

Biološka zdravila in okužbe

Biologicals and infections

Janez Tomažič

Klinika za infekcijske
bolezni in vročinska
stanja, Univerzitetni
klinični center Ljubljana,
Japljeva 2,
1525 Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

Izr. prof. dr. Janez
Tomažič, dr. med.
Klinika za infekcijske
bolezni in vročinska
stanja, Univerzitetni
klinični center Ljubljana,
Japljeva 2, 1525 Ljubljana
janez.tomazic@kclj.si

Ključne besede:

biološka zdravila, okužbe

Key words:

biologicals, infections

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2010;
79: 726–34

Prispelo: 6. apr. 2010,
Sprejeto: 27. jul. 2010

Izvleček

Ker se biološka zdravila vpletajo v imunske odzive, se pri bolnikih lahko pojavljajo običajne in neobičajne infekcijske bolezni. Večinoma so biološka zdravila varna, vendar zaviralci dejavnika tumorske nekroze alfa in monoklonska protitelesa, usmerjena proti določenim podskupinam levkocitov, lahko povzročijo različne, včasih življenje ogrožujoče infekcijske zaplete. Pregledni članek izčrpno prikazuje nevarnosti za infekcijske bolezni pri najpomembnejših bioloških učinkovinah.

Uvod

Biološka zdravila so v širšem pomenu vse učinkovine, ki imajo biološki izvor, v bolj uporabnem pomenu pa spadajo sem monoklonska protitelesa, analogi receptorjev in majhne (himerne) molekule, ki se vežejo ali posnemajo tarčne molekule (*angl.* designer molecules) in delujejo na ključnih mestih razvoja različnih bolezni, ki so povezane z imunskim sistemom ali rakavo spremenjenim celicam. Biološke učinkovine imenujemo tudi tarčna zdravila. Vse več je znanja o „molekularni patogenezi“ različnih bolezni, kot so rakave bolezni in različne imunsko pogojene bolezni. Biološka zdravila imajo glede učinkovitosti, specifičnosti in neželenih učinkov pri številnih boleznih prednosti pred običajnim načinom zdravljenja. Poznavanje človeškega genoma ponuja okrog 8000 farmakološko zanimivih tarčnih mest (*angl.* drugable molecules). Dandanes je v raziskavah 300 bioloških zdravil, več kot 25 bioloških zdravil pa je odobrenih s strani FDA (*angl.* Food and Drug Administration).¹ V Sloveniji je odobrenih 18 bioloških zdravil.

Abstract

As biological agents interfere with immunity, there are potential concerns regarding increased rates of both common and unusual infections among treated patients. While most biologicals are generally safe, agents that inhibit tumor necrosis factor alpha and monoclonal antibodies against specific subsets of leukocytes may cause different, sometimes life threatening infectious complications. The aim of this review is to present a comprehensive overview of the infectious risks associated with most important biological agents.

Biološka zdravila se vpletajo v številne specifične poti in odzive imunskega sistema in ga okvarjajo na različne načine (s tem preprečujejo in zdravijo določene bolezni), zato lahko med neželenimi učinki pričakujemo tudi nalezljive bolezni. Glede povezave med biološkimi zdravili in okužbami so potekale številne dobro nadzorovane (randomizirane) raziskave in metaanalize, obstajajo nacionalni registri, retrospektivne raziskave in opisi številnih primerov zapletov zaradi okužb. Rezultati večine omenjenih raziskav kažejo na večjo pojavnost nalezljivih bolezni (hudih in blažjih, običajnih in oportunističnih) pri bolnikih, ki se zdravijo z biološkimi zdravili (Tabela 1). Pri tovrstnih bolnikih je nevarnost za pojav nalezljivih bolezni večja že zaradi osnovne bolezni in zaradi zdravljenja z učinkovinami, ki okvarjajo imunski sistem (npr. citostatiki, glukokortikoidi, kalcinevrinski zaviralci itd). Kombinacije bioloških zdravil z omenjenimi učinkovinami ali z drugimi biološkimi zdravili še dodatno povečajo nevarnost za okužbe.² Pri nevarnih nalezljivih boleznih najprej pomislimo, da bi ukinili biološko zdravilo. To ni vedno

mogoče, posebno v primeru, ko je potrebno zaplet okužbe zdraviti dolgotrajno. Biološka zdravila, posebno monoklonska protitelesa, imajo pogosto zelo dolge razpolovne dobe in je zato obdobje od ukinitve učinkovine do imunske obnove zelo dolgo (lahko do 12 mesecev). Včasih pa ukinitve biološkega zdravila, ki ima kratko razpolovno dobo, lahko privede do paradoksalnega poslabšanja infekcijske bolezni zaradi razvoja vnetnega sindroma imunske obnove (*angl.* immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS), ki tudi ogroža bolnika. Zaradi hitre obnove imunskih odzivov pride do izbruha prikritih (okultnih) priložnostnih (oportunističnih) okužb, zaradi motenj v delovanju imunskega sistema pa lahko pride do spremenjenih in nenavadnih kliničnih potekov že prisotnih priložnostnih okužb. IRIS se najpogosteje pojavlja pri tuberkulozi.³ Cepljenje proti nalezljivim boleznim pri bolnikih, ki prejemajo biološka zdravila, zmanjša verjetnost pojava okužb, čeprav pričakujemo, da je zaradi okrnjenega imunskega sistema odziv na cepljenje zmanjšan. Praviloma cepimo samo z mrtvimi cepivi. Živa, oslabiljena cepiva lahko pri tovrstnih bolnikih izzovejo okužbe, ki jih povzroči cepilni sev. Pomembno je tudi, da se proti nekaterim nalezljivim boleznim (npr. gripa, norice) cepijo tudi osebe, ki so v tesnem stiku z bolnikom (svojci, medicinsko osebje).⁴

