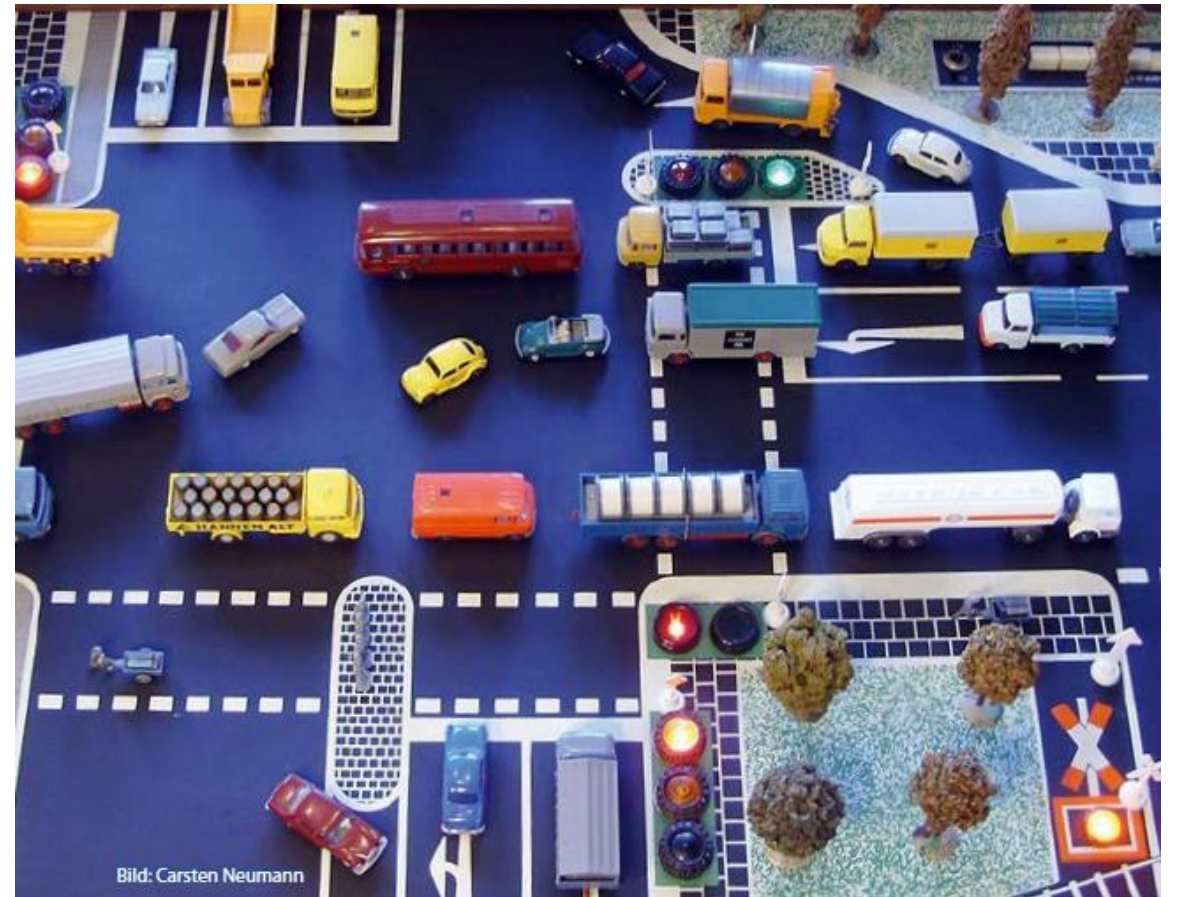


Infektionen unter Immunsuppression

Urs Steiner
Huldrych Günthard
Carsten Depmeier



Fallvorstellung



Herr K. *1949, pensionierter Landwirt (Kühe, Geissen)

Fallvorstellung

Hauptdiagnosen:

1. Chronische Niereninsuffizienz Stadium V (ADPKD)
2. Colitis ulcerosa (ED 08/2014)

Nebendiagnosen:

