

INFECCIONS EN ELS PACIENTS TRACTATS AMB TERÀPIES BIOLÒGIQUES



Dr. X. Martínez Lacasa

Hospital Universitari Mútua de Terrassa



Infeccions en els pacients tractats amb teràpies biològiques

- 1. Què entenem per teràpies biològiques?**
- 2. Epidemiologia i factors de risc de les infeccions associades a aquests fàrmacs.**
- 3. Són totes les teràpies biològiques iguals?**
- 4. Estratègies per la prevenció de la infecció.**

Infeccions en els pacients tractats amb teràpies biològiques

1. **Què entenem per teràpies biològiques?**
2. **Epidemiologia i factors de risc de les infeccions associades a aquests fàrmacs.**
3. **Són totes les teràpies biològiques iguals?**
4. **Estratègies per la prevenció de la infecció.**

Teràpies biològiques

- ✓ Fabricació de substàncies produïdes per microorganismes.
- ✓ Sobretot proteïnes.
- ✓ Disenyats per obstacularitzar el procés inflamatori.

FÀRMACS INHIBIDORS DEL TNF

FÀRMACS INHIBIDORS DEL CD-52

TRACTAMENT

TerÀPIES BIOLÒGIQUES:

- Anti-TNF α :

 - Infliximab (Remicade®).

 - Etanercept (Enbrel®).

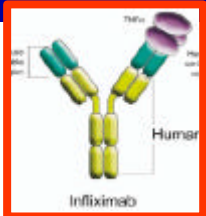
 - Adalimumab (Humira®).

- Antagonista del receptor de IL-1:

 - Anakinra (Kineret®).

- Anti-CD20:

 - Rituximab (Mab thera, Rituxan®).

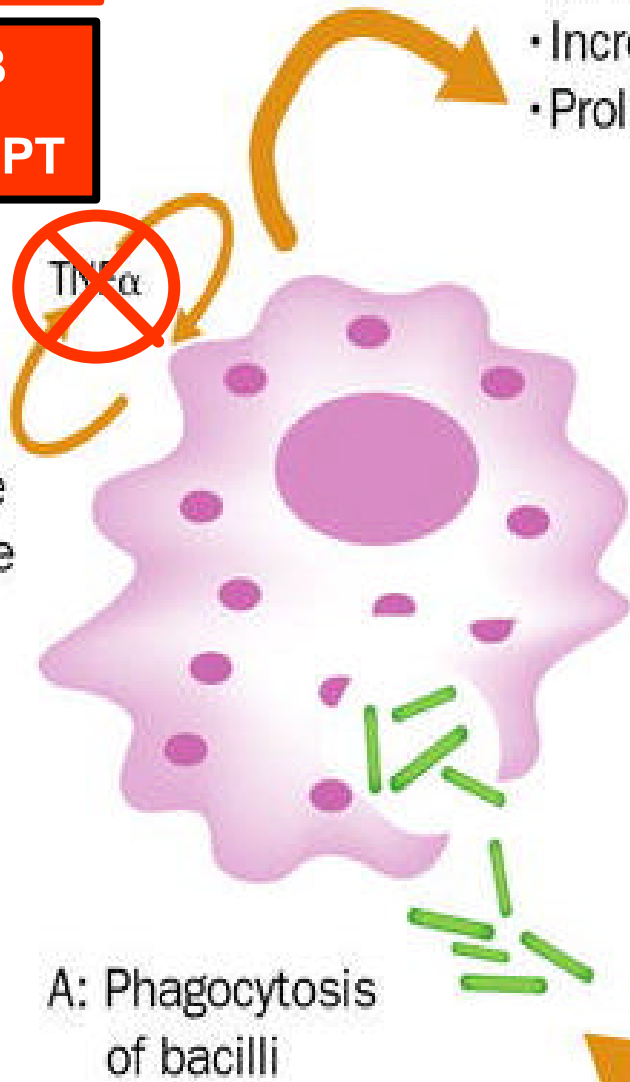


**INFLIXIMAB
ETANERCEPT**

**INFLIXIMAB
ETANERCEPT**

- C: Cytokine and chemokine release
- Attraction and activation of CD4 and CD8 lymphocytes, γ/δ lymphocytes
- Increased T-cell adhesion and presentation
- Proliferation and recruitment of T and B cells

INFLIXIMAB



Alveolar macrophage

INFLIXIMAB

B: TNF α release and autocrine stimulation

- D: Activated T cells release interferon γ , further activating macrophages
- Increased antigen presentation
- Intracellular killing of bacilli
- Macrophage apoptosis, granuloma formation

INFLIXIMAB

A: Phagocytosis of bacilli

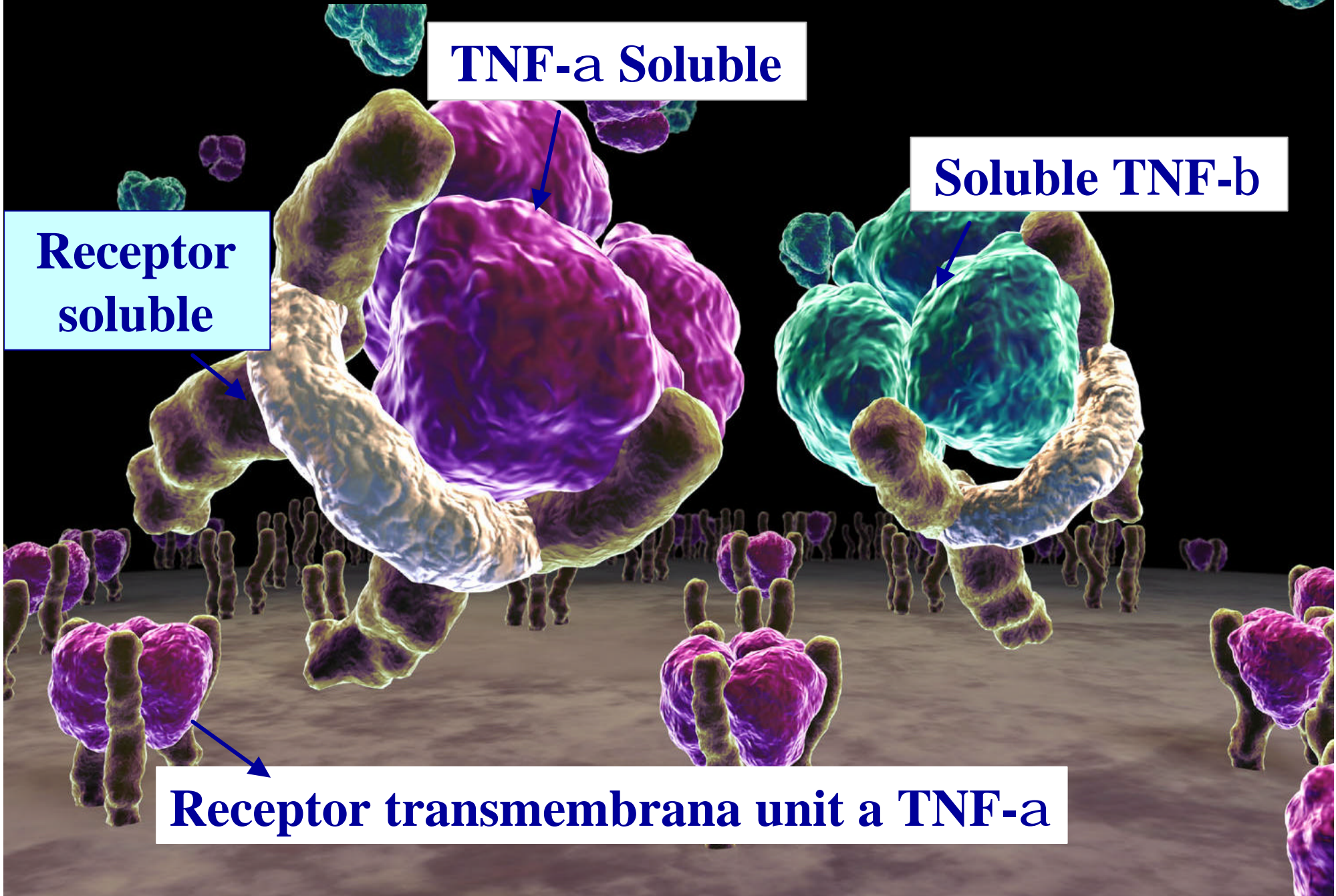
TERÀPIES BIOLÒGIQUES

TNF-a Soluble

Soluble TNF-b

Receptor soluble

Receptor transmembrana unit a TNF-a



De qué parlem... ?