V prispevku je prikazan pregled infekcijskih zapletov najpomembnejših bioloških zdravil, ki so registrirana v svetu in v Sloveniji. Tiste učinkovine, ki so odobrene pri nas, so označene z *. V Tabeli 2 so prikazane temeljne značilnosti bioloških zdravil (vrsta učinkovine, tarča, indikacija) in nevarnosti za infekcijske bolezni.

Zaviralci dejavnika tumorske nekroze alfa (TNF α), ki se uporabljajo za zdravljenje revmatoloških bolezni in nekaterih gastroenteroloških ter dermatoloških bolezni

TNF α ima osrednjo vlogo pri vnetnem odzivu na okužbo (aktivacija imunskih celic, spodbujanje tvorbe drugih citokinov in kemokinov, neposredno citotoksično de-

lovanje na različne celice, tvorba granulomov). Zaviralci TNF α podvojijo nevarnost za hude bakterijske in glivične okužbe, posebno še, kadar so odmerki večji od priporočenih. Največja nevarnost so granulomatozne okužbe, posebno tuberkuloza. Pred uvedbo zaviralca TNF α moramo izključiti aktivno in latentno tuberkulozo, v obdobju zdravljenja pa spremljati morebiten razvoj tuberkuloze. Pri tovrstnih zdravilih pogosto pride tudi do okužbe kože in mehkih tkiv. Občasno se pojavlja tudi reaktivacija hepatitisa B, vendar se zaščita ne priporoča. Zaviralcev TNF α ne smemo uporabljati pri bolnikih z aktivno okužbo, pri bolnikih s kroničnimi ali ponavljajočimi se okužbami pa je potrebna previdnost⁵. V Sloveniji so odobreni štirje zaviralci TNF α , ki predstavljajo podobno nevarnost za okužbe.

Humira (adalimumab) (indikacije: revmatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, Crohnova bolezen).* Nevarnost za infekcijske bolezni je povečana, posebno za granulomatozne bolezni, kot je tuberkuloza, za nevarne bakterijske pljučnice, kandidozo, okužbe z virusom citomegalije (CMV), toksoplazmozo in nokardiozo.⁶

Remicade (infliximab) (indikacije: revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis).* Večja je nevarnost granulomatoznih okužb, posebno tuberkuloze, okužb z netuberkuloznimi mikobakterijami, *Candida* spp, *Listeria monocitogenes*, *Aspergillus* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia* spp, *Salmonella* spp, *Toxoplasma gondii*, *Brucella* spp, *Bartonella* spp, *Leishmania donovani*, CMV in okužb z endemičnimi glivami.⁷

Enbrel (etanercept) (indikacije: revmatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, ankilozirajoči spondilitis, psoriatični artritis, luskavica s plaki).* V prvih raziskavah niso ugotovili povečane nevarnosti za infekcijske bolezni v primerjavi s placebom, pozneje pa so opazili povečano pojavnost oportunističnih okužb, kot so tuberkuloza, netuberkulozne mikobakterioze, listerioza, kandidoza, aspergiloza, kriptokokoza, nokardioza in salmoneloza.⁸

Simponi (golimumab) (indikacije: revmatoidni artritis, ankilozirajoči spondilitis).*

Tabela 1: Biološka zdravila in nevarnosti za infekcijske bolezni. Učinkovine, ki so odobrene v Sloveniji, so označene z *.

Povečana nevarnost: metaanalize in randomizirane klinične raziskave, ki kažejo na veliko nevarnost (nekatera onkološka biološka zdravila samo ob sočasni uporabi citostatikov)
Humira (adalimumab)*
Remicade (infliximab)*
Enbrel (etanercept)*
Simponi (golimumab)*
Cimzia (certolizumab pegol)
RoActemra (tocilizumab)*
Kineret (anakinra)*
Orencia (abatacept)
Arcalyst (rilonacept)
MacCampath (alemtuzumab)*
Mabthera (rituximab)*
Zevalin (⁹⁰ Y-ibritumomab tiuksetan)*
Bexxar (¹³¹ I-tositumomab)
Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin)
Avastin (bevacizumab)*
Erbitux (cetuximab)*
Vectibix (panitumumab)*
Herceptin (trastuzumab)*
Tysabri (natalizumab)*
Verjetna nevarnost: randomizirane klinične raziskave in po-marketinške raziskave, ki kažejo ali nakazujejo nevarnost
Amevive (alefacept)
Simulect (basiliximab)*
Orthoclone-OKT3 (muromonab)*
Možna nevarnost: klinični primeri in nakazana nevarnost, vendar rezultati večjih randomiziranih raziskav niso enoznačni
Stelara (ustekinumab)*
Reopro (abciximab)*
Xolair (omalizumab)*
Synagis (palivizumab)
Ni nevarnosti
CEA-Scan (arcitumomab)
NeutroSpec (fanolesomab)
Prostascint (capromab pendetide)
Verluma (^{99m} Tc-nofetumomab merpentan)