- Arterielle Hypertonie mit Cor hypertonicum (EF 65%)
- Nichtinsulinpflichtiger Diabetes mellitus Typ II (kurzzeitig OAD 2009-2010, dann diätetisch)
- Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (cPAP)
- Adenokarzinom der Prostata (G2)
- Biliäre Pancreatitis 01/2014 -> CHE 02/2014
- Clostridium difficile Enterocolitis 02/2014
- Sigmadivertikulose

Medikation:

- Minoxidil 10mg 1-0-1
- Calcimagon D3 forte 1-0-0
- Prednisolon 20mg 1-0-0
- Vedolizumab (Entyvio 300 mg) i.v. seit 06/2016

Fallvorstellung

1. Chronische Niereninsuffizienz Stadium V (ADPKD)

- Lebendnierentransplantation 11/2003 (Ehefrau)
- Immunsuppression:
 - Sirolimus, Mycophenolat-Mofetil bis 03/2008
 - Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil, Prednison bis 06/2009
 - Ciclosporin, Mycophenolat-Mofetil, Prednison bis 2014
- Transplantationsglomerulopathie mit segmentaler Sklerose bei Donor-spezifischen AK -> schwere arterieller Hypertonie, Stoffwechselentgleisung, zunehmende TX-Verschlechterung ab 2009
- Hämodialyse ab 11/2014 via Cimino-Shunt (mo, mi, fr)

2. Colitis ulcerosa (ED 08/2014)

- Klinik: Blutig-schleimige Diarrhoe (ca. 3-6/d)
- Befallsmuster: Linkes Hemicolon, Rektum (führend Pseudopolypen, narbige Veränderungen 05/2016)
- Calprotectin 18.05.2016: 296 mg/kg
- Immunsuppression bis dato lediglich mit Prednison 20 mg alle 2 Tage ab 02/2016
 - Induktionsphase mit Vedolizumab ($\alpha 4\beta 7$ -Integrin-Inhibitor) seit 06/2016 (300 mg i.v. w 0, 2, 6) geplant
 - Fortführung der Infusionen alle 8 Wochen

Fallvorstellung

Doch dann kam der 14.07.2016....

Symptomatik auf NF-Station KS Schwyz:

- Vorstellung abends bei perakuten Unterbauchschmerzen, Fieber bis 40° (Wohlbefinden bis Mittag)
- Dauerschmerz im Unterbauch, nicht-krampfartig «anders als Colitisschub»
- Am Morgen wenig Blutbeimengungen im Stuhl, keine Diarrhoe (nichts Ungewöhnliches)

Status:

- VP: BD 183/86 mmHg, P 85/min, SpO2 97% RL, Temp. 38.2°C (nach PCM)
- Untersuchungsgang blande mit Ausnahme:
 - Druckdolenz im rechten Unterbauch und (neu-aufgetretenem?) Strömungsgeräusch paraumbilical
 - 3/6 Systolikum P.m. II. ICR rechts mit Fortleitung in die Carotiden

