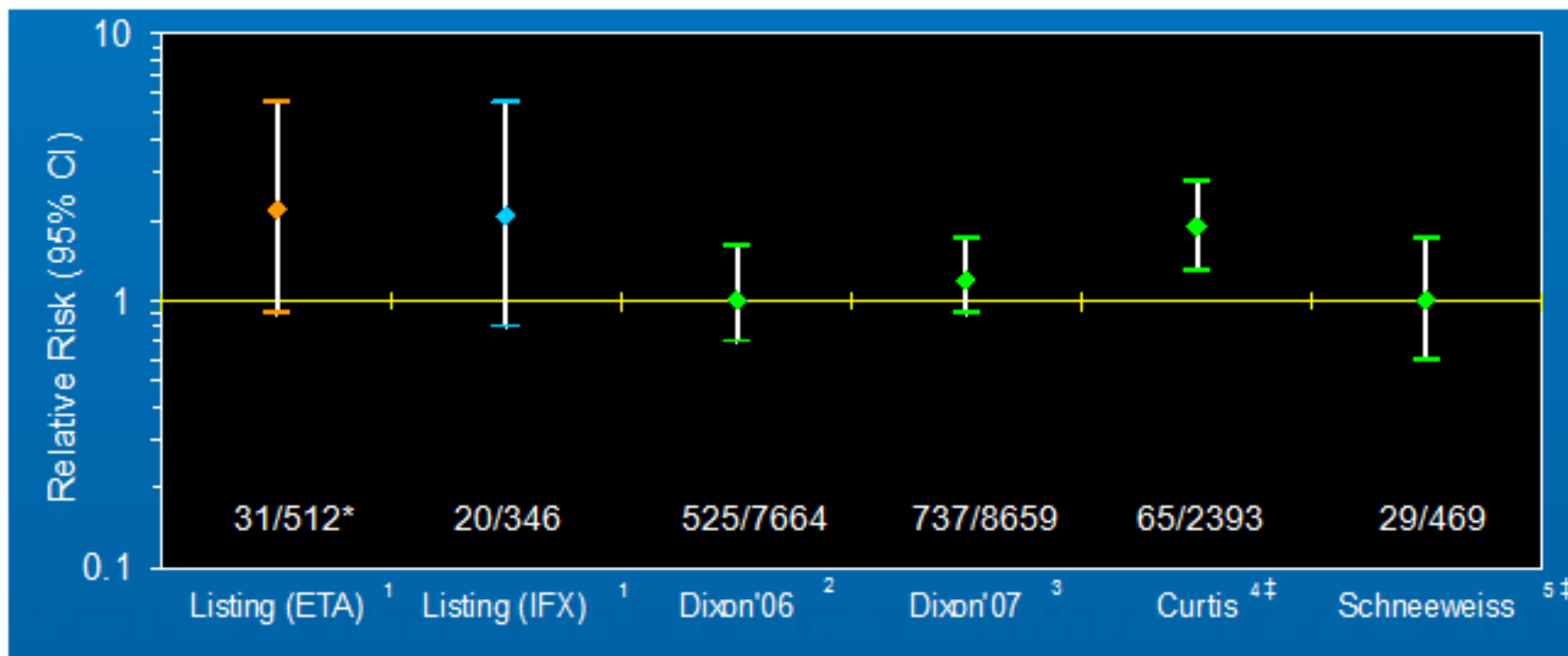
Wirkung von TNF- α

Proinflammatorisch

- Leukozytenanlockung
- NK-Zellaktivierung
- Kostimulation mit IFN- γ
- Granulomformation



Infektrate unter TNF α -Blockern



- ¹Listing et al. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3403-12
- ² Dixon et al. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2368-76
- ³ Dixon et al. Arthritis Rheum. 2007;56(9):2896-904
- ⁴ Curtis et al. Arthritis Rheum. 2007;56(4):1125-33
- ⁵ Schneeweiss et al. Arthritis Rheum. 2007;56(6):1754-64,