Podobno kot pri drugih zaviralcih TNFa je povečana nevarnost za infekcijske bolezni. Zdravilo še ni dolgo na trgu.⁹

Cimzia (certolizumab pegol) (indikacija: Crohnova bolezen). Povečana je nevarnost za infekcijske bolezni, podobno kot pri drugih zaviralcih TNFa.¹

Druga biološka zdravila za zdravljenje vnetnih ali imunsko posredovanih bolezni

*Mabthera (rituximab)** – anti CD20: glej podpoglavje »Biološka zdravila pri bolnikih z rakavimi boleznimi«.

*RoActemra (tocilizumab)** – anti IL-6 (indikacije: revmatoidni artritis). Najpogostejši neželeni učinki so okužbe, ki se glede na nedavno objavljeno metaanalizo pojavljajo pri 6,22 % od 100 bolnikov v enem letu.¹⁰

*Kineret (anakinra)** – antagonist receptorja IL-1 (indikacija: revmatoidni artritis). Pojavnost infekcijskih bolezni je podobna kot pri zdravljenju s placebom, razen pri bolnikih z astmo (večinoma gre za okužbe zgornjih dihal) in pri kombinaciji z drugimi biološkimi zdravili.¹

Orencia (abatacept) – zaviralec ko-stimulacije celic T (indikacije: revmatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis). Pred začetkom zdravljenja je potrebno izključiti aktivno ali latentno tuberkulozo. Rezultati metaanalize zdravljenja revmatoidnega artritisa z abataceptom niso pokazali povečane nevarnosti za hude okužbe. Med zdravljenjem z abataceptom so opazovali pljučnice, sepse, aspergilozo, vnetje obnosnih votlin, kandidozo, bronhitis, okužbe kože in mehkih tkiv, okužbe z virusom herpes simplex (HSV) in virusom norice-pasavec (VZV).¹¹

Arcalyst (rilonacept) – dolgodelujoči zaviralec IL-1 (periodični sindrom, povezan s cryopyrinom; familiarni hladni avtoimnetni sindrom; Muckle-Wellsov sindrom). Pred zdravljenjem je potrebno izključiti aktivno in latentno tuberkulozo, kljub temu, da do sedaj ni opisov tuberkuloznih bolezni. Pojavnost okužb je večja kot pri placebo, vendar gre večinoma za blage okužbe zgornjih dihal. Opisani pa so tudi primeri bolnikov s pnevmokoknim meningitisom, s hudim

bronhitisom in z okužbami z netuberkuloznimi mikobakterijami.¹²

Amevive (alefacept) – anti CD2 (*indikacija: luskavica s plaki*). Podatki o večji pojavnosti okužb v primerjavi s placebom so si nasprotujoči. Opisane so okužbe zgornjih dihal, okužbe z virusi HSV, VZV in z virusom hepatitisa C, gripa, pljučnice, gastroenteritis ter okužbe kože in mehkih tkiv. Uporaba alefacepta je kontraindicirana pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, ker zmanjša koncentracijo celic CD4.¹³

*Stelara (ustekinumab)** – anti IL-12 in IL-23 (*indikacije: luskavica; artritis, povezan z luskavico*): podatki o varnosti zdravila temeljijo na kontroliranih kliničnih raziskavah in so omejeni na dveletne izkušnje in sledenje bolnikov, ki so bili zdravljeni z ustekinumabom. V tem obdobju niso imeli infekcijskih zapletov.¹⁴

Biološka zdravila pri bolnikih z rakavimi boleznimi

Pri bolnikih z rakavimi boleznimi so okužbe pogoste tudi brez uporabe bioloških zdravil; pri bolnikih z limfomi zaradi same bolezni, pri bolnikih s čvrstimi (solidnimi) raki pa zaradi uporabe citostatikov.

Protitelesa proti antigenom na limfocitih

*MabCampath (alemtuzumab)** – anti CD52 (*indikacije: B-celična kronična limfatična levkemija, T-celična prolimfatična levkemija, ne-Hodgkinov limfom, presaditev krvotvornih matičnih celic, bolezen presadka proti gostitelju* – angl. *graft versus host disease, GVHD*). Povzroča hudo in dolgotrajno limfopenijo, zato je potrebna zaščita pred okužbami s *Pneumocystis jirovecii* (trime-toprim-sulfametoksazol) in virusi družine herpes, posebno CMV in HSV (valganciklovir), ki mora trajati dva do šest mesecev po zaključku zdravljenja ali do porasta koncentracije limfocitov CD4 na več kot 200 celic/mm.³ Posebna pozornost je potrebna tudi za virus hepatitisa B (HBV). Pri presejalnem testiranju na okužbo s HBV je potrebno napraviti testiranje na HBsAg, antiHBs in antiHBc. Pri HBsAg pozitivnih osebah je,

ne glede na viremijo (HBV DNK), potrebna zaščita z lamivudinom (pri kratkotrajni imunosupresiji ali pri majhni viremiji) ali z entekavirom (pri dolgotrajnejši imunosupresiji ali veliki viremiji). Zaščita je potrebna tudi pri bolnikih, ki imajo samo protitelesa antiHBc. Pri zdravljenju z alemtuzumabom lahko pričakujemo večjo pojavnost bakteriemij, pljučnic, meningitisa, okužb z virusi CMV, VZV, HSV, pnevmocističnih pnevmonij, progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), toksoplazmoze, kriptokokoze, akantamebiaze in invazivnih glivičnih okužb (*Aspergillus, Fusarium, Rhizopus, Scedosporium*), virusnih okužb (virus BK, parvovirus, adenovirus), kandidoze, okužb z mikobakterijami in z *Rhodococcus* spp.¹⁵