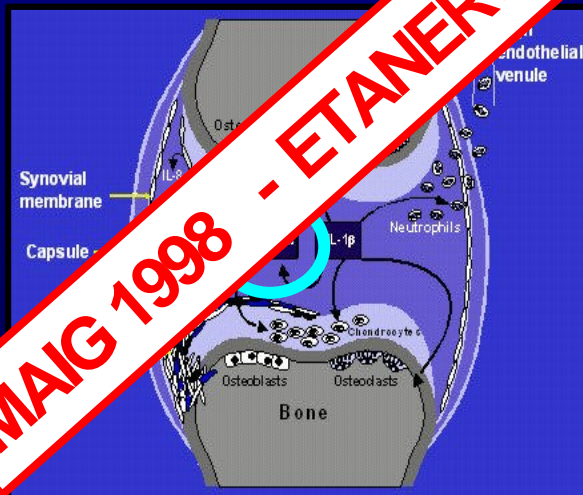
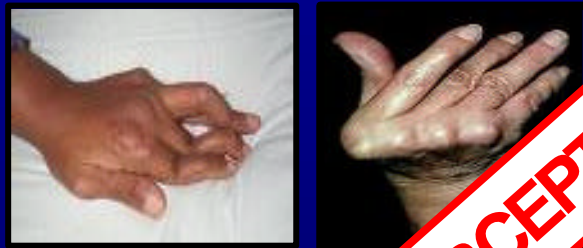
Anti-TNFa:

- Infliximab (Remicade®).
- Adalimumab (Humira®).
- Etanercept (Enbrel®).



Malalties inflammatòries associades a un augment del TNF

ARTRITIS REUMATOIDE

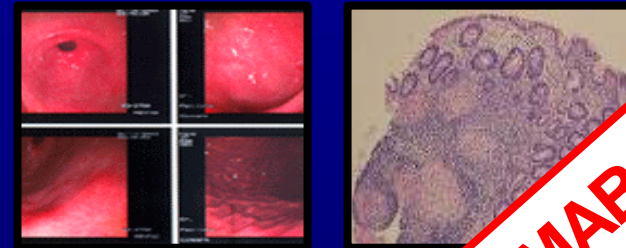


MAIG 1998 - ETANERCEPT

Shingu M *Clin Exp Immunol* 1993
 Redlich K *J Clin Invest* 2002
 Neidel J *Inflamm Res* 1995

MALALTIA DE CROHN

ARTRITIS REUMATOIDE



AGOST 1998 - INFlixIMAB

McDonald TT *Clin Exp Immunol* 1990
 Murch SH *GUT* 1993
 Targan SR *N Engl J Med* 1997

¿Quan s'han de fer servir?. AR

Quan persisteix l'activitat de la malaltia.

- Inflamació articular,
- Dolor de ritme inflamatori,
- Elevació de VSG i/o PCR,
- Índices d'activitat (BASFI, BASDAI, ..)

Tot i l'ús d'un tractament adequat.

- AINE (Indometacina, Fenilbutazona y Diclofenaco), a dosi plenes al menys 3 mesos.
- Inductors de remisió (Sulfasalazina o Metotrexato) havent arribat a dosi màximes, durant 3 ó 4 mesos.

INFLIXIMAB

Anticòs quimèric (75% humà, 25% de ratolí) en front al TNF α .

Dosi: (3)-5 mg/kg i.v. (0, 2, 6 setmanes y cada 6-8 setmanes posteriorment).

¿Associat a un immunosupresor (Metrotexate)?

Indicacions: AR, Crohn, EA, APso.

Mecanisme d' Action de l' infliximab

- Cada molècula es capaç d'unir-se amb dues molècules de TNF-alpha
- Formen un complexe relativament estable.
- S'uneix al TNF formant un complexe soluble.
- Inactiva el TNF mitjançant l'unio.
- No s'uneix al TNF-beta (linfotoxina alfa).

ETANERCEPT

Análeg del receptor-2 (soluble) del TNF α .

Dosi: 25 mg s.c./2 v/setm (50 mg./setmana).

Forma juvenil (4 a 18a.)? 0´4 mg/kg.

Indicacions: AR, A.Pso, EA, AIJ.

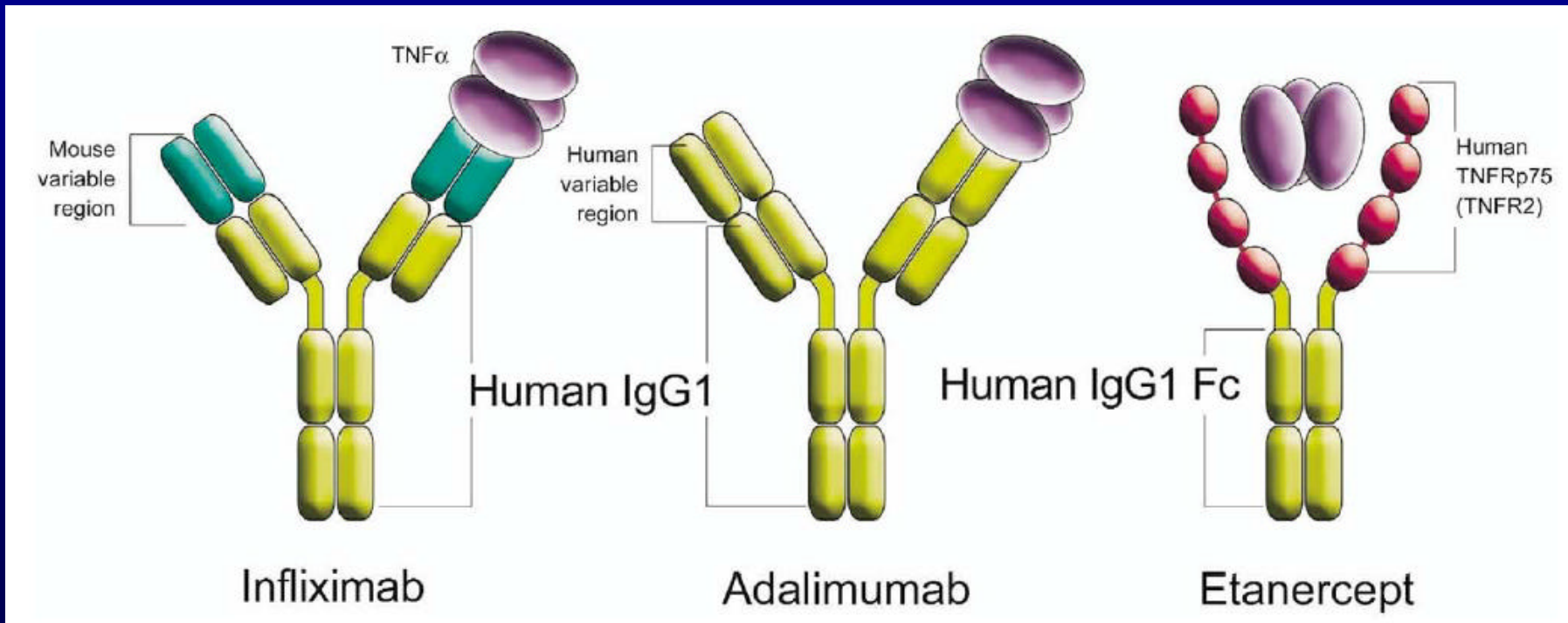
ADALIMUMAB

Anticòs humà contra TNF α .