Fallvorstellung

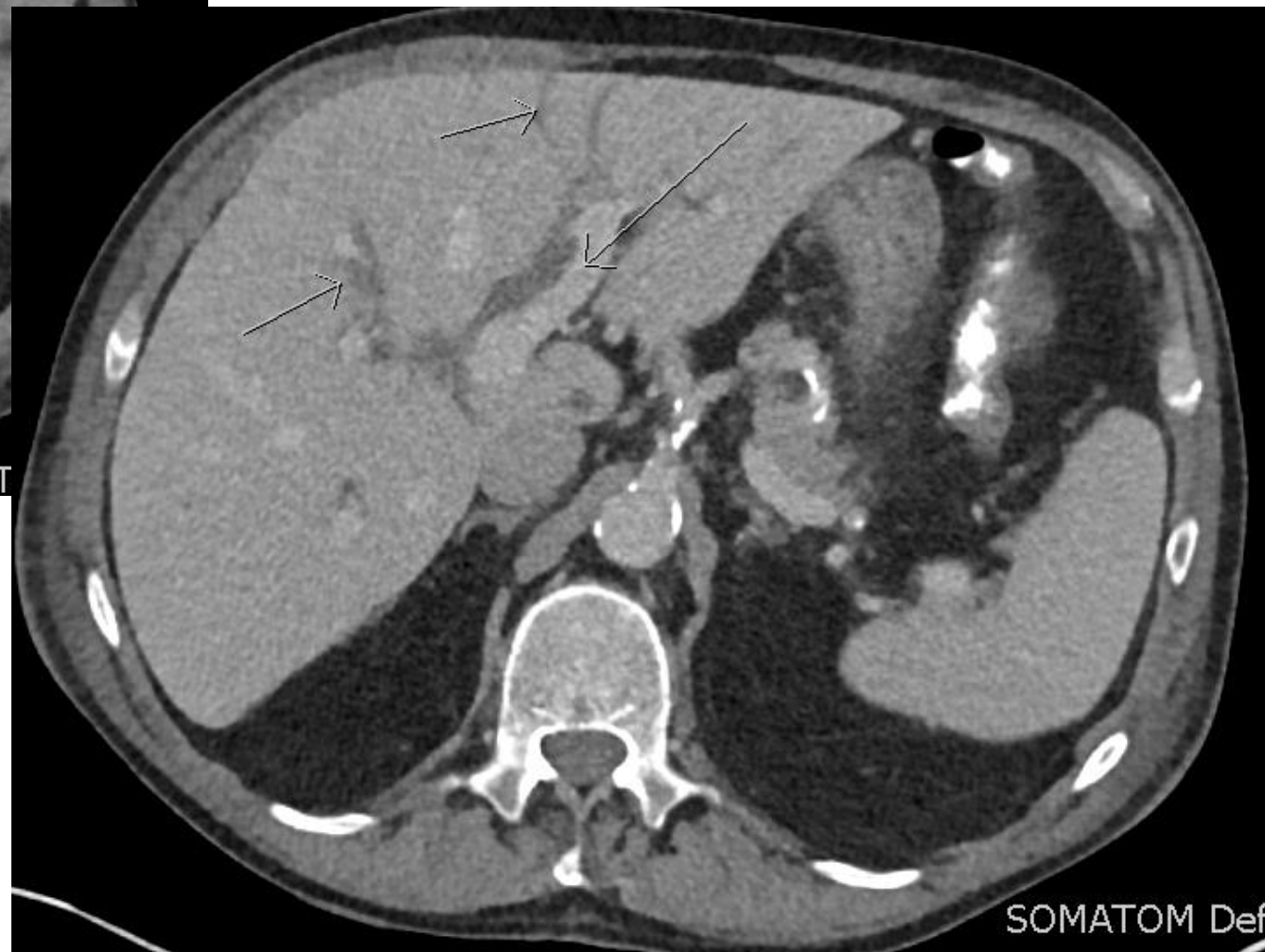
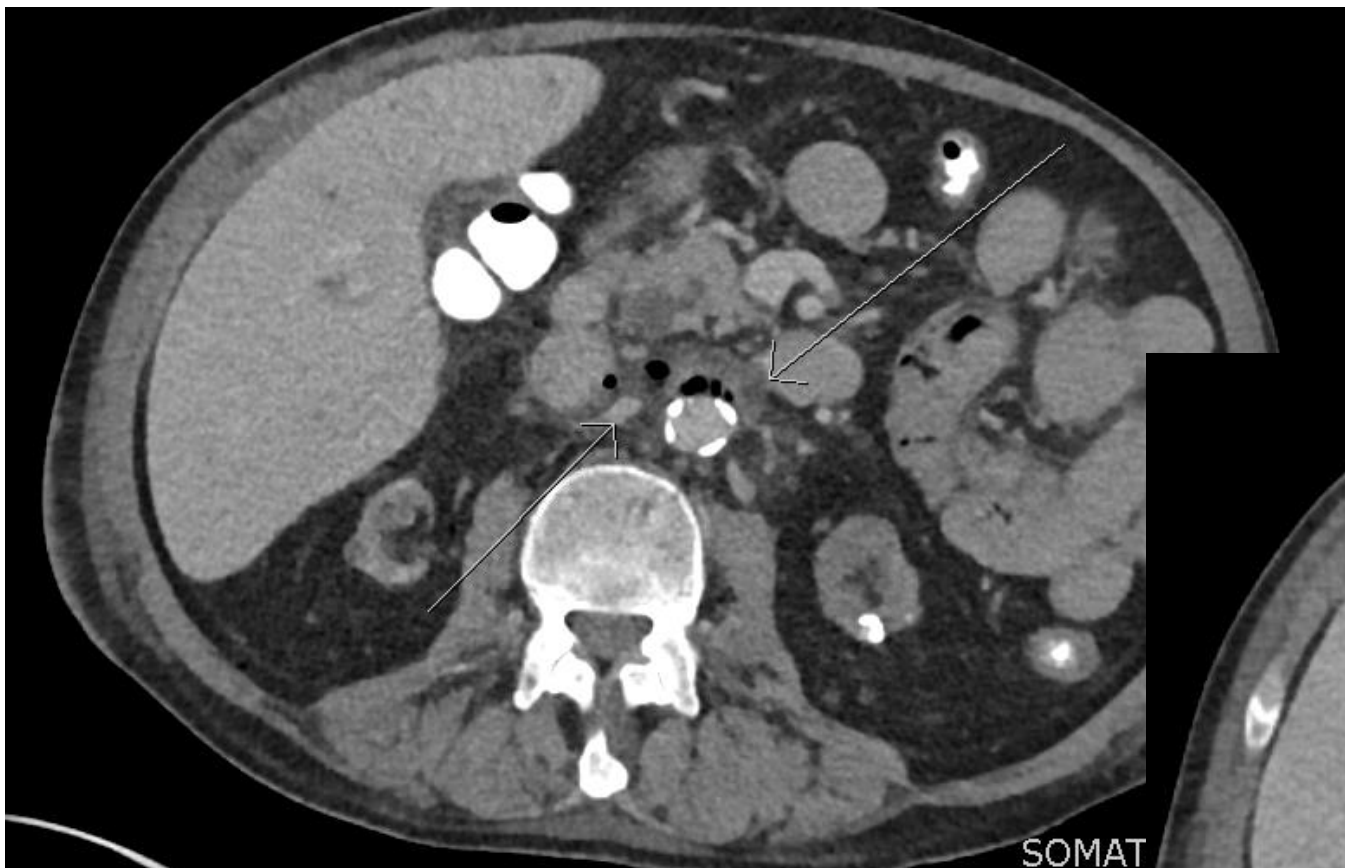
Labor:

