

# Infekčné komplikácie biologickej liečby — kazuistika

Hudáčková D.<sup>1</sup>, Urbančíková I.<sup>1</sup>, Koľvek G.<sup>2</sup>, Sádová E.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Detské infekčné oddelenie, DFN Košice

<sup>2</sup> Klinika detí a dorastu LF UPJŠ a DFN Košice

# „Biologická liečba“

- cieleňé liečebné stratégie zasahujúce konkrétňy patomechanizmus tej ktorej choroby (liečba cytokínmi alebo molekulami blokujúcimi účinky konkrétňých cytokínov, ich receptorov a pod.)

## „targeted therapy, t. j. cieleňá liečba“

- vysoko účinné látky biologickej povahy, podobné s látkami produkovanými v organizme, ich funkčnými agonistami alebo antagonistami (či blokátormi)
- vysoko špecifický biologický účinky – pôsobia na molekulovo presne definovaný cieľ: molekula, väzobné miesto (receptor) v príslušnej efektorovej alebo regulačnej bunke, produkt mutovaného génu
- zvýšená účinnosť, bezpečnosť liečby
- ovplyvnenie kvality a/alebo kvantity príslušnej biologickej reakcie -

## modifikátori biologickej odpovede (Biological Response Modifiers – BRMs)

# Biologická liečba

- autoimunitné, onkologické, reumatologické, neurologické ochorenia (idiopatická artritída, psoriatická artritída, chronické črevné ochorenia, graft-versus-host,...)
- cieľ - cytokíny: tumor necrosis factor(TNF) $\alpha$ ; interleukíny (IL) 6, 12, 23;  
- receptory pre IL-1 $\alpha$  (IL-1A), IL-1 $\beta$  (IL-1B), ...

# Biologická liečba

## **TNF- $\alpha$ blokátory**

- monoklonálne anti TNF protilátky (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab)
- solubilné TNF receptory (etanercept)

## **Non-TNF- $\alpha$ blokátory**

### Monoklonálne protilátky

tocilizumab, ustekinumab, canakinumab – ľudská MP proti IL 6

natalizumab – rekombinantná ľudská MP proti  $\alpha$ -4-integrínu

rituximab – chimérická MP proti CD20 proteínu

belimumab – ľudská IgG1- $\lambda$  MP proti solubilnému ľudskému proteínu stimulátora B Ly

### Rekombinantní antagonisti IL1

anakinra – rekombinantný antagonista IL-1 receptor (IL-1R)