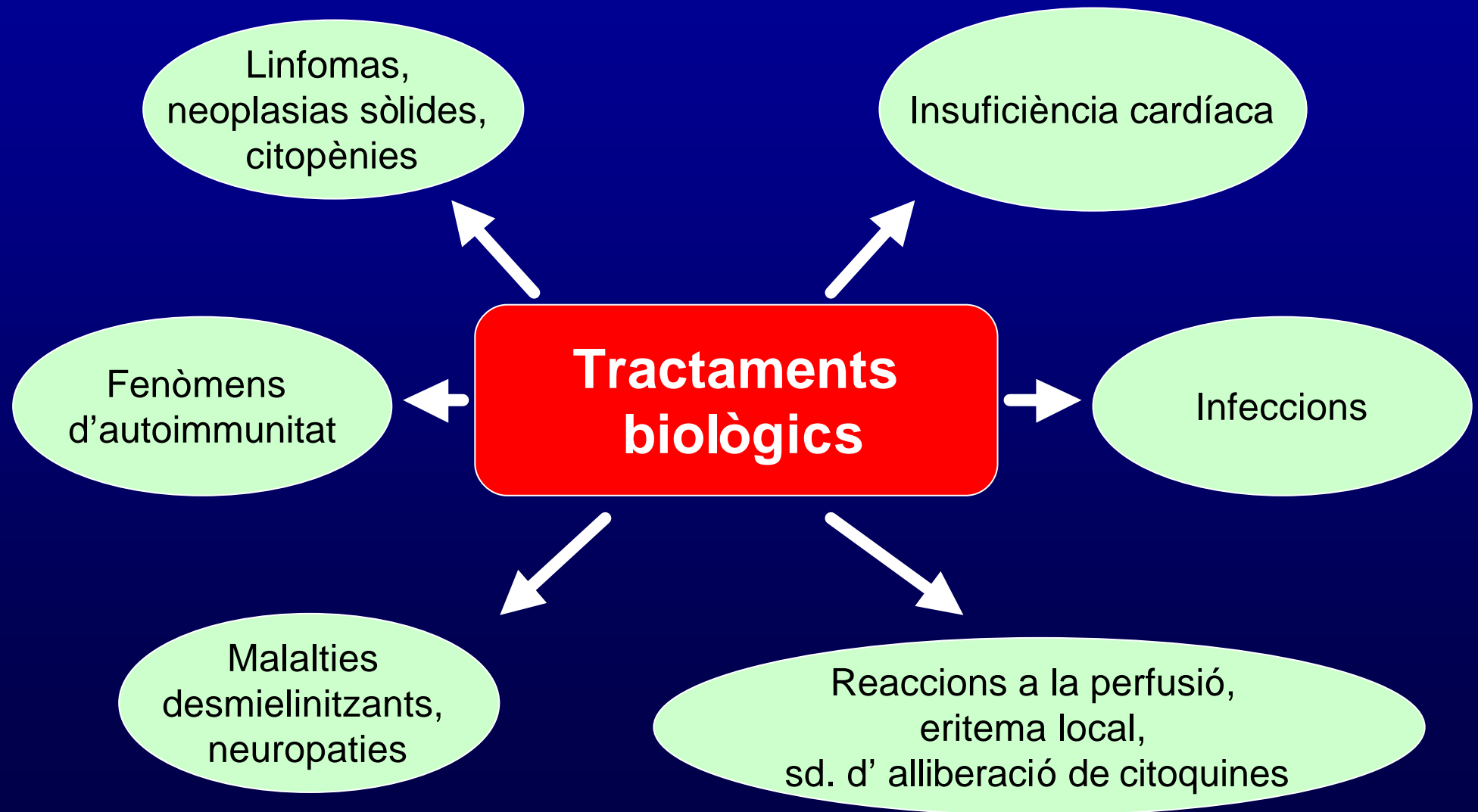
Dosi: 40 mg s.c./2 setmanes (o semanal)

Indicaciones: AR.

Tractaments anti-TNF

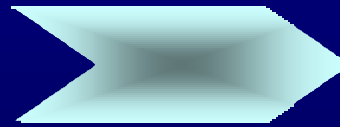


Complicacions dels tractaments anti-TNF



Infeccions associades a Anti-TNF

- Infeccions de tracte respiratori superior
- Infeccions de tracte respiratori inferior
- Infeccions de teixits tous
- Infeccions del tracte urinari
- Sèpsia



**INFECCIONS
OPORTUNISTES**

Infeccions en els pacients tractats amb teràpies biològiques

1. Què entenem per teràpies biològiques?
2. Epidemiologia i factors de risc de les infeccions associades a aquests fàrmacs.
3. Són totes les teràpies biològiques iguals?
4. Estratègies per la prevenció de la infecció.