- CRP 200 mg/l, Leukozyten 13 G/l (90% NG), Krea 626 μ mol/l (eGFR 8 ml/min), K 5.9 mmol/l, Glukose 30.2 mmol/l
- Abnahme von 2 x 2 BK peripher
- Abnahme von 1 Stuhlkultur

CT-Thorax et Abdomen (nativ bei noch vorhandener Restdiurese):

- Diskretes Infiltrat ML rechts
- Sigmadivertikulose ohne Diverticulitiszeichen
- Ödemzone mit Luftansammlungen in der Umgebung der Aorta infrarenalis mit Ausdehnung bis zur A. mesenterica inferior
- In Zahl und Grösse pathologische Lymphknoten mesenterial und in der Leberpforte





Fallvorstellung

Procedere:

BZ-Korrektur und Verlegung ins Zentrumspital (USZ) bei Verdacht auf Mesoarthritis

Bei Eintreffen des Patienten am USZ:



Infektiologisches Konsilium mit der Fragestellung:
«V.a. Aortitis abdominalis -> Mitbeurteilung und Therapievorschlagn»

Infektiologisches Konsilium

DD Aortitis?

Genese der *infektiösen* Aortitis?

Läuse & Flöhe – Kausalität?

Wen habe ich vor mir?

Diagnostische Schritte?

Therapiekonzept?