*Mabthera (rituximab)** – anti CD20 (*indikacije: ne-Hodgkinov limfom, B-celična kronična limfatična levkemija, revmatoidni artritis*). Povzroči zmanjšanje koncentracije limfocitov B (rakavih in normalnih) za obdobje od 2 do 6 mesecev. Rezultati raziskav glede pogostejših bakterijskih okužb so si nasprotujoči. Pride pa lahko do izbruha hepatitisa C in še posebej do reaktivacije hepatitisa B. Pri presejalnem testiranju na okužbo z virusom hepatitisa B je potrebno napraviti: HBsAg, antiHBs in antiHBc. Pri HBsAg pozitivnih osebah je, ne glede na viremijo (HBV DNK), potrebna zaščita z lamivudinom (pri kratkotrajni imunosupresiji ali pri majhni viremiji) ali z entekavirom (pri dolgotrajnejši imunosupresiji ali veliki viremiji). Pri hemato-onkoloških bolnikih in pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic je potrebna zaščita tudi, kadar so prisotna samo protitelesa antiHBc. Kadar rituximab uporabimo za zdravljenje rakavih bolezni, lahko (redko) pride do priložnostnih okužb z virusom JC (PML), s parvovirusom ter z virusi CMV, HSV in VZV. Pri zdravljenju revmatoidnega artritisa do tovrstnih okužb praviloma ne pride. Opisana sta dva bolnika z revmatoidnim artritisom in PML, vendar so ju zdravili tudi z drugimi učinkovinami, ki slabijo imunski sistem. Večja nevarnost za razvoj PML je pri bolnikih, ki poleg rituximaba prejemajo še citostatike, pri bolnikih po presaditvi krvotvornih matičnih celic in pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom.¹⁶

EMA (*angl.* European Medicines Agency) je izdala več opozoril glede povezave

Tabela 2: Temeljne značilnosti bioloških zdravil in nevarnosti za infekcijske bolezni. Učinkovine, ki so odobrene v Sloveniji, so označene z * : »Črna škatla« (angl. black box) pomeni opozorilo pri predpisovanju zdravil o potencialno smrtonosnih, življenje ogrožujočih in drugih nevarnih neželenih učinkih zdravil.

Ime zdravila (specialiteta)	Tip	Tarča	Indikacija	Nevarnost za hudo okužbo	Hude okužbe	Komentar
Humira (adalimumab)*	humani IgG1	TNFα	RA, JA, AS, PA, PP, CB	da, granulomatozne okužbe	nevame pljučne bakterijske okužbe, TBC, kandidoza, CMV, toksoplazmoza, nokardioza	»črna škatla« za okužbe
Remicade (infliximab)*	himerni IgG1	TNFα	RA, AS, PA, PP, CB, UK	da, granulomatozne okužbe	pljučnica, sepsa, TBC, nTM, listerioza, kandidoza, aspergiloza, kriptokokozna, salmoneloza, toksoplazmoza, bruceloza, bartoneloza, listerioza, CMV, reaktivacija HBV	»črna škatla« za okužbe
Enbrel (etanercept)*	humani dimerni fuzijski protein	TNFα	RA, JA, AS, PA, PP	da, granulomatozne okužbe; redkeje kot pri monoklonskih protitelesih; nevarno z anakinro	hude bakterijske okužbe, TBC, nTM, listerioza, histoplazmoza, kandidoza, aspergiloza, kriptokokozna, nokardioza, praživali, VZV	»črna škatla« za okužbe
Simpsoni (golimumab)*	humani IgG1	TNFα	RA, AS			
Cimzia (certolizumab pengol)	humani/zirani Fab' protitelesni fragment, konjugiran s polietilen glikolom	TNFα	CB	da, granulomatozne okužbe, vendar manj kot pri monoklonskih protitelesih	hude pljučne bakterijske okužbe, TB, virusne in glivične okužbe	»črna škatla« za okužbe
RoActemra (tocilizumab)*	humani/zirani IgG	zaviralec rec. za IL-6	RA			
Kineret (anakinra)*	neglikozilirani receptor IL-1	IL-1	RA	da	pljučnica, celulitis, TBC, nTM	
Orencia (abatacept)	fuzijski protein	zaviralec kostimulacije celic T	RA, JA	da, v kombinaciji z etanerceptom	pljučnica, sepsa, aspergiloza, sinusitis, kandidoza, bronhitis, okužbe kože, HSV, VZV	
Arcalyst (ritonavir)	dimerni fuzijski zaviralec proteina IL-1	IL-1	PSPC	da	meningitis, nMT, nevaren bronhitis	
Amevive (alefacept)	fuzijski protein	CD2: zavre aktivacijo celic T	PP	nejasno	celulitis, absces, okužba rane, toksični šok, pljučnica, apendicitis, holecistitis, gastroenteritis, nTM, gripa, HCV okužbe s herpes virusi	
Stelara (ustekinumab)*	humano monoklonsko protiteleso	anti IL-12 in IL-23	PP, PA	ne (morda še ni dovolj izkušenj)	ne (morda še ni dovolj izkušenj)	
MabCampath (alemtuzumab)*	humani/zirani IgG1	CD52	BKLL, TPLL, NHL, GVHD	da, povzroči dolgoročno limfopenijo	bakterijemija, pljučnica, meningitis, CMV, VZV, HSV, PCP, PML, adenovirus, akantameblaza, toksoplazmoza, histoplazmoza, kriptokokozna, aspergiloza, <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i> , virus BK, HHV-6, kandidoza, parvovirus, <i>Mucor</i> , TBC, nTM, <i>Rhodococcus</i> , reaktivacija HBV	
Mabthera (rituximab)*	himerni humani- mišji IgG1	CD20	NHL, BKLL, RA	da, za PML in hepatitis B	hude bakterijske okužbe, PML, parvovirus, CMV, HSV, VZV ter reaktivacija HBV in HCV	»črna škatla« za PML
Zevalin (⁸⁹ Y-ibritumomab tiuksetan)*	radiokonjugirani mišji IgG1	CD20	NHL	da, povzroči dolgotrajne citopenije	pljučnica, sepsa, celulitis, kolitis, driska, empiem, osteomielitis, perikarditis, virusna pljučnica, virusni hepatitis	»črna škatla« za dolgotrajne in hude citopenije