Modifiziert nach: Curr Op Rheumat 2008;20(2):138-44

* Infektionen/Pat.
‡ ältere Patienten

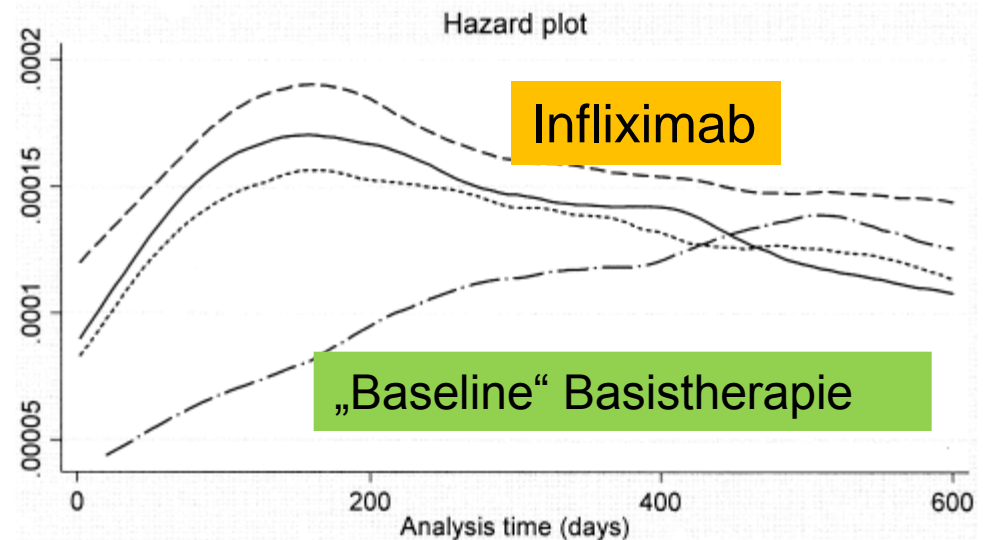


Infekte generell

z.T. Unterschiede zwischen einzelnen TNF-Blockern (höheres Risiko Infliximab?, Tocilizumab?*)

- wegen Wirkungsmechanismus
- evtl. unterschiedliche Patientenselektion

Zumeist Risiko anfänglich stärker erhöht

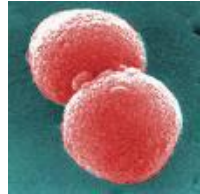


*Salliot et al. Ann Rheum Dis 2009;68:25-32

Dixon et al, Arth Rheum 2007; 56:2896-2904

Was für Infekte sind das? Führend: Atemwege

- **bakt. Pneumonien (80% Pneumokokken)**
(Rheumatologie KSSG: „übliche“ antibiot. Therapie)
>> obere Atemwege



- **Mykobakterien**



- **PCP unter TNF-Blockern kein „übliches“ Ereignis** *Bactrim-Prophylaxe aber bei zusätzlicher Immunsuppression (insbes. Hochdosis Steroide +/- Cyclophosphamid)*



Atemwege

Selten:

- **Aspergillose (wenn „Zusatzprobleme“ mit > 1 Wo Neutropenie)**
- **CMV (bei massiver zusätzl. Immunsuppr.)**
- **je nach Exposition Histoplasmose, Coccidioidomycose..**
- **Legionellose**

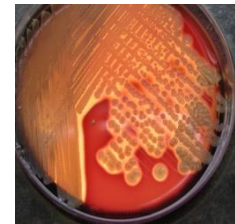


Moosig F, Dalhoff K. Z Rheumatol
2209;68:658-664
Carbone et al. Curr Inf Dis Rep 2009,
11:229-236

Zweithäufigst betroffen: Haut, Weichteile

TNF hat besondere Rolle bei der Abwehr von
Hautinfektionen

Meist bakterielle Infekte (Erysipel,
Furunkel, Abszess....)



Mässig erhöhte Rate von Herpes
simplex/zoster, Hautmykosen

Selten: nekrotis. Faszitis berichtet



Dixon et al. Arthritis Rheumat 2006;54:2368-2376

Listing et al. Arthritis Rheum. 2005;52(11):3403-12

19. St. Galler Infekttag 2010

Kantonsspital
St.Gallen

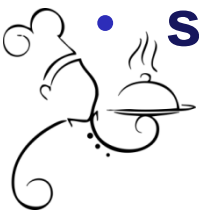


und...