Infektiologisches Konsilium

DD Aortitis*

Inflammatorisch/rheumatisch

- Riesenzellarteriitis
- Takayasu-Arteritiis
- Panarteriitis nodosa
- Rheumatoide Arthritis
- SLE
- Morbus Adamantiades-Behçet
- HLA B27 pos. Spondylarthropathie
- Sarkoidose

Sonstiges

- zystische Medianekrose «Erdheim-Gsell»
- paraneoplastische Vaskulitis
- chronische idiopathische Periaortitis («M. Ormond»)

Infektiös

- Staph. aureus, SKN (30-70%)
- Salmonella sp. (15-24%)
- Strept. pneumoniae
- Enterokokken
- Listerien
- Bacteroides fragilis
- Clostridium septicum
- Coxiellen

- Lues
- Mykobakterien

- Aspergillen
- Candida

- HBV/HCV/VZV

Infektiologisches Konsilium

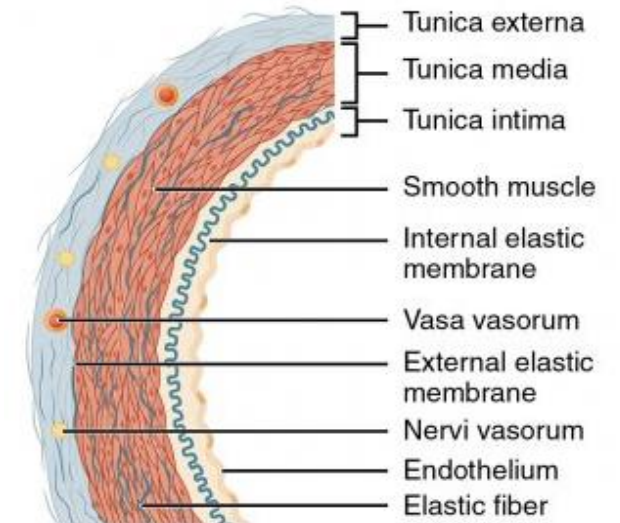
Genese der infektiösen Aortitis

Definition*:

Inflammation der Gefäßwand (einzelne bis alle Schichten von Intima bis Adventitia) mit einer konsekutiven Destruktion der elastischen Fasern mit oder ohne Ausweitung des Gefäßes (mykotisches Aneurysma)

Infektionswege*:

- Bakteriämie (Adhäsion von Bakterien an vorgeschädigtes Endothel z.B. Arteriosklerose)
- Septische Streuung via Vasa vasorum z.B. i.R. Endocarditis
- Per continuitatem (Primarius Darm, Knochen, Lymphknoten, Lunge,...)
- Direkte Inokulation / Kontamination (Angiographien, OPs ..)



Infektiologisches Konsilium

Läuse und Flöhe?

- Pneumonie ML rechts (CT-graphisch V.a.)
- Endocarditis (erstmals beschriebenes 3/6-Systolikum über AOK)
- Shunt-assoziierte Bakteriämie (Cimino-Shunt mit HD-Intervall Mo-Mi-Fr)
- Cholangitis (CT-graphisch: intrahepatische Cholestase, anamnestisch biliäre Pancreatitis 2014)
- Infektiöse Diarrhoe unter Immunsuppression (CMV, HSV, Clostridium difficile, Mykobakterien, atyp. Bakterien (Listerien, Brucellen, Francisellen als Landwirt)
- Colitisschub / Fistel / Perforation (Lufteinschlüsse)

Infektiologisches Konsilium

Wen habe ich vor mir?

Überlegungen:

- Landwirt mit Tierkontakt (Erweitertes Erregerspektrum)
- Nosokomial vs. health care associated vs. community acquired (3 x Woche Dialysestation)
- Terminale Niereninsuffizienz (Anpassung allfälliger Antiinfektiva an eGFR und Dialyseschema)
 - Pat. hat ca. 500 ml Restausscheidung
- Verkürzte / verminderte Resorptionszeit bei chronischer Diarrhoe
- Immundefizienz / Immunsuppression
 - Status nach 11-jähriger Therapie mit mTOR-Inhibitoren, Calcineurininhibitoren, MMF, Steroide
 - Aktuell 20 mg seit Monaten gel. bedarfsweise bis 50 mg, Vedolizumab 2 x erhalten)
 - Interaktionen mit Medis (CYP3A4,...)