Tuberculosi associada a l'ús de teràpies biològiques

TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFLIXIMAB, A TUMOR NECROSIS FACTOR α -NEUTRALIZING AGENT

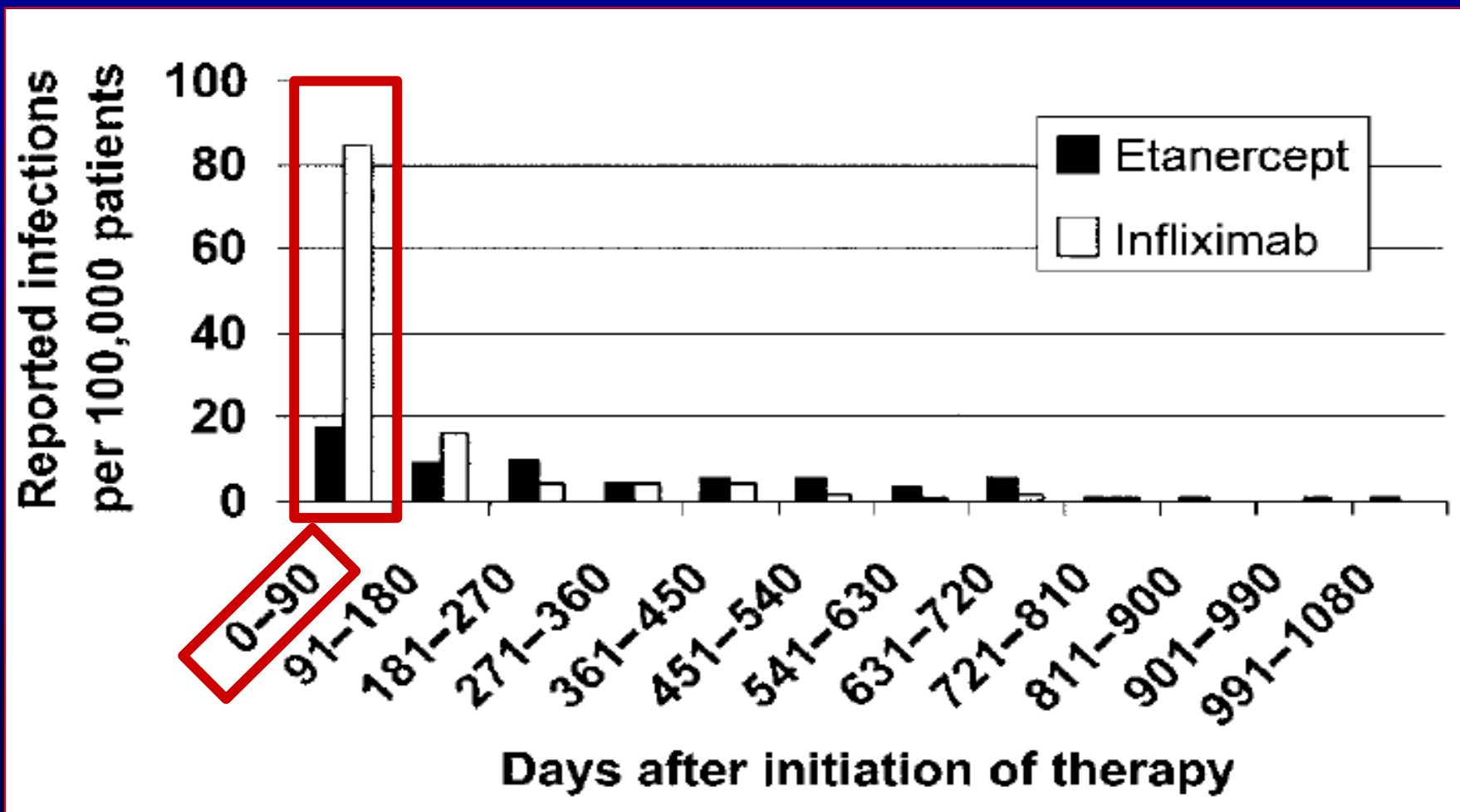
JOSEPH KEANE, M.D., SHARON GERSHON, PHARM.D., ROBERT P. WISE, M.D., M.P.H., ELIZABETH MIRABILE-LEVENS, M.D., JOHN KASZNICA, M.D., WILLIAM D. SCHWIETERMAN, M.D., JEFFREY N. SIEGEL, M.D., AND M. MILES BRAUN, M.D., M.P.H.

- ✓ 70 TB /147.000 pacients tractats amb Infliximab.
- ✓ 67% pacients amb AR i 26% amb M. Crohn.
- ✓ 57% TB disseminades o extrapulmonars.
- ✓ 12 setmanes de mitja entre inici d'Infliximab i la TB.
- ✓ Exposició prèvia recent a TB: només 3%.

Infeccions granulomatoses en pacients amb anti-TNF

Patògen, tipus d'infecció	Infliximab (n = 233.000)	Etanercept (n = 113.000)	Índex de quocients	P
GLOBAL	556 (239)	83 (73)	3.25	< .001
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	335 (144)	39 (34)	4.17	< .001
<i>Histoplasma capsulatum</i>	39 (17)	3 (3)	6.30	< .001
<i>Candida</i> spp.				
-Qualsevol	38 (16)	8 (7)	2.30	.006
-Sistèmica	26 (11)	1 (1)	4.85	.046
<i>Listeria</i> spp.	36 (15)	2 (2)	8.73	< .001
Altres micobactèries	30 (13)	7 (6)	2.08	.023
<i>Aspergillus</i> •	29 (12)	10 (9)	1.41	.17
<i>Cryptococcus</i>	11 (5)	8 (7)	0.67	.91
<i>Nocardia</i>	10 (4)	1 (1)	4.85	.046

Distribució temporal de les infeccions granulomatoses durant el tractament amb anti-TNF



Infections Associated With Tumor Necrosis Factor- α Antagonists

Nancy F. Cron, MD, MPH, Edith R. Leberman, MD, and Mark R. Wallace, MD

Emergence of *Legionella pneumophila* Pneumonia in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor- α Antagonists

F. Tubach,^{1,2*} P. Ravaud,^{1,2*} B. Salmon-Ceron,^{1,5} M. Petitpain,^{1*} O. Brocq,¹¹ F. Grados,¹² J. C. Guillaume,¹³ J. Leport,¹⁴
A. Bouffant,¹⁵ E. Solau-Gervais,¹⁶ M. Lemann,^{1,7} X. Mariette,^{8*} and O. Lortholary,^{4*} for the Recherche Axée sur la
Tolérance des Biothérapies (RATIOS) Group

Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis

M Esteve, C Saro, F González-Huix, F Suarez, M Forné, J M Viver

Rates of Serious Infection, Including Site-Specific and Bacterial Intracellular Infection, in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy

Results From the British Society for Rheumatology Biologics Register

W. G. Dixon, K. Watson, M. Lunt, K. L. Hyrich, British Society for Rheumatology Biologics
Register Control Centre Consortium, A. J. Silman, and D. P. M. Symmons, on behalf of the
British Society for Rheumatology Biologics Register

ANTI-TNF α i INFECCIÓ

HEPATITIS C

Si anti-TNF: Biòpsia hepàtica prèvia (aconsejable).

Monitorizar transaminases y carga viral.

HEPATITIS B

Marcadors virals previs.

Hepatitis B inactiva: Tractament antiviral i pressa de biòpsia abans. Monitorizar funció hepàtica y carga viral.

Hepatitis B activa: No anti-TNF i tractament antiviral.

Reactivació de Hepatitis B ó C amb anti-TNF:

Suspendre'l.

Pautar antiviral.

ANTI-TNF α i INFECCIÓ

VIH-SIDA

Possible ús de l'antiTNF si immunossupresió no severa sota:

- Monitorizació de recompte de limfòcits CD4.
- Vigilància estreta de possibles infeccions.



Risc de tuberculosi no ben conegut en aquesta població amb anti TNF!!!.. PPD +Quantiferon!!

CARACTERISTIQUES ESPECIALS DE LA TBC EN PACIENTS AMB ANTI TNF.

1. Clínica en ocasions poc evident, poc simptomàtica i de vegades amb manifestacions que s'emmaskaren amb la malaltia de base.
2. Formes disseminades i extra pulmonars amb freqüents casos de tuberculosi miliar. Formes mixtes.
3. **Expansió paradoxal de la tuberculosi. Similar però al contrari de les formes que es veuen en pacients infectats pel VIH. Aparició com a conseqüència de parar l'anti TNF.**
4. Retràs en la curació.
5. Significatiu augment de la toxicitat.

Reacció paradoxal al tractament tuberculostàtic en pacients tractats amb anti-TNF