- **Erhöhtes Risiko für Knochen- und Gelenksinfekte** (z.T. mit ungewöhnlichen Erregern: Salmonellen-, Listerienarthritis..)
- **Infektionen gastrointestinal, oral, urogenital, ORL...**

- **selten: Leishmaniose**

Murdaca et al. Int J Immunopath Pharmacol 2009;22:557-565
Listing et al. Arthr Rheumatism 2005;52:3403-3412
Dixon et al. Arthr Rheumatism 2006;54:2368-2376



Cave!

- **der Infektverlauf kann fulminant sein**
 - **Klinik und Laborzeichen können „verschleiert“ sein**
 - **im allgemeinen verlässlich (ausser bei IL6-Blocker (Tocilizumab)!) **CRP-Anstieg****
- sofort Infekt ausschliessen!**

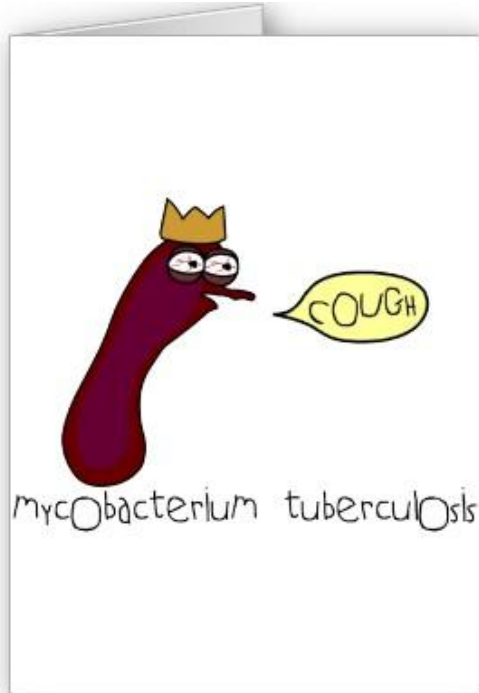


Kroesen et al. Rheumatol 2003;42:617-621

15. St. Galler Infekttag 2010



Besonderes „Sorgenkind“: Tbc

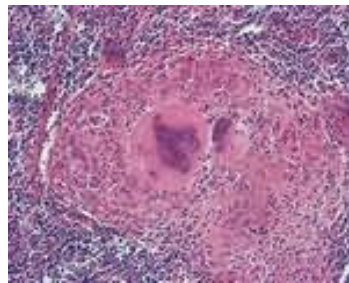


Mykobakterieninfekte unter Biologicals

- unter TNF-Antikörpern (Infliximab, Adalimumab..)
Risiko für Tbc erhöht **Faktor 2- 4**
- Risiko auch Jahre nach Stop
- whs. häufiger disseminierte Tbc
- extrapulmonale Tbc vermehrt
- whs. mehr Nicht-Tbc- Mykobakterien
- leicht erhöhtes Risiko für alle anderen Biologicals?



miliare Tbc



LK-Tbc

Welche Abklärungen bez. Tbc würden Sie vor TNF α -Hemmung durchführen?

Anamnese plus:

- 1. Mantoux**
- 2. IGRA (T-Spot TB oder QuantiFERON-TB)**
- 3. Mantoux plus Thoraxröntgenbild**
- 4. IGRA plus Thoraxröntgenbild**



Mantoux unter Anti-TNF- Therapie nicht verlässlich!



Cave: Mantoux kann trotz
latenter/aktiver Tbc negativ
ausfallen!

Interferon- γ release assays (IGRA)