Infektiologisches Konsilium

Diagnostische Schritte

Vor dem Hintergrund

- der Genese
- der mgl. Begleitdiagnosen / Vorgeschichte
- der Immundefizienz

- ✓ Wiederholung des mikrobiologischen samplings um Trefferwahrscheinlichkeit zu erhöhen
 - 2 x 2 BK allgemeine Bakteriologie
 - BK auf Mykobakteriologie
 - Eubakterielle Breitspektrum-PCR
 - Lues-Serologie
 - Stuhlkulturen (allg. Bakteriologie, Clostridium difficile)
 - Uricult
- ✓ CT-Abdomen im Verlauf (zur Früherfassung aneurysmatischer Erweiterungen)
- ✓ TTE



Infektiologisches Konsilium

Therapiekonzept

Antiinfektiv:

- ✓ Piperacillin/Tazobactam 4.5 gr alle 12 h i.v. (breites Spektrum bei unklarem Primär-Focus)
- ✓ Vancomycin 1 gr. i.v. loading dose nach Hämodialyse, anschliessend Talspiegel vor nächster HD mit Anpassung der Dosis in Abhängigkeit hiervon
- ✓ Fluconazol 400 mg i.v. nur an Hämodialysetagen (nach HD)
- ✓ Ciprofloxacin 200 mg alle 12 h i.v. (Ratio optimale Abdeckung von Salmonellen, ESBL)
- ✓ Start am 15.07.2017 unmittelbar nach mikrobiologischem Sampling

Allgemein:

- ✓ Pausieren des Vedolizumabs
- ✓ Reduktion des Prednisolons und ggfs. im Verlauf switch auf «topische Therapie» in RS Gastroenterologie
- ✓ Optimierung der BZ-Einstellung via Insulin
- ✓ Optimierung des Blutdruckmanagements
- ✓ Volumenmanagement in RS mit Nephrologie

Infektiologisches Konsilium



Mikrobiologie 16.07.2017:
4/4 BK positiv auf gram-negative Stäbchen

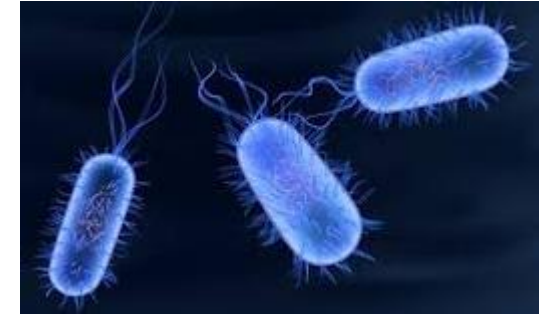
Mikrobiologie 17.07.2017:
Differenzierung ergab *Salmonella enterica* ssp. *Enterica typhimurium*

Infektiologisches Konsilium

Salmonella

Steckbrief:

- Gram-negatives Stäbchen der Gattung Enterobacteriaceae
- begeißelt, fakultativ anaerob, nicht sporenbildend
- 2 Spezies
 - *S. bongori* (22 Serotypen)
 - *S. enterica* (6 Subspezies mit 2500 Serotypen; ***S. enterica ssp enterica* 99.5% der Salmonellosen**)
- Unterscheidung anhand Antigenen
 - O-Antigen (Membran-AG)
 - H-Antigen (Geisselantigen)
 - K-Antigen (Hüllenantigen)
- **Häufigster Erreger Durchfallerkrankungen weltweit**
- Zoonose