### Proteíny fúzie

abatacept, rilonacept

tofacitinib

| Target antigens |  | Brand name (trade name)                      | Structure  |  |
|-----------------|--|--|--|--|
| Soluble         | Complement component C5<br>TNF- $\alpha$                         | Eculizumab/5G1.1 (Soliris)                   | Humanized glycosylated hybrid IgG <sub>2</sub> -IgG <sub>4</sub> $\kappa$                        |  |
|                 |  | Infliximab/chimeric A2 (cA2) (Remicade)      | Chimeric IgG <sub>1</sub> $\kappa$   |  |
|                 |  | Adalimumab/D2E7 (Humira; Trudexa)            | Fully human scFv IgG <sub>1</sub> $\kappa$   |  |
|                 |  | Certolizumab pegol/CDP870 (Cimzia)           | Pegylated Fab' fragment of humanized IgG <sub>1</sub>  |  |
|                 |  | Afelimomab                                   | F(ab') <sub>2</sub> fragment of a murine mAb   |  |
|                 |  | Golimumab/CNTO148 (Simponi)                  | Human IgG <sub>1</sub> $\kappa$  |  |
|                 |  | Nerelimomab/CDP571                           | Murine   |  |
|                 |  | IgE  | Omalizumab (Xolair)  | Humanized IgG <sub>1</sub> $\kappa$  |
|                 |  |  | Fontolizumab   | Humanized IgG <sub>1</sub>   |
|                 |  |  | Fresolimumab/GC-1008   | Human IgG <sub>4</sub>   |
|                 | IFN- $\gamma$  | Metelimumab/CAT-192                          | Human IgG <sub>4</sub>   |  |
|                 |  | Lerdelimumab/CAT-152                         | Human IgG <sub>4</sub>   |  |
|                 | TGF- $\beta$ <sub>1/3</sub>                                      | Canakinumab/ACZ885 (Ilaris)                  | Human IgG <sub>1</sub>   |  |
|                 |  | IL-1 $\beta$                                 | Humanized IgG <sub>1</sub>   |  |
|                 | IL-4   | Pascolizumab/SB 240683                       | Humanized IgG <sub>1</sub>   |  |
|                 |  | IL-5   | Mepolizumab/SB-240563  | Humanized IgG <sub>1</sub>   |
|                 | IL-12 and IL-23 (p40 subunit)                                    |  | Reslizumab/SCH 55700 (Cinquil)   | Human-rat IgG <sub>4</sub>   |
|                 |  | IL-17A                                       | Briakinumab/ABT-874  | Human IgG <sub>1</sub> $\kappa$  |
|                 | CCL11/eotaxin  |  | Ustekinumab/CNTO 1275 (Stelara)  | Human IgG <sub>1</sub>   |
|                 |  | CD126/IL-6R                                  | Secukinumab/AIN-457  | Human IgG <sub>1</sub> $\kappa$  |
| Membrane        | CD2  |  | Bertilimumab   | Human  |
|                 |  | Tocilizumab (Actemra)                        | Humanized IgG <sub>1</sub> $\kappa$  |  |
|                 | CD3 $\epsilon$   | Atlizumab                                    | Humanized IgG <sub>1</sub>   |  |
|                 |  | Siplizumab/MEDI-507                          | Humanized IgG <sub>1</sub> $\kappa$  |  |
|                 | CD4  | Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3)              | Mouse IgG <sub>2a</sub>  |  |
|                 |  | Otelixizumab/TRX4                            | Humanized IgG <sub>1,2</sub>   |  |
|                 | CD4  | Teplizumab/MGA031/hOKT3 $\gamma$ 1 (Ala-Ala) | Non-activating humanized IgG <sub>1</sub> altered to prevent binding to the Fc $\gamma$ receptor |  |
|                 |  | CD4  | Visilizumab (Nuvion)   | Humanized mutated IgG <sub>2</sub> characterized by lack of binding to Fc $\gamma$ receptors |
|                 | CD4  |  | Clenoliximab   | Macaque Fv/human Fc $\gamma$ <sub>4</sub> (Primatized) chimeric                              |