T-SPOT[®].TB



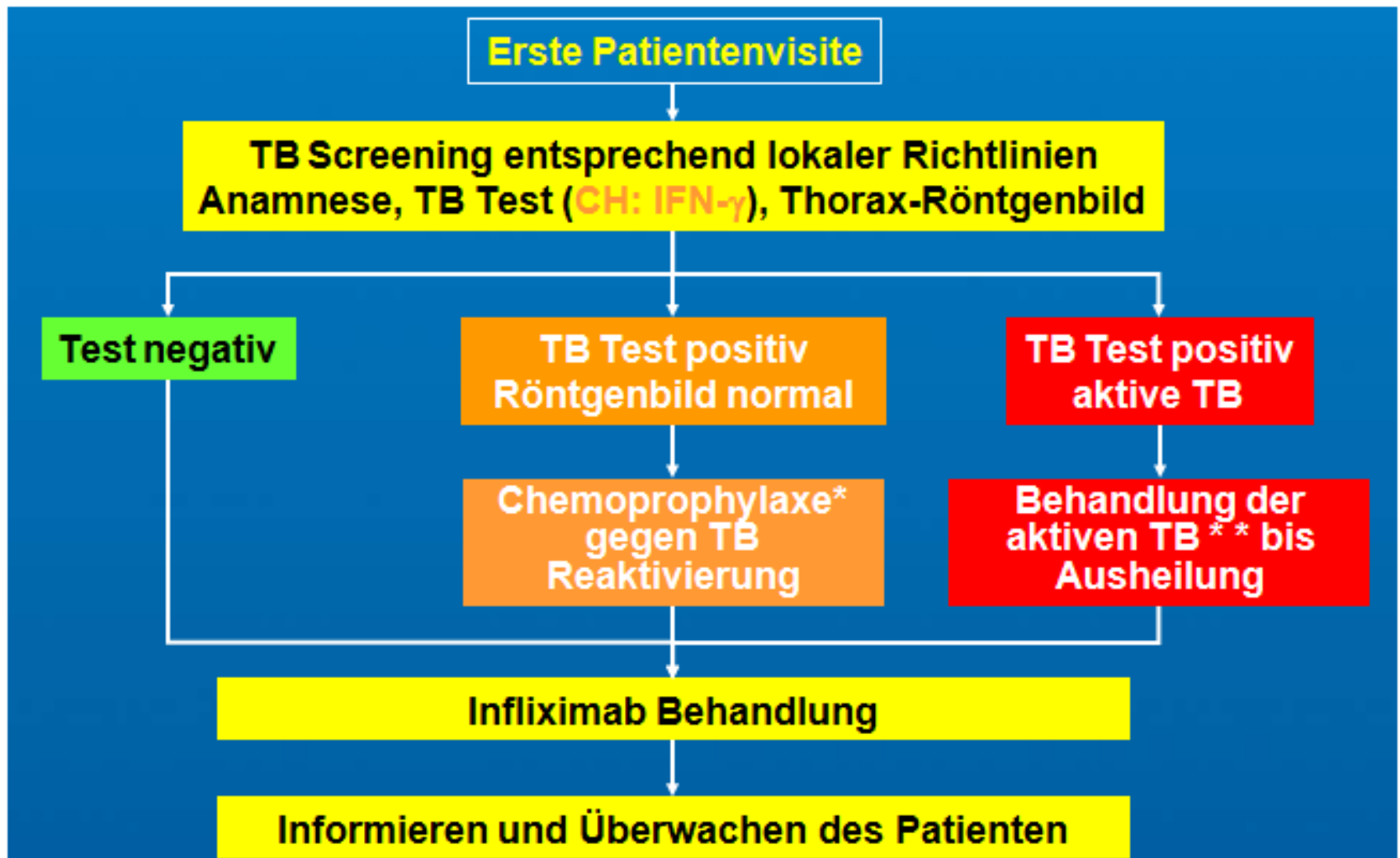
QuantiFERON[®]-TB (GOLD)



Bei Quantiferon: Blut-
röhrchen gut schütteln;
nicht in den Kühlschrank



- Hoch sensitiv/ spezifisch
- Keine wesentliche Unterschiede zwischen den Produkten
- Keine Beeinflussung durch BCG-
Impfung



*Üblicherweise mit INH 300 mg mind. 1 Monat vor Start Biological; über 9 Monate; Schutz ca. 80%

** 2 Monate 4-fach-Kombination; Resistenztestung; ggf. 4 Monate 2-fach-Kombi

**Unter Biologicals würde ich meinen
Patienten empfehlen:
(Welche Aussage ist falsch ?)**

- 1. jährliche Influenzaimpfung**
- 2. Pneumovaximpfung**
- 3. Hepatitis B- Impfung, falls kein Schutz**
- 4. Masern- und Varizellenimpfung, falls kein Schutz**



Impfungen unter TNF-Hemmern

Empfohlen:

- **Influenza**
- **Pneumokokken** (cave: ↓Ansprechen unter Mtx)
- **Hepatitis B**

Antikörperprod. gut (auch unter Prednison!), aber evtl. Boosterung!