Ime zdravila (specialiteta)	Tip	Tarča	Indikacija	Nevarnost za hudo okužbo	Hude okužbe	Komentar
Bexxar (13 ¹ I-tositumomab)	radiokionjugirani mišji IgG2	CD20	NHL	da, povzročča dolgotrajne citopenije	pljučnica, sepsa, bronhitis, kožne okužbe, virusne okužbe	»črna škattla« za dolgotrajne in hude citopenije
Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin)	humanizirani IgG4	CD33	AML	da, zaradi dolgotrajne nevtropenije	nova sepsa, pljučnica, HSV, običajne okužbe pri nevtropeniji. <i>Staphylococcus hominis</i> , <i>Agrobacterium radiobacter</i> , <i>Acinetobacter lwoffii</i> , <i>Rodococcus</i> , <i>Pantoea agglomerans</i>	
Avastin (bevacizumab)*	humanizirani IgG1	VEGF	KRCA, nrmPCa, CaD	da, huda nevtropenija pri kombinaciji s kemoterapijo	sepsa, anaerobni absces jeter (<i>Bacteroides fragilis</i>), okužba nosnega pretina (<i>Fusarium</i>), endoftalmitis	»črna škattla« za prednje črevesja, včasih z abscesom
Erbix (cetuximab)*	himerni humano-mišji IgG1	EGFR 1 (erb B1)	KRCA, CaGV	da, dermatološka toksičnost z infekcijskimi zapleti	paronihija, absces, sepsa	
Vectibix (panitumumab)*	humani IgG2	EGFR 1 (erb B1)	KRCA	da, dermatološka toksičnost z infekcijskimi zapleti	paronihija, absces, sepsa	
Herceptin (trastuzumab)*	humani IgG1	EGFR 2 (erb B2, HER2)	CaD	da, v kombinaciji z kemoterapijo	vročina ob nevtropeniji	
Simulect (basiliximab)*	himerni humani - mišji IgG1	CD25	presaditev ledvic, GVHD	če trojni režim, je nevarnost CMV	CMV, HSV, bakterije, aspergiloza, nokardioza, kandidoza, praživali	
Orthoclone-OKT3 (muromonab)*	mišji IgG2	CD3	presaditev čvrstih organov, GVHD	da, vendar ni razlike z velikimi odmerki steroidov	bakterije (tudi <i>Listeria in Nocardia</i>), nTM, <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>P. jirovecii</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , CMV, EBV, HSV, virusi hepatitisov, VZV, adenovirus, enterovirus, RSV, virus parainfluenze	
Reopro (abxiximab)*	Fab' fragment himernega humano-mišjega IgG1	GP1Ib/3A	PKI	ne, incidenca pljučnice je rahlo večja kot pri placebo	pljučnica	
Tysabri (natalizumab)*	humanizirani IgG4	alfa4-intergrin	MS, CB	da, za PML, manj znano za druge okužbe	PML, okužbe z virusi herpes, gripa, <i>Cryptosporidium diarrheae</i> , bakterijske pljučnice, okužbe seči, PCP, <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Burkholderia cepacia</i>	
Xolair (omalizumab)*	humanizirani IgG1	IgE	astma	teoretično povečana nevarnost parazitov brez protidive s kliničnimi raziskavami	ne	
Synagis (palivizumab)	humanizirani IgG1	F protein RSV	RSV zaščita	ne	vnetje srednjega ušesa	