SITE	INCIDENCE	RISK FACTORS	MANIFESTATIONS	COMPLICATIONS	MORTALITY	DIAGNOSIS	THERAPY
Endocarditis	0.2%-0.4%	Preexisting valvular heart disease	Valvular vegetation, infected mural thrombus	Valve perforation, relapse (20%-25%), pericarditis	≈70%	Blood culture, echocardiography	Early valve surgery + 6 wk P ceph 3, P ampicillin, or P, then PO fluoroquinolone
Arteritis	Rare	Atherosclerosis, aortic aneurysm, endocarditis, prosthetic graft, myelodysplasia	Prolonged fever, pain in back, chest, or abdomen	Mycotic aneurysm, aneurysm rupture, aortoenteric fistula, vertebral osteomyelitis	14%-60%	Blood culture, sonogram, MRI or CT	Early surgical intervention + 6 wk P ceph 3, P ampicillin, or P, then PO fluoroquinolone
Central nervous system	0.1%-0.9%	Infants (especially neonates)	Meningitis, ventriculitis, brain abscess, subdural empyema, encephalopathy	Seizures, mental retardation, hydrocephalus, brain infarction, relapse	≈20%-60%	CSF culture, CT or MRI	≥3 wk P ceph 3, P ampicillin, or a carbapenem
Pulmonary	Rare	Lung malignancy, structural lung disease, sickle cell anemia	Pneumonia	Lung abscess, empyema, bronchopleural fistula	≈25%-60%	Respiratory culture, chest radiograph	≥2 wk P/PO abx
Bone	<1%	Sickle cell anemia, male gender, connective tissue disease, immunosuppression	Femur, tibia, humerus, lumbar vertebrae	Relapse, chronic osteomyelitis	Very low	Bone radiograph	≥4 wk P ceph 3, P ampicillin, or P, then PO fluoroquinolone + surgery for sequestra
Joint, reactive	0.6%	HLA-B27, antimicrobial therapy	Joints (≥ three joints) involved (especially knee, ankle, wrist, and sacroiliac)	Prolonged symptoms (mean duration, 5.5 mo)	Negligible	Joint fluid examination and culture	Nonsteroidal anti-inflammatory agent
Joint, septic	0.1%-0.2%	Osteoarthritis, connective tissue disease, sickle cell disease, prosthetic joint	Knee, hip, shoulder	Joint destruction, osteomyelitis	Very low	Joint fluid examination and culture	Repeated needle aspiration + ≥4 wk P/PO abx
Muscle/soft tissue	Rare	Local trauma, male gender, diabetes, HIV infection	Abscess, pyomyositis	Osteomyelitis, endovascular infection, frequent relapse	≈33%	Ultrasonography, aspiration	Drainage + ≥2 wk P abx
Hepatobiliary	Rare	Cholelithiasis, cirrhosis, amebic abscess,	Hepatomegaly, cholecystitis, hepatic abscess	Rupture with secondary peritonitis,	≈10%	Ultrasonography, aspiration	Drainage + ≥2 wk P abx

Mandell, Principles and Practice of Infectious Diseases 2.Vol. (2014)

Infektiologisches Konsilium

Vaskuläre Infektionen durch Salmonella

Eintrittspforte:

- Gastrointestinaltrakt -> Bakteriämie
 - Risiko für vaskulären Infekt bei non-typh. Salmonella-Bakteriämie: 20%
 - Salmonella enteritidis (40%)
 - Salmonella cholerasuis (30%)

Lokalisation:

- Aorta abdominalis 52% (Arteriosklerose am ausgeprägtesten)
- Aorta thoracica 17%
- Koronararterien 9%

Komplikationen:

- Aneurysmabildung (90% d. F.)
 - Ruptur des Aneurysmas in 61% d. F. - meistens früh (< 2 W. nach den ersten positiven BK)

Infektiologisches Konsilium

Überdenken der therapeutischen Schritte...

Anpassung der antibiotischen Therapie gemäss Antibiotogramm und Stoppen unnötiger Antiinfektiva

Essentielle Frage: **Ob und wann operieren?**

- Interdisziplinäres Vorgehen unter Einbezug der Gefässchirurgen und interventionellen Radiologen
- Keine randomisierten klinischen Studien -> Diskussionen kontrovers
- Mortalität: rein medikamentös vs. kombinierte Therapie **55-96%! vs. 38%**

Operative Möglichkeiten:

- Offener operativer Aortenersatz (v.a. wenn bereits Komplikationen aufgetreten sind)
- Endovascular Aneurysm-Repair (EVAR)



Fallvorstellung

Verlauf....