|                 |  | CD4  | Keliximab/IDEC CE9.1   | Macaque Fv/human Fc $\gamma$ <sub>1</sub> (Primatized) chimeric                              |
| CD5/Ly-1        | Zanolimumab/HuMax-CD4  |  | Human IgG <sub>1</sub> $\kappa$  |  |
|                 | CD11a/ $\alpha$ <sub>1</sub> $\beta$ <sub>2</sub> integrin/LFA-1 | Zolimomab aritox/H65                         | Murine IgG <sub>1</sub> ricin A-chain immunoconjugate  |  |
| CD19            |  | Efalizumab (Raptiva, formerly Xanelim)       | Humanized IgG <sub>1</sub> $\kappa$  |  |
|                 | CD19   | Odulimomab                                   | Murine IgG <sub>1</sub>  |  |
| CD19            |  | SAR-3419                                     | Humanized IgG <sub>1</sub> conjugated to the maytansine derivative DM4                           |  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| CD20 type I mAbs stabilize CD20 on lipid rafts, leading to stronger C1q binding, potent induction of CDC, and low levels of direct cell death<br>Type II mAbs do not stabilize CD20 in lipid rafts, exhibit reduced binding to C1q, induce lower levels of CDC, but induce potent direct cell death | Rituximab/chimeric 2B8 (IDEC-C2B8) (Rituxan, MabThera) (type I)<br>Ocrelizumab/PRO70769 (type I)<br>Ofatumumab/2F2/HuMax-CD20 (Arzerra) (type I)<br>Veltuzumab/IMMU-106/hA20 (type I)<br>Afutuzumab/GA101 (type II)<br><br>Tositumomab (type II)<br><br>Ibritumomab tiuxetan (MXDPTA)/IDEC Y2B8 (Zevalin)<br>Bectumomab/IMMU-LL2<br>Epratuzumab/hLL2/IMMU-102 (Lymphocyte <sup>®</sup> )<br>Inotuzumab<br><br>BL22/CAT-3888<br>Moxetumomab pasudotox/CAT-8015/HA22 | Chimeric IgG <sub>1</sub> κ<br><br>Humanized IgG <sub>1</sub><br>Humanized IgG <sub>1</sub> κ<br><br>Humanized IgG <sub>1</sub> κ<br>Humanized IgG <sub>1</sub> with glycol-engineered Fc portion<br>Murine IgG <sub>2a</sub> ; the <sup>131</sup> I conjugate (Bexxar) is used for radioimmunotherapy<br>Murine IgG <sub>1</sub> κ; the <sup>90</sup> Y conjugate is used for radioimmunotherapy<br>Murine IgG <sub>2a</sub><br>Humanized IgG <sub>1</sub><br>Humanized IgG <sub>4</sub> ; ozogamicin conjugate (CMC-544)<br>Fv fused to a truncated form of <i>Pseudomonas</i> exotoxin <sub>253-264/381-613</sub> (PE38)<br>Macaque Fv/human Fcγ <sub>1</sub> (Primatized)<br>Humanized IgG <sub>1</sub> κ<br>Chimeric murine/human IgG <sub>1</sub> κ<br>Murine IgG <sub>1</sub><br>Anti-Tac Fv fused to a truncated form of <i>Pseudomonas</i> exotoxin <sub>253-264/381-613</sub> (PE38)<br>Chimeric murine/human IgG <sub>1</sub><br>Human IgG <sub>1</sub> κ<br>Chimeric IgG <sub>1</sub> κ; brentuximab vedotin (Adcetris) is chemically conjugated to monomethylauristatin E<br>Humanized IgG <sub>4</sub> . The ozogamicin conjugate (Mylotarg) was the first drug-mAb conjugate, approved by FDA in 2000, but Pfizer announced a voluntary withdrawal in the USA on June 2010 because of severe veno-occlusive disease<br>Humanized IgG <sub>1</sub><br>Humanized IgG <sub>1</sub><br>Humanized IgG <sub>4</sub> κ<br>Humanized IgG <sub>1</sub> |
| CD22  | Lumiliximab/IDEC-152<br>Daclizumab (Zenapax)<br>Basiliximab (Simulect)<br>Inolimomab/BT563<br>LMB-2  |  |
| CD23<br>CD25/IL-2 receptor  |  |  |
| CD30/Ki-1 Ag  | SGN30<br>MDX-060<br>Brentuximab/cAC10/SGN-35   |  |
| CD33  | Gemtuzumab   |  |
| CD40<br>CD49d/α <sub>4</sub> integrin<br>(both α <sub>4</sub> β <sub>1</sub> and α <sub>4</sub> β <sub>7</sub> )/VLA-4  | Lintuzumab/HuM195 (Zamyl)<br>Dacetuzumab/SGN-40<br>Natalizumab (Tysabri, Antegren)<br>Vedolizumab/MNL-0002   |  |