TNFA: dejavnik tumorske nekroze alfa; JIA: juvenilni idiopatski artritis; AS: ankilozirajoči spondilitis; PA: psoriatični artritis; PP: psoriza s plakii; CB: Crohnova bolezen; TBC: tuberkuloza; CMV: virus citomegalije; UK: uicerozni kolitis; nTM: netuberkulozna mikobakterioza; HBV: virus hepatitisa B; VZV: virus norice-pasave; IL-6: interleukin 6; IL-1: interleukin 1; HSV: virus herpes simpleks; PSPC: periodični sindrom, povezan s cryopyrin-om; CD2: antigen, ki se nahaja na različnih limfocitih; CD52: antigen, ki ga izražajo limfociti B in T ter makrofagi/monociti; BKLL: B-celična kronična limfatična levkemija; NHL: neHodgkinov limfom; GVHD: bolezen presadke proti gostitelju; PCP: pljučnica, povzročena s *Pneumocystis jirovecii*; PML: progresivna multifokalna levkoencefalopatija; HHV-6: humani herpes virus tip 6; CD20: antigen, ki ga izražajo limfociti B; HCV: virus hepatitisa C; CD33: antigen, prisoten pri akutnih mieloblastnih levkemijah; AML: akutna mieloična levkemija; VEGF: vaskularni endotelni rastni (angi. growth) faktor; KRCA: kolorektalni karcinom; nrmPCa: nemalocelčni pljučni karcinom; CaD: karcinom dojke; EGFR 1 (erb B1): receptor-1 epidermalnega rastnega dejavnika; CaGV: karcinom glave in vratu; EGFR 2 (erb B2, HER2): receptor-2 epidermalnega rastnega dejavnika; CD25: a-veriga receptorja IL-2; CD3: značilni antigen na limfocitih; EBV: virus Epstein Barr; RSV: respiratorni sincicijski virus; GP1Ib/3A: receptor, pomemben pri agregaciji trombocitov; PKI: perktutana koronarna intervencija; alfa4-intergrin: aktivacijski antigen, ki se nahaja na levkocitih (razen nevtrofilcev); MS: multipla skleroza; IgE: imunoglobulini razreda E

med rituximabom in PML. Bolniki z revmatoidnim artritisom, ki prejemajo rituximab, morajo imeti pri sebi „Bolnikov opozorilni karton“, na katerem je zabeleženo bolnikovo in zdravnikovo ime, datum začetka zdravljenja z rituximabom ter opis simptomov in znakov, značilnih za PML. Če je podan sum na PML, je potrebno rituximab takoj ukiniti do izključitve bolezni.^{16,17}

*Zevalin (90Y-ibritumomab tiuksetan)** – anti CD20 (indikacije: *ne-Hodgkinov limfom*). Zaradi razvoja (pan)citopenij je večja pojavnost infekcijskih bolezni. Pogoste so okužbe zgornjih dihal, okužbe sečil, gastroenterokolitis in pljučnice. Redkeje se pojavljajo sepsa, celulitis, empiem, osteomielitis, perikarditis in virusni hepatitis.¹⁸

Bexxar (131I-tositumomab) – anti CD20 (indikacije: *ne-Hodgkinov limfom*). Poglaviti nevarnostni dejavnik je nevtropenija. Pričakujemo več bakterijskih in virusnih okužb zgornjih dihal in pljučnice.¹⁹

Protitelesa proti CD33 (antigen na levkemičnih celicah granulocitne vrste)

Mylotarg (gemtuzumab ozogamicin) (indikacije: *akutna mieloična levkemija*). Pojavnost infekcijskih bolezni je večja. Pričakujemo lahko sepse (*Pseudomonas aeruginosa* spp., *Acinetobacter* spp., *Klebsiella* spp.) ter pljučnice in vročinska stanja ob nevtropeniji. Opisane so okužbe z *neobičajnimi povzročitelji*, kot so bakterije *Staphylococcus hominis*, *Agrobacterium radiobacter*, *Acinetobacter lwoffii*, *Rhodococcus* spp in *Pantoea agglomerans*.²⁰

Protitelesa proti žilnemu endotelnemu rastnemu dejavniku (preprečevanje angiogeneze)

*Avastin (bevacizumab)** – deluje proti žilnemu endotelnemu rastnemu dejavniku (indikacije: *kolorektalni karcinom, karcinom dojke, nemalocelični pljučni karcinom*). Nevarnost za okužbe je povečana pri sočasnem zdravljenju s citostatiki, ko pogosto pride do hude nevtropenije. Lahko pride do vročinskega stanja ob nevtropeniji (febrilna nevtropenija), sepse, pnevmonitisa, opisana sta

absces jeter (*Bacteroides fragilis*) in perforacija nosnega pretina (*Fusarium*). Obstaja tudi nevarnost predrtja črevesja z možnostjo nastanka abscesa.²¹

Protitelesa proti receptorju za epidermalni rastni dejavnik

Receptor EGFR 1 (erb B1) izražajo številni karcinomi (npr. kolorektalni karcinomi, karcinomi glave in vratu) in tudi normalna epitelna tkiva, kot so koža ter lasni folikli. Receptor EGFR 2 (erb B2 ali HEP2-neu) izražata rak dojke in rak želodca.