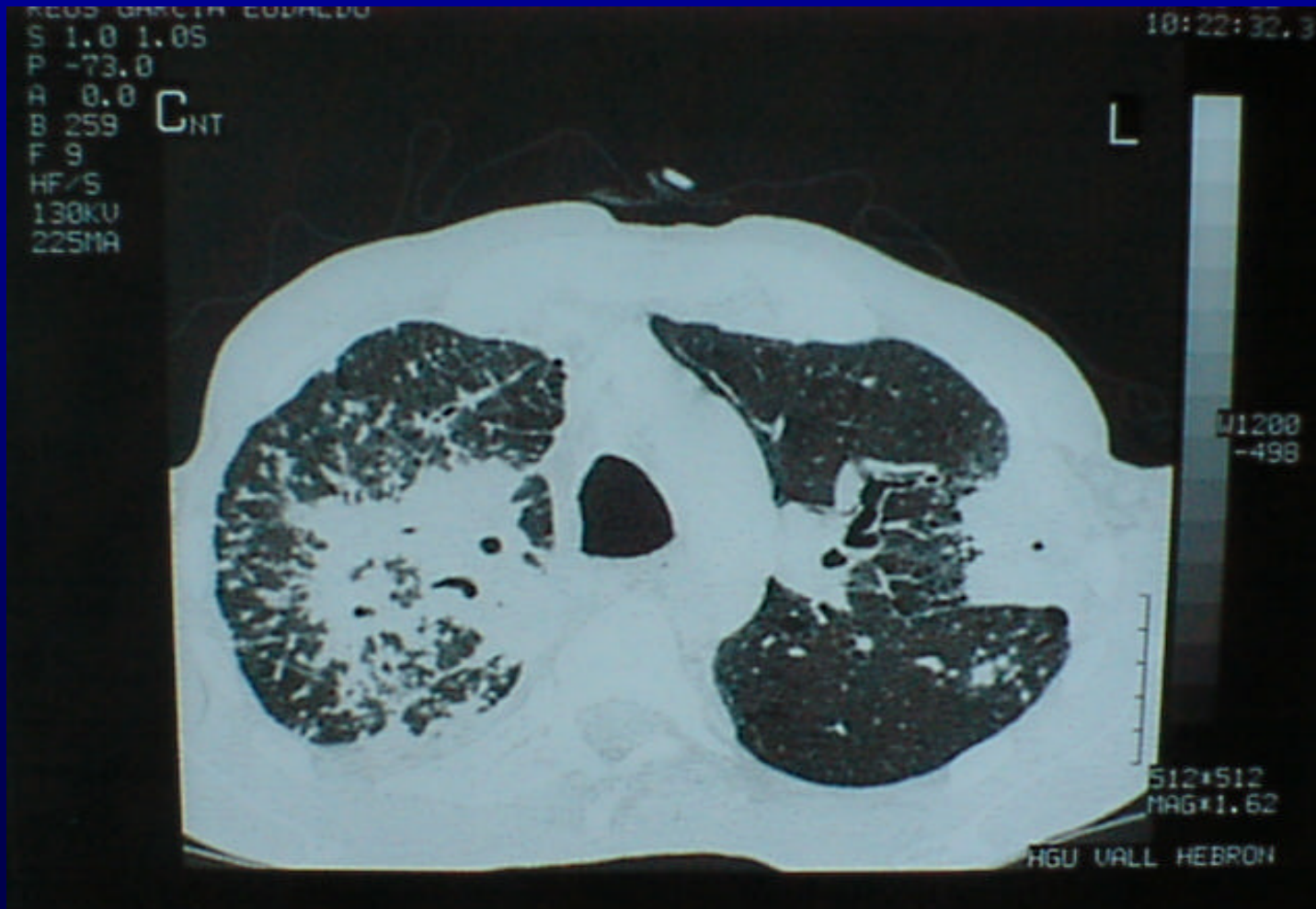


Reacció paradoxal al tractament tuberculostàtic en pacients tractats amb anti-TNF



Garcia-Vidal C, Rodriguez Fernandez S, Martinez Lacasa, X. et al. *CID* 2005

Reacció paradoxal al tractament tuberculostàtic en pacients tractats amb anti-TNF

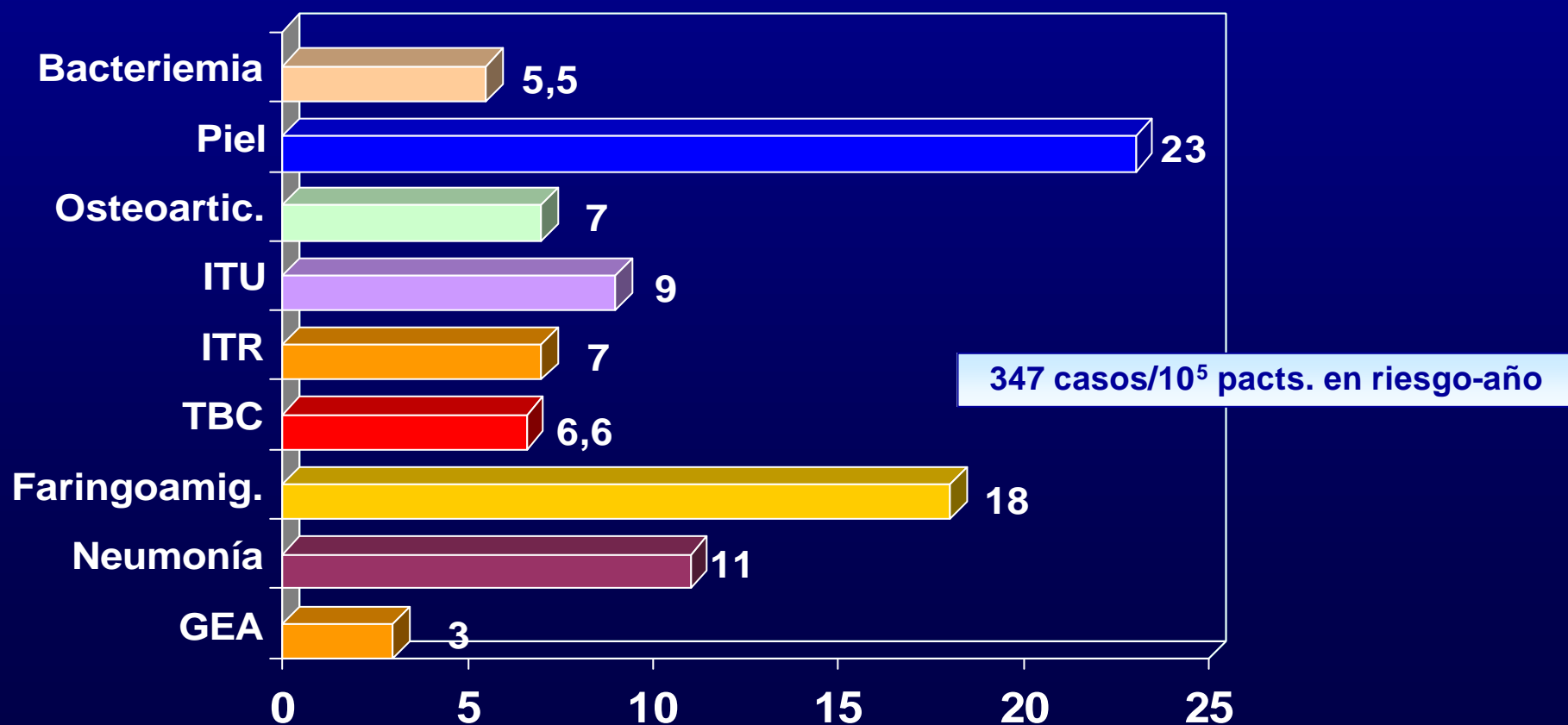


Garcia-Vidal C, Rodriguez Fernandez S, Martinez Lacasa, X. et al. *CID* 2005

Incidència i distribució de les complicacions infeccioses en pacients reumatològics tractats amb teràpies biològiques

6.969 pacients, 100 centres, oct-99/en-06

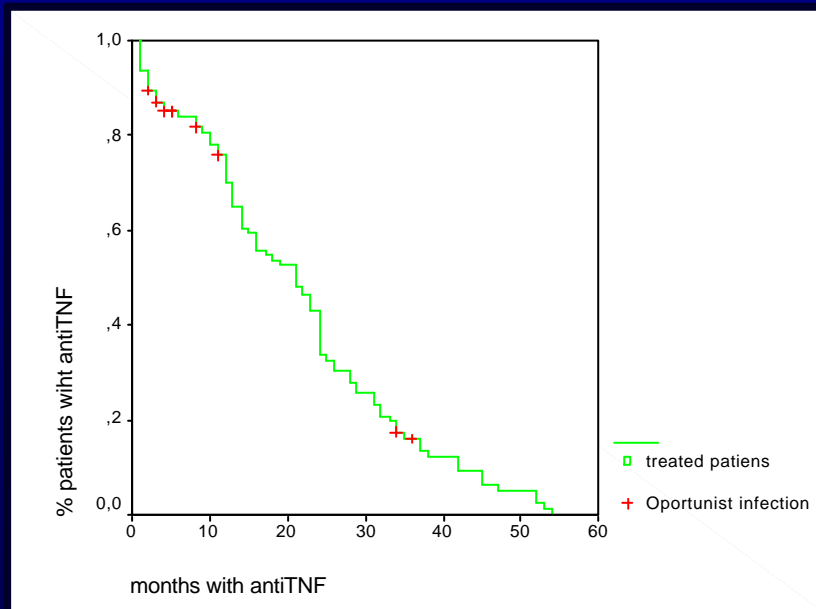
10% van presentar complicacions infeccioses