# Infekčné komplikácie biologickej liečby

- zvýšené riziko infekčných komplikácií
- rôzne látky, dávkovanie, fáza ochorenia, iná liečba
- vírusové, gastrointestinálne, kožné infekcie

*Davies, H. Dele, and Committee on Infectious Diseases. Pediatrics, 2016*

*Christensen R, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2011*

*Singh, Jasvinder A., et al. The Lancet, 2015*

*Koo, S. et al Infectious disease clinics of North America, 2010*

# Infekčné komplikácie biologickej liečby

- zvýšené riziko infekcie alebo reaktivácie
  - mykobakteriálne infekcie (*Mycobacterium tuberculosis*, nontbc mykobaktérie)
  - vírusové infekcie (HSV, VZV, EBV, hepatitída B)
  - mykotické infekcie (histoplamóza, kokcidioidomykóza)
  - oportúnne infekcie



## TBC (*Mycobacterium tuberculosis*)

- riziko reaktivácie (aj pri základnom ochorení, bez liečby)
- TNF- $\alpha$  inhibítory
- všetci pacienti pred liečbou – testy na latentnú infekciu:  
TST a/alebo INF- $\gamma$  assay (IGRA)  
(IGRA: QuantiFERON, T-SPOT)
- každoročné rutinné testovanie – nie je odporúčané (symptómy, rizikové faktory)
- susp./aktívna TBC – prerušenie biologickej liečby do vylúčenia/vyliečenia TBC

## Atypické mykobakteriózy

- 2x častejšie u dospelých
- pľúcne postihnutie – 56%, extrapulmonálne 44%
- *Mycobacterium avium*
- nie je skriningový test
- dif. dg. pri febrilitách, lymfadenitídach

## Herpetické infekcie (HSV, VZV, EBV)

- rutinné testovanie VZV sa neodporúča
- očkovanie neimúnnych
- pacienti so susp. infekciou VZV, HSV – prerušenie biologickej liečby, nasadenie antivírusovej liečby

### *EBV*

- základné sérológie na začiatku dg. , pri symptómoch

## Hepatitída B

- rituximab
- skríning HBsAg, antiHBc (total, IgM), AST, ALT
- očkovanie neimúnnych
- pacienti s rizikom reaktivácie (chronické ochorenie, vyliečení) pravidelné testovanie á 1–3 mesiace, monitorovanie ALT, markerov hepatitídy, HBV DNA (až 6 mesiacov po ukončení biologickej liečby)

## Ostatné infekcie:

Mykotické infekcie: *Aspergillus*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*,  
*Sporothrix*, *Candida*

Protozoálne: *Pneumocystis* (rutuximab)

Bakteriálne: *Listeria* (infliximab), *Legionella*

# Pred biologickou liečbou

- zhodnotenie infekčných rizík:
  - anamnéza (expozícia, miesto pobytu, cestovanie, očkovanie)
  - základný skríning
  
- očkovanie pred začiatkom biologickej liečby
  - 2 týždne – inaktivované a subjednotkové vakcíny
  - 4 týždne – živé vakcíny
  - počas liečby – neživé, subjednotkové (chrípka)
  
- imunizácia kontaktov v spoločnej domácnosti

**TABLE 1** Summary of Suggested Screening/Immunizations Before and After BRM Therapy

---

Suggested screening/immunizations before BRM started

Thorough history

- Document previous vaccines, antibody testing when indicated (routine antibody testing not recommended for varicella)
- Query about possible exposure and epidemiologic risk factors for histoplasmosis and coccidioidomycosis
- Query about history of recurrent HSV
- Consider serologic testing for EBV
- Screen for past hepatitis B and determine need for vaccine (Table 3)

Routine immunizations

- Follow current AAP, Centers for Disease Control and Prevention, and American Academy of Family Physicians guidelines<sup>16,17</sup>
- Give recommended vaccines, inactivated, or subunit vaccines 2 weeks before initiation of BRM
- Consider safety of giving live vaccine; if appropriate, give 4 weeks before initiating BRM<sup>18</sup>

TB

- Test for latent TB and manage based on result (see ref 19 for algorithm)

Suggested screening/immunizations after BRM started

Routine immunizations

- May still receive routine inactivated, polysaccharide, recombinant, or subunit vaccine<sup>a</sup>
- Give annual inactivated influenza vaccine<sup>18</sup>
- Avoid live vaccines, unless under special circumstances with help of infectious diseases specialist<sup>18</sup>

Immunizing immunocompetent household contacts (before or during treatment)?