*Erbix (cetuximab)** – proti EGFR 1 (indikacije: *kolorektalni karcinom, karcinom glave in vratu*). Do okužb pride zaradi toksičnega delovanja zdravila na kožo, kjer se lahko pojavijo aknam podobne spremembe in paronihije, ki jih povzroči bakterija *Staphylococcus aureus*, s posledičnim abscesom in sepso.²²

*Vectibix (panitumumab)** – proti EGFR 1 (indikacije: *kolorektalni karcinom*). Okužbe so podobne kot pri cetuximabu in so navadno blage. Pri sočasnem zdravljenju s citostatiki pa lahko pride do nevarnih okužb.¹

*Herceptin (trastuzumab)** – proti EGFR 2 (indikacije: *karcinom dojke*). Okužbe, najpogosteje zgornjih dihal in sečil, so na splošno blage. Ni opisov oportunističnih okužb. Pri sočasni uporabi z nekaterimi citostatiki (npr. s paklitaxelom) je povečana nevarnost okužbe in vročinskih stanj ob nevtropeniji. Opisani so tudi primeri intersticijske pljučne bolezni, ki lahko ogrozi bolnikovo življenje, pri kateri ni znano v kolikšni meri gre za infekcijski vzrok. Znano pa je, da trastuzumab pogosto vodi v oslABLJENO delovanje levega prekata s srčnim popuščanjem.¹

Nekatere druge indikacije za biološka zdravila

Monoklonska protitelesa za preprečevanje zavrntive presadka in za preprečevanje bolezni presadka proti gostitelju

*Simulect (basiliximab)** – anti CD25 (indikacije: *presaditev ledvice, GVHD*). V prvih

raziskavah niso poročali o večji pojavnosti okužb glede na placebo. Pri uporabi basiliximaba so ugotavljali bakterijske okužbe (posebno sečil), okužbe z virusoma CMV in HSV, aspergilozo, nokardiozo, kandidozo in okužbe s paraziti. Pri prejemnikih jeter so ugotavljali manj ponovitev hepatitisa C, ni pa bilo razlik v pojavnosti popresaditvene limfoproliferativne bolezni in CMV boleznih.^{23,24}

*Orthoclone – OKT3 (muromonab)** – anti CD3 (indikacije: presaditev čvrstih organov, GVHD). Pojavnost okužb se ne razlikuje v primerjavi s protitimocitnim globulinom, več pa je popresaditvene limfoproliferativne bolezni in limfomov. Pri uporabi OKT3 so se pojavljale različne okužbe, npr. z bakterijo *L. monocitogenes*, bakterijo *Nocardia* spp, z netuberkuloznimi mikobakterijami, *Aspergillus* spp., *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *P. jirovecii*, *T. gondii*, z virusi CMV, EBV, HSV, VZV, adenovirusi, enterovirusi, respiratornim sincicijskim virusom (RSV) in virusi hepatitsov. Pojavnost okužb se ne razlikuje v primerjavi z basiliximabom, daclizumabom ali velikimi odmerki glukokortikoidov. Če OKT 3 kombiniramo z drugimi biološkimi zdravili in imunosupresivnimi učinkovinami, je potrebna zaščita proti CMV in HSV (valganciklovir).²⁵

Uporaba bioloških zdravil v kardiologiji

Reopro (abciximab) – proti receptorju IIb/IIIa, ki je pomemben pri zlepljanju trombocitov (indikacija: dodatno zdravljenje ob perkutanih koronarnih ukrepih pri akutnem koronarnem sindromu). Učinkovina ni povezana s povečano nevarnostjo za okužbe.²⁶

Uporaba bioloških zdravil pri nevroloških boleznih

*Tysarbi (natalizumab)** – proti alfa4-integrinom, ki se nahajajo na različnih levkocitih (indikacija: multipla skleroza, Crohnova bolezen). Večina raziskav ne poroča o večjem tveganju za infekcijske bolezni. Obstaja 0,1-odstotka nevarnosti za razvoj PML, zato natalizumaba ne smemo kombinirati z

drugimi učinkovinami, ki slabijo imunski sistem. Bolniku, ki ga začnemo zdraviti z natalizumabom, moramo v prvih treh mesecih zdravljenja napraviti magnetnoresonančno preiskavo glave. Bolnik mora imeti pri sebi „Bolnikov opozorilni karton“.^{16,27}

Uporaba bioloških zdravil pri boleznih pljuč

*Xolair (omalizumab)** – proti IgE (indikacija: astma, alergični rinitis). Pojavljajo se blage okužbe zgornjih dihal in virusne okužbe, vendar pojavnost ni večja kot pri placebo.²⁸

Synagis (palivizumab) – anti RSV (indikacija: zaščita otrok z velikim tveganjem za okužbo z RSV). Ni večje nevarnosti za infekcijske bolezni. Poročajo o okužbah zgornjih dihal, rinitisu in vnetju srednjega ušesa.²⁹

Zaključek

Zdravljenje z biološkimi zdravili je hitro razvijajoče se področje medicine, kjer so novosti (in tudi nevarnosti glede okužb) vsakdanje. Vsak zdravnik, ki se ukvarja s tovrstnimi bolniki, mora vedeti, da pri njih pogosteje pride do nalezljivih bolezni, ki so lahko tudi zelo nevarne. To velja posebno za različne specialiste, ki uporabljajo biološka zdravila, za infektologe, ki morajo sodelovati pri diagnostiki in zdravljenju zapletov zaradi okužb in za družinske zdravnike, ker se zapleti zaradi okužb lahko pojavijo pozno po ukinitvi bioloških zdravil, ki imajo pogosto dolgo razpolovno dobo. V naslednjih letih bo tudi pri nas vse več bioloških zdravil s ciljnimi vplivi na imunske odzive in z nevarnostjo razvoja infekcijskih bolezni. Poznavanje vseh možnih zapletov pri uporabi bioloških zdravil je pomembno za njihovo čim boljše klinično uporabnost.