Risk factors for opportunistic infections in infliximab treated patients

- ✓ 94 patients.
- ✓ Nou infeccions oportunistes: tuberculosi (4), leishmaniasis visceral (1), abscess piogènic muscular (*salmonella* spp. (1) i *streptococcus pneumoniae* (1)) i 2 infeccions virals (reactivació del VHB (1) i zoster oftàlmic (1)).



El risc d'infecció va ser significativament més alt el primer any (OR 8; IC 95%; rang 2-50).

El risc d'infecció augmenta en pacients tractats previament amb més de 2 fàrmacs immunosupresors (OR 8.7; CI 95% 1.9-39.9). Això encara és més evident en la infecció per patògens intracel·lulars (OR 22.6; CI 95% 3.4- 145.7).

S.Fernández; C.Garcia Vidal; X. Martínez Lacasa, et al. ICAAC 2006, San Francisco

Garcia Vidal, C, Fernández S, Teijon, S, Esteve M, Martinez Lacasa X, et al..Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention..Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2008

Alemtuzumab

- ✓ Tractament d'algunes leucèmies i en la prevenció/tractament del rebuig en transplantament
- ✓ 547 pacients amb TOS i més d'una dosis d'alemtuzumab; 62 infeccions (en 56 malalts): CMV (16); BK virus (12); VEB-ELPF (5); Nocardia (4); Llevats (14); Fongs filamentosos (4); Micobactèries (3).

Factors de risc	OR (IC 95%)	p
Alemtuzumab en el rebuig	3.5 (1.8-6.8)	<0.001
Transplantament pulmó o cor/pulmó	3.7 (1.7-8.0)	0.001
Transplantament budell o multivisceral	8.3 (3.5-19.5)	<0.001
Fracàs de l'empelt	2.1 (1.1-4.4)	0.04

Infeccions en els pacients tractats amb teràpies biològiques

1. Què entenem per teràpies biològiques?
2. Epidemiologia i factors de risc de les infeccions associades a aquests fàrmacs.
3. **Són totes les teràpies biològiques iguals?**
4. Estratègies per la prevenció de la infecció.

Incidència d'infecció granulomatosa

- ✓ Infliximab: **24,4** casos per 100.000 pacients
- ✓ Etanercept: **10** casos per 100.000 pacients

Mariette X. Ann Rheum Dis 2003

- ✓ Risc d'infecció granulomatosa **3,25** vegades major en pacients tractats amb Infliximab respecte als tractats amb Etanercept

Wallis RS. Clin Infect Dis, 2004

Infeccions en els pacients tractats amb teràpies biològiques

1. Què entenem per teràpies biològiques?
2. Epidemiologia i factors de risc de les infeccions associades a aquests fàrmacs.
3. Són totes les teràpies biològiques iguals?
4. **Estratègies per la prevenció de la infecció.**

Guies per la prevenció de tuberculosi

American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Care Med.* 2003

Mariette X, et al. French guidelines for diagnosis and treating patients with RA treated with biological agents. *Rheumatology* 2003; 42:791.

Ledingham J, et al. British Society for Rheumatology recommendations for the management of tuberculosis in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha antagonists. *Rheumatology* 2006

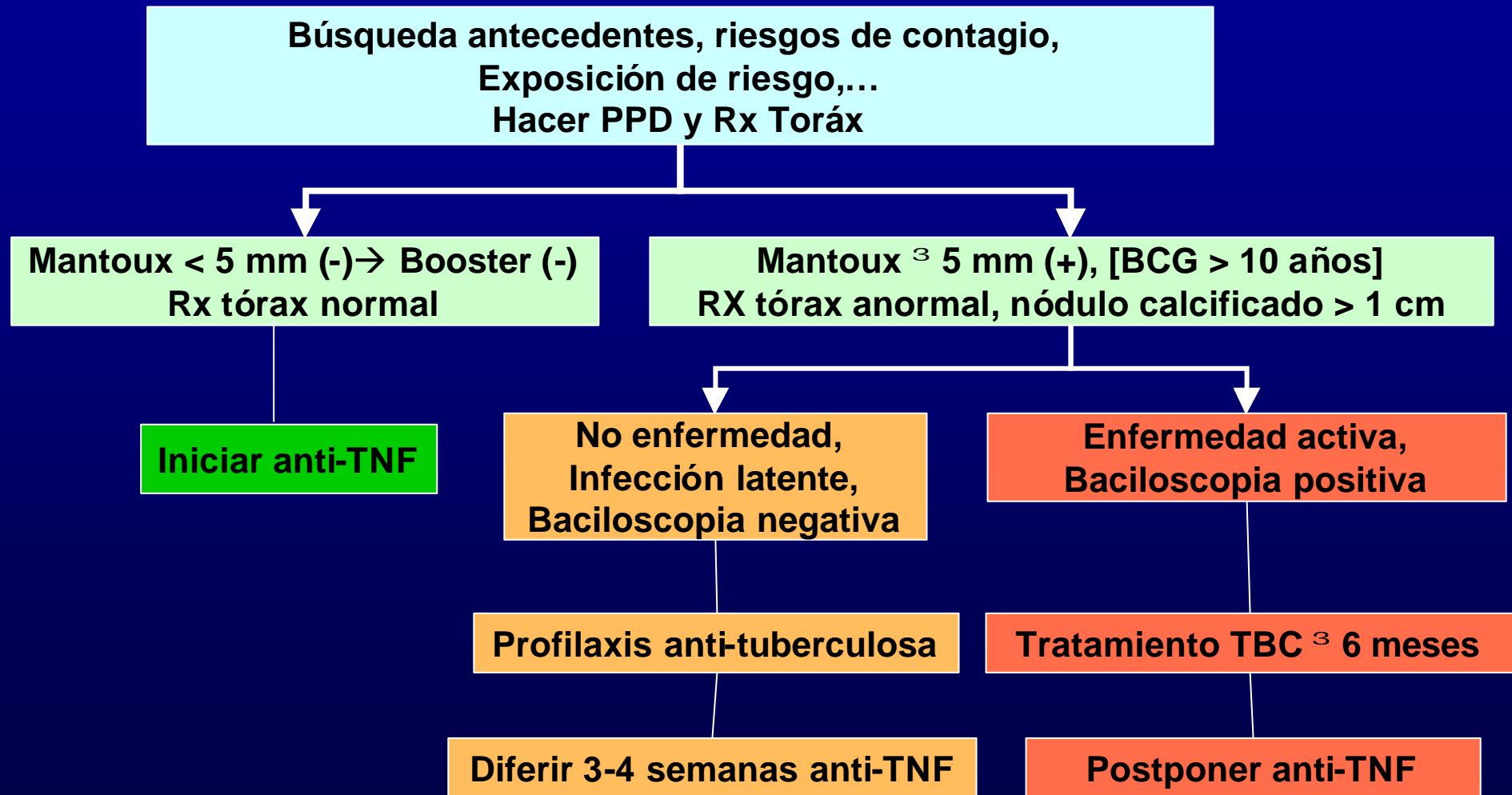
Carmona L. Recommendations to lower the risk of tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists. *Acta Reumatol Port.* 2006

French Society of Rheumatology guidelines for diagnosing and treating patients with rheumatoid arthritis in whom there are no active trials or being treated with biological agents. *Rheumatology* 2002, 41 (Suppl 2): 62-3.