- Follow AAP guidelines for immunizing household contacts of immunocompromised patients<sup>18</sup>

Risk of listeriosis

- Avoid unpasteurized milk and milk products, uncooked meats<sup>20</sup>

Febrile or serious respiratory illness during BRM therapy

- Consider stopping BRM and actively search for infections including bacterial, mycobacterial, and opportunistic infections

Suggested screening/immunizations after BRM stopped

Routine immunizations

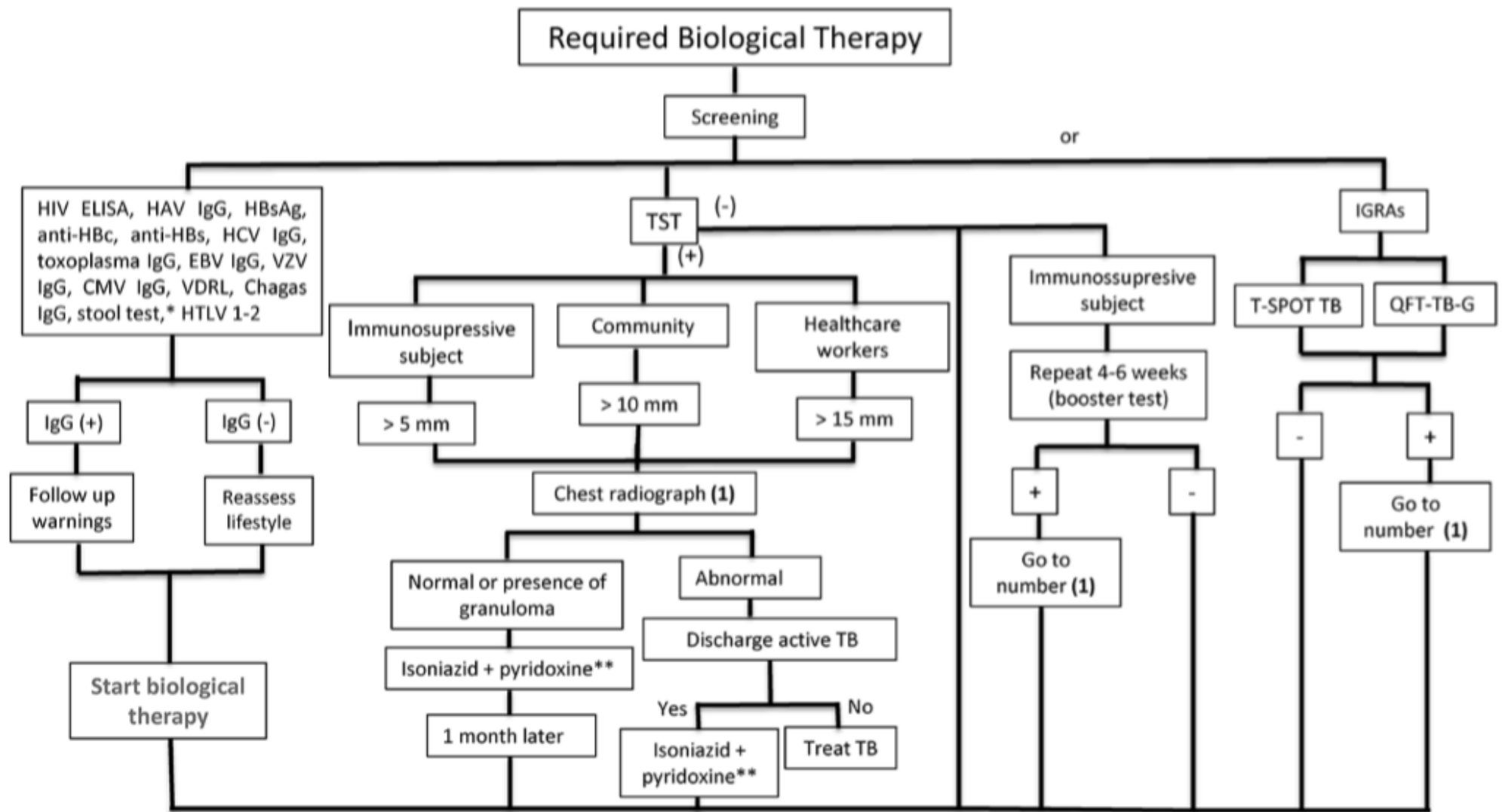
- May still receive routine inactivated, polysaccharide, recombinant, or subunit vaccine<sup>a</sup>
- Timing of giving live vaccines after stoppage of BRM ± other immunosuppressive agents?
- Consult infectious diseases specialist

---

These are suggestions only. Each situation should be guided by clinical scenario, and the help of an infectious diseases consultant may be sought.

<sup>a</sup> If receiving rituximab, may not respond.

**Figure 1.** Infection diseases assessment algorithm for patient requiring biological therapy.



Anti-HBc: hepatitis B core antibody; anti-HBs: hepatitis B surface antibody; CMV: cytomegalovirus; EBV: Epstein-Barr virus; ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay; HAV: hepatitis A virus; HBsAg: hepatitis B surface antigen; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; HTLV1-2: human T-lymphotropic virus; IgG: immunoglobulin G; IGRA: interferon gamma release assay; TST: tuberculin skin test; VDRL: venereal disease research laboratory; VZV: varicella zoster virus. \*HTLV-1 and 2 serology test are only recommended for countries with high prevalence of the infection. \*\*Isoniazid and pyridoxine doses according to international recommendation for latent TB.

# Kazuistika

- r. 2016                      15-ročné dievča

Centrum na očkovanie detí s komplikáciami po očkovaní a kontraindikáciami očkovania

**OA:** Dieťa z 2.fyziologickej gravidity, pôrod v termíne, PH 3650 g/ 52cm, popôrodná adaptácia primeraná Operácie: apendektómia v r.2005  
Od 9 rokov dg. Atypický hemolyticko-uremický syndróm  
(homozygotná mutácia complement factor H-related protein 1)

## Hospitalizácie:

XII/2009 Hemolyticko – uremický syndróm (HUS)

I/2010 1. relaps

VII/2010 2. relaps, homozygotná delécia CFHR1, pozitívne protilátky proti faktoru H

X/2010 3. relaps

XI/2011 4. relaps

- opakované plazmaferézy, transfúzie ery masy, ČZP, Trc, hemodialýzy

- máj 2012 - biologická liečba eculizumab

Ekulizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG2/4κ vyprodukovaná v bunkovej línii NS0 rekombinantnou DNA technológiou

- eculizumab - monoklonálna protilátka, ktorá sa viaže na C5 zložku komplementu a inhibuje vznik terminálneho membrány atakujúceho komplexu komplementu



### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ekulizumab, myšacie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Liečba Solirisom sa nesmie začať u pacientov (pozri časť 4.4):

- s nevyliečenou infekciou spôsobenou *Neisseria meningitidis*
- ktorí neboli v súčasnosti zaočkovaní proti *Neisseria meningitidis*, pokiaľ nedostali profylaktickú liečbu príslušnými antibiotikami po dobu 2 týždňov po očkovaní.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Neočakáva sa, že Soliris ovplyvní aplastický komponent anémie u pacientov s PNH.