Literatura

1. Salvana EMT, Salata RA. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 274–90.
2. Mola EM, Balsa A. Infectious complications of biologic agents. Rheum Dis Clin N Am 2009; 35: 183–99.

3. Belknap R, Reves R, Burman W. Immune reconstitution to *Mycobacterium tuberculosis* after discontinuing infliximab. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9: 1057–8.
4. Pretnar J, Zakotnik B. Smernice za cepljenje bolnikov po presaditvi krvotvornih matičnih celic. *Zdrav Vestn* 2010; 79: 320–2.
5. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296: 2275–85.
6. Furs DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003; 30: 2563–71.
7. St. Clair EW, van der Heijde DM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432–43.
8. Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1754–64.
9. Kremer J, Ritchlin C, Mendelsohn A, Baker D, Kim L, Xu Z, et al. Golimumab, a new human anti-TNFalpha antibody, administered intravenously in patients with active rheumatoid arthritis: 48 week efficacy and safety results of a phase 3, randomized, double blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 917–28.
10. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 222–32.
11. Nogid A, Pham DQ. Role of abatacept in the management of rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 2006; 28: 1764–78.
12. Hoffman HM, Throne ML, Amar JN, Sebai M, Kivitz AJ, Kavanaugh A, et al. Efficacy and safety of riloncept (interleukin-1 Trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2443–52.
13. Goffe B, Papp K, Gratton D, Krueger GG, Darif M, Lee S, et al. An integrated analysis of thirteen trials summarizing the long-term safety of alefacept in psoriasis patients who have received up to nine courses of therapy. *Clin Ther* 2005; 27: 1912–21.
14. Farhi D. Ustekinumab for the treatment of psoriasis: review of three multicenter clinical trials. *Drugs Today* 2010; 46: 259–64.
15. Martin SI, Marty FM, Fiumara K, Treon SP, Gribben JG, Baden LR. Infectious complications associated with alemtuzumab use for lymphoproliferative disorders. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 16–24.
16. Carson KR, Focosi D, Major EO, Petrini M, Richey EA, West DP, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab and efalizumab: Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol* 2009; 10: 816–24.
17. Calabreses LH, Molloy ES. Progressive multifocal leukoencephalopathy in the rheumatic diseases: assessing the risks of biological immunosuppressive therapies. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 64–5.
18. Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for non-Hodgkin lymphoma: historical perspective and current status. *J Clin Exp Hematop* 2007; 47: 43–60.
19. Horning SJ, Younes A, Jain V, Kroll S, Lucas J, Podoloff D, idr. Efficacy and safety of tositumomab and iodine-131 tositumomab (Bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol* 2005; 23: 712–9.
20. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Spinosa G, Giannoccaro M, Rizzi R, idr. Gemtuzomab ozogamicin with cytarabine and mitoxantrone as a third-line treatment in a poor prognosis group of adult acute myeloid leukemia patients: a single-center experience. *Ann Hematol* 2007; 86: 425–8.
21. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA, idr. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 375: 2666–76.
22. Boucher KW, Davidson K, Mirakhur B, Goldberg J, Heymann WR. Paronychia induced by cetuximab, an anti-epidermal growth factor receptor antibody. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 632–3.
23. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, del Castillo D. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1967–77.
24. Huurman VA, Kalpoe JS, van de Linde P, Vaessen N, Ringers J, Kroes AC, idr. Choice of antibody immunotherapy influences cytomegalovirus viremia in simultaneous pancreas-kidney transplant recipients. *Diabetes Care* 2006; 29: 842–7.
25. Segovia J, Rodriguez-Lambert JL, Crespo-Leiro MG, Almenar L, Roig E, Gomez-Sanchez MA, idr. A randomized multicenter comparison of basiliximab and muromonab (OKT3) in heart transplantation: SIMCOR study. *Transplantation* 2006; 81: 1542–8.
26. Walther A, Czabanka M, Gebhard MM, Martin E. Glycoprotein IIB/IIIa-inhibition and microcirculatory alterations during experimental endotoxemia – an intravital microscopic study in the rat. *Microcirculation* 2004; 11: 79–88.
27. Stüve O, Marra CM, Jerome KR, Cook L, Cravens PD, Cepok S, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol* 2006; 59: 743–7.
28. Steiss JO, Strohner P, Zimmer KP, Lindemann H. Reduction of the total IgE level by omalizumab in children and adolescents. *J Asthma* 2008; 45: 233–6.
29. Sáez-Llorens X, Moreno MT, Ramilo O, Sánchez PJ, Top FH Jr., Connor EM. Safety and pharmacokinetics of palivizumab therapy in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 707–12.