→ Keine Lebendimpfstoffe

(Polio oral, Typhoral, Varizellen, Masern, Gelbfieber, BCG)

Kavanaugh A. Curr Op Rheum 2009,21:397-403; GlückT. Rheumat 2006;45:9-10



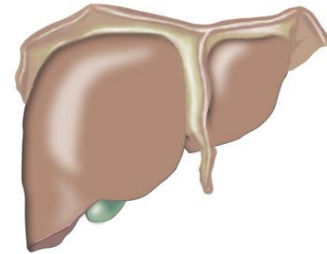
TNF-Blocker-Gabe bei HIV, HepB, HepC



HIV: Einzelfälle (8 Pat) mit problemlosem Einsatz unter erfolgreicher cART

virale Hepatitiden: Empfehlung:

keine Gabe bei Zirrhose Child B/C



- **Hepatitis B:**

Chronisch: evtl. Einsatz unter HepB-Therapie

Carrier state: HepB-Reaktivierung möglich

- **Hepatitis C:**

keine Beeinflussung durch Biologicals

Wahrscheinlich stellen Sie in der Praxis nie oder höchst selten Patienten neu ein mit Biologicals.

Eher haben Sie die Situation, dass Patienten, die Sie (haus-)ärztlich betreuen, **auswärtig** auf Biologicals eingestellt wurden.

In einem solchen Fall **kommen Patienten mit einem solchen (oder ähnlichen) Formular zu Ihnen:**



Departement Innere Medizin
Rheumatologie/Rehabilitation

Prof. Dr. Johannes von Kempis
Fachbereichsleiter
Dr. Petra Otto, Oberärztin mbF, Stv. Leiter

Tel. 071 494 11 34
Fax. 071 494 63 11
e-mail: johannes.vonkempis@kssg.ch

Spitalregion
St.Gallen Rorschach



CH-9007 St.Gallen
Telefon 071 494
www.spitalregion.ch

Informationen zur Behandlung mit TNF- α -Blockern

Bitte vor Therapiebeginn beachten:

Röntgen-Thorax und Mantoux-Test: Bei positiver Hautreaktion oder radiologischen postspezifischen Veränderungen: INH-Prophylaxe (300 mg/die) und Vitamin B6 für 9 Monate (mind. 1 Monat vor der Therapie beginnen).

Kontraindikationen:

Schwangerschaft, aktive Tbc, schwere Infektionen, Herzinsuffizienz NYHA III-IV, Multiple Sklerose

(Fortsetzung)

Mögliche unerwünschte Wirkungen:

1. Allergische Reaktionen
2. Hautreaktionen an der Einstichstelle (Humira, Enbrel)
3. Infektionen
4. Flush
5. selten Blutbildveränderungen (Zytopenien)
6. Exazerbation von demyelinisierenden Erkrankungen
7. Kopfschmerzen, Schwindel
8. Lupus-ähnliche Syndrome
9. Verschlechterung einer Herzinsuffizienz
10. Übelkeit, Diarrhoe, Abdominalschmerz
11. Leberfunktionsstörungen
12. Exanthem

(Fortsetzung)

Wichtig: Kontrollen initial besonders intensiv, da (Infekt-)Komplikationen in dieser Zeit noch häufiger als im Verlauf

Erforderliche Kontrolluntersuchungen (je nach Komedikation):

1.-4. Woche: 14 tägig: **BB inkl. DD-Blutbild**, Kreatinin, GPT, AP, Gamma-GT

ab der 5. Woche: alle 3-4 Wochen

(Fortsetzung)

Bei Fragen bitte jederzeit telefonische Rücksprache. Vielen Dank.

Dies sollte den Patienten wieder und wieder vermittelt werden:
frühzeitig melden bei Problemen jeder Art!
Wie vorbeschrieben: die Klinik kann „verschleiert“ sein, fulminante Verläufe können auftreten!



Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!

My immune system
attacks itself.
What does yours do?