#### Meningokoková infekcia

Použitie Solirisu v dôsledku mechanizmu jeho účinku zvyšuje náchylnosť pacienta na meningokokovú infekciu (*Neisseria meningitidis*). Môže sa vyskytnúť meningokokové ochorenie zapríčinené ktoroukoľvek séro skupinou. Na zníženie rizika infekcie musia byť všetci pacienti zaočkovaní proti meningokokovej infekcii najmenej 2 týždne pred používaním Solirisu, pokiaľ riziko oneskorenia liečby Solirisom neprevažuje nad rizikami rozvoja meningokokovej infekcie. Pacienti, ktorí sa začnú liečiť Solirisom v čase kratšom ako 2 týždne po meningokokovej vakcinácii, musia byť liečení príslušnými profylaktickými antibiotikami počas 2 týždňov po očkovaní. V prevencii bežných patogénnych meningokokových sérotypov sa odporúčaú vakcínv proti séro skupinám A, C, Y, W 135 a B, ak sú dostupné. Pacienti musia byť očkovaní alebo preočkovaní podľa súčasných národných smerníc pre očkovanie.

# Kazuistika

- r. 2016 15-ročné dievča

Centrum na očkovanie detí s komplikáciami po očkovaní a kontraindikáciami očkovania

Odporúčanie:

- očkovanie proti meningokokom, a to podanie konjugovanej meningokokovej štvorvalentnej vakcíny (A,C,Y,W-135) a vakcíny proti meningokokom séroskupiny B

Nedostupnosť vakcíny proti meningokokom skupiny B na Slovensku, úhrada vakcíny nebola schválená zdravotnou poisťovňou a očkovanie nebolo realizované

# Kazuistika

- júl 2017 17- ročná pacientka

## Terajšie ochorenie:

- príjem rajónna nemocnica 23,09 hod. : hyperpyrexie, bolesť hrdla
- 3,00 hod. bolesti brucha, vracanie, hematómy, bez príznakov meningeálneho dráždenia
- urea 7,8 .. 9,2 mmol/l kreatinín 127..185 umol/l CRP 37,7mg/l
- PT 45,3% INR 1,6 KO: Trc 73 x10<sup>na9</sup>/l

## - príjem KDD DFN:

TK 85/62 TT 36,7 PF 110/min sat O<sub>2</sub> 99% GCS 15

- sufúzie 0,3 – 3 cm po celom tele
- CRP 100 mg/l PCT viac ako 100 ug/l
- PT 35,3% INR 1,95 D-dim >20 mg/l
- Trc 62 x10<sup>na9</sup>/l, urea 11 mmol/l

## - preklad KPAIM



relaps základného ochorenia x meningokoková sepsa

# Kazuistika

Vyšetrenia:

Hb 63 g/l Urea 35,1 mmol/l Kreatinín 707 umol/l

Liečba:

Obehová instabilita, známky kardiálneho zlyhávania: noradrenalín, dobutamín

ATB: cefotaxim, ciprofloxacín

DIC: LMWH, opakovane ČMP

Bronchopneumónia: meronem, flukonazol, vankomycín

Anúria, renálne zlyhanie - opakované hemodialýzy, plazmaferéza

Liečba hypertenzie

Renálne zlyhanie, nutnosť hemodialýzy, známky flare základného ochorenia –

9. deň hospitalizácie – eculizumab

# Kazuistika

Diagnózy: Sepsa, bližšie neurčená

Septický šok

Akútne renálne zlyhanie

DIC

Atypický hemolyticko-uremický syndróm v anam.

Homozyg.mutácia CFHR-1, pozitívne autoprotiátky proti faktoru H

Artérová hypertenzia

Trikuspidálna insuficiencia I.- II.stupňa

Mitrálna insuficiencia II. stupňa

***Neisseria meningitidis* sk. B (PCR)**

Dg.: Meningokoková sepsa

# Záver

- všetci pacienti s novodiagnostikovaným autoimunitným ochorením
  - budúci kandidáti na biologickú liečbu
- skríning na potenciálne oportúnne infekcie v čase dg. a pred začiatkom podávania imunosupresív
  - nedostupnosť niektorých vakcín pre rizikové skupiny -  
život ohrozujúca infekcia !