Corador A, et al. Guía de Consenso sobre tuberculosis y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con infliximab. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26 (1): 29-33.

Ormerod LP. Assessing the risk of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol.* Nov 2006

Resum de les recomanacions per la prevenció de tuberculosis



DISCREPANCIES

- **British Thoracic Society té una opinió diferent.**
- **S'ha de fer Rx de tòrax en tots els casos.**
- **No recomanen fer el PPD de forma rutinària.**
 - **En el cas de immunodepressió existeixen molts falsos negatius en el test de mantoux.**
 - **INH empírica en negres d'origen africà > 15 anys i/o asiàtics nascuts fora del país.**
- **Si no son immunodeprimits, s'ha de fer el PPD en tots els casos. Interpretació:**
 - **Positiu > 15mm (història de BCG).**
 - **Positiu > 5mm en la resta de casos.**

ESTRATEGIAS ÓPTIMAS PARA LA PREVENCIÓN DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES TRATADOS CON INFLIXIMAB

Sergi Teijón, Carolina Garcia-Vidal, Serena Rodríguez, Javier Martínez Lacasa, Georgina Salvador, Maria Esteve, Mónica Rodríguez, Javier Garau

La detección de ILT en estos enfermos presenta diferentes puntos de controversia:

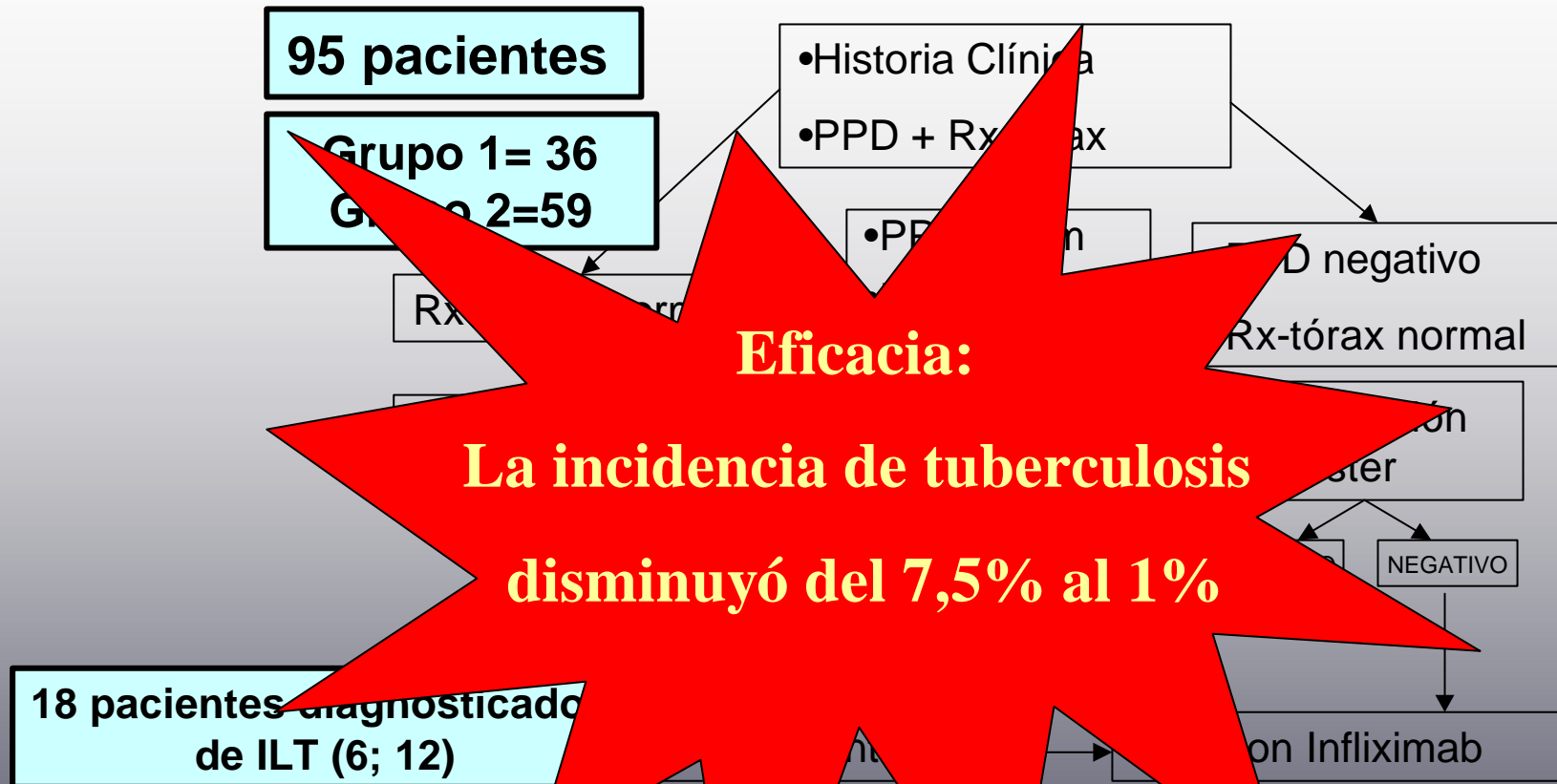
- ✓ Diagnóstico de la infección latente tuberculosa en pacientes inmunodeprimidos.
- ✓ Pautas de tratamiento en pacientes polimedicados y toxicidad de las mismas
- ✓ Tempo desde el inicio de tratamiento de la ILT hasta el inicio del antiTNF
- ✓ Efectividad de los protocolos de detección

El objetivo de nuestro estudio fue definir las estrategias óptimas para la prevención de TBC en pacientes tratados con infliximab.



MÉTODOS Y RESULTADOS

1.- Algoritmo de detección de ILT:



2.- Tratamiento:

INH: 11 pacientes INH + RIF: 7 pacientes

Sólo un paciente tratado con INH presentó toxicidad

3.- Tempo inicio infliximab:

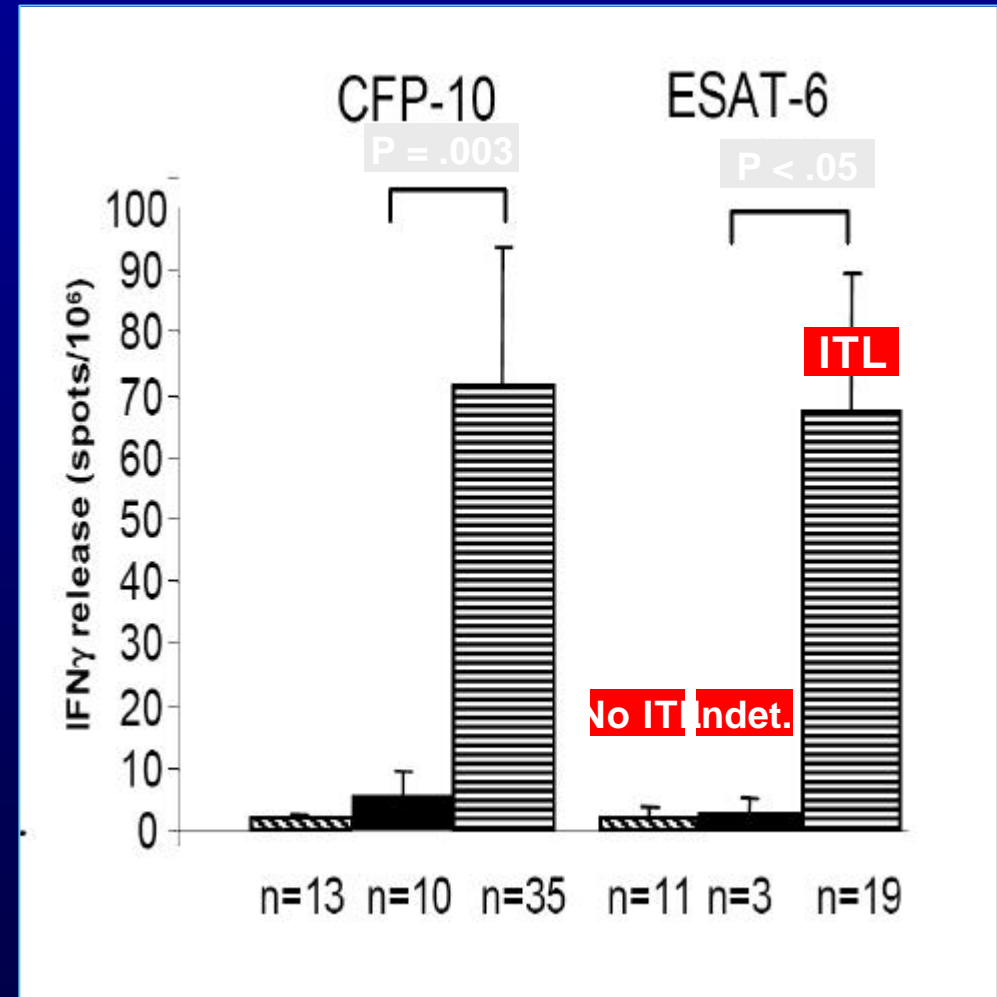
Pacientes en tratamiento con infliximab	6
Infliximab iniciado al mes	6
Infliximab iniciado a los 3 meses	3
Infliximab iniciado al final de la profilaxis	3

Utilitat del QUANTIFERON I ELISPOT

68 pacients vacunats de BCG

- 33 pacients **NO** ILT
- 35 pacients **SI** ILT
 - 10 PT entre 6 i 10 mm
 - 13 ILT per clínica o RX (5 PT -)

- **Més sensible que PT**
 - Resultats (+) en (5) pacients amb ILT i PT (-)
- **Més específic PT**
 - Resultats (-) en pacients amb PT intermitja com a únic criteri d'ILT



Divergències entre QuantiFERON i PT

219 patients

Table 1:
QuantiFERON and Tuberculin Skin Test results

N = 219	QuantiFERON positive (n=16)	QuantiFERON Negative (n=194)	QuantiFERON Indeterminate (n=9)
Tuberculin skin test Positive (n=47)	8 (4%)	38 (17%)	1
Tuberculin skin test Negative (n=172)	8 (4%)	156 (71%)	8 (4%)

IGRAS EN PACIENTS AMB TRACTAMENT ANTI TNF

- Concordància global:
109 / **126** (87%); Kappa: 0,63 (0,47 – 0,80)
- La concordància no es va veure afectada per el tractament de base ni vacunació BCG
- Casos discordants, 16
 - PT (+) / QFT (-) ® 6 (3 BCG)
 - PT (-) / QFT (+) ® 10
- Resultats indeterminats 3 (2,3%)

Miguel Santin et al.
Hospital de Bellvitge



- S. Casas, M^a R. Guerra, L. Gonzalez, M. Saumoy, D. Podzamczar (Servicio de Enfermedades Infecciosas -H.U.B)
- Fernando Alcaide, Raquel Moure, Anna Andreu (Servicio de Microbiología -H.U.B)
- D. Reina, X. Juanola, J. Rodriguez (Servicio de Reumatología – H.U.B.)
- X. Bordas (Servicio de Dermatología –H.U.B.)
- J. Guardiola (Servicio de Gastroenterología –H.U.B.)
- Luís Anibarro (Complejo Hospitalario de Pontevedra)
- Maria Esteva, Francesca Moya, Xavier Martinez-Lacasa (Hospital Mútua de Terrassa)
- X. Surís, V. Ortiz, C. Martí, J. Cuquet (Hospital de Granollers)

IGRAs

- Major especificitat que la prova de Mantoux
- No hi ha reacció creuada amb BCG ni altres *Micobacterias atípiques*.
- Poca experiència d' aquestes tècniques d' screening en pacients immunodeprimits.
- Sensibilitat relativa
- Els pocs estudis en pacients amb diàlisi o pacients hematològics/oncològics suggereix una bona sensibilitat.
- Bastants sèries de pacients tractats amb anti TNF suggereixen similar o inclús millor sensibilitat que Mantoux.
- En pacients reumatològics (N=126, anti-TNF or DMARD tractats). IGRA mes associat amb ILT risc factors*
- 6% indeterminat

*Matulis G et al *Ann Rheum Dis* 2007

Efectivitat de las recomenacions per la prevenci3 de tuberculosi en pacients tractats amb anti-TNF

- ✓ 1578 pacients
- ✓ Només 2 pacients amb tuberculosi
- ✓ Un pacient amb tuberculosi negatiu
- ✓ L'altre pacient amb tuberculosi positiu que estava tractat amb isoniazida que va interrompre el tractament es va canviar a pirazinamida, rifampicina que va completar amb normalitat. Als dos mesos de finalitzaci3 del tractament va desenvolupar TB.

Disminuci3 d'un RR de 21 a 4

Recomanacions finals

	Cribatge recomanat
Tuberculosis	Història clínica PPD basal (amb <i>booster</i>) Rx de tòrax basal
Altres bacteries	Vacunació pneumococ Higiene aliments i ambiental (<i>Salmonella, Listeria</i>)
Virus	Serologia VHC, VHB Vacunació Influenza
Paràsits	Antigenúria/Serologia per Leishmania en pacients de risc

NO TOT ES TANT ÒPTIM !!!

Bourikas LA, Kourbeti IS, Koutsopoulos AV, Koutroubakis IE. Disseminated tuberculosis in a Crohn's disease patient on anti-TNF alpha therapy despite chemoprophylaxis. Gut. 2008; 57(3):425.



Tractament biològic

Tuberculosis durant el tractament



- Suspendre l'anti-TNF.
- Isoniacida, Rifampicina, Pirazinamida±
etambutol: (RIMSTAR/RIFATER) 2 mesos
Continuar amb Isoniacida, Rifampicina
(RIFINAH / RIMACTAZID: 2 comp) fins
completar 9 meses o fins a tot 1 any..
- Reevaluar l' utilització de l'anti-NF.

Vigilància en pacients que prenen anti TNFs

- Els metges deuen tenir un alt grau de sospita de Tb.
 - En el cas de quadres respiratoris o febrils.
- **Si es diagnòstica una tuberculosi.**
 - Iniciar tractament tuberculostàtic.
- Parar el tractament amb anti TNF.?
 - Vigilar el síndrom de reconstitució immune encara que sembla poc freqüent.
 - No queda clar quan començar de nou l'anti TNF.

Anti-TNF Drugs During Treatment of TB Disease.

- Poca experiència fins ara.
- Un recent estudi (n=16) en pacients HIV-positius amb TB :
 - El tractament concomitant amb etanercept era segur.
 - Hi havia la tendència a valorar que fins i tot milloraven l'evolució del tractament de la Tb
 - Grup control històric.
 - Poc poder de la mostra
 - Significat clínic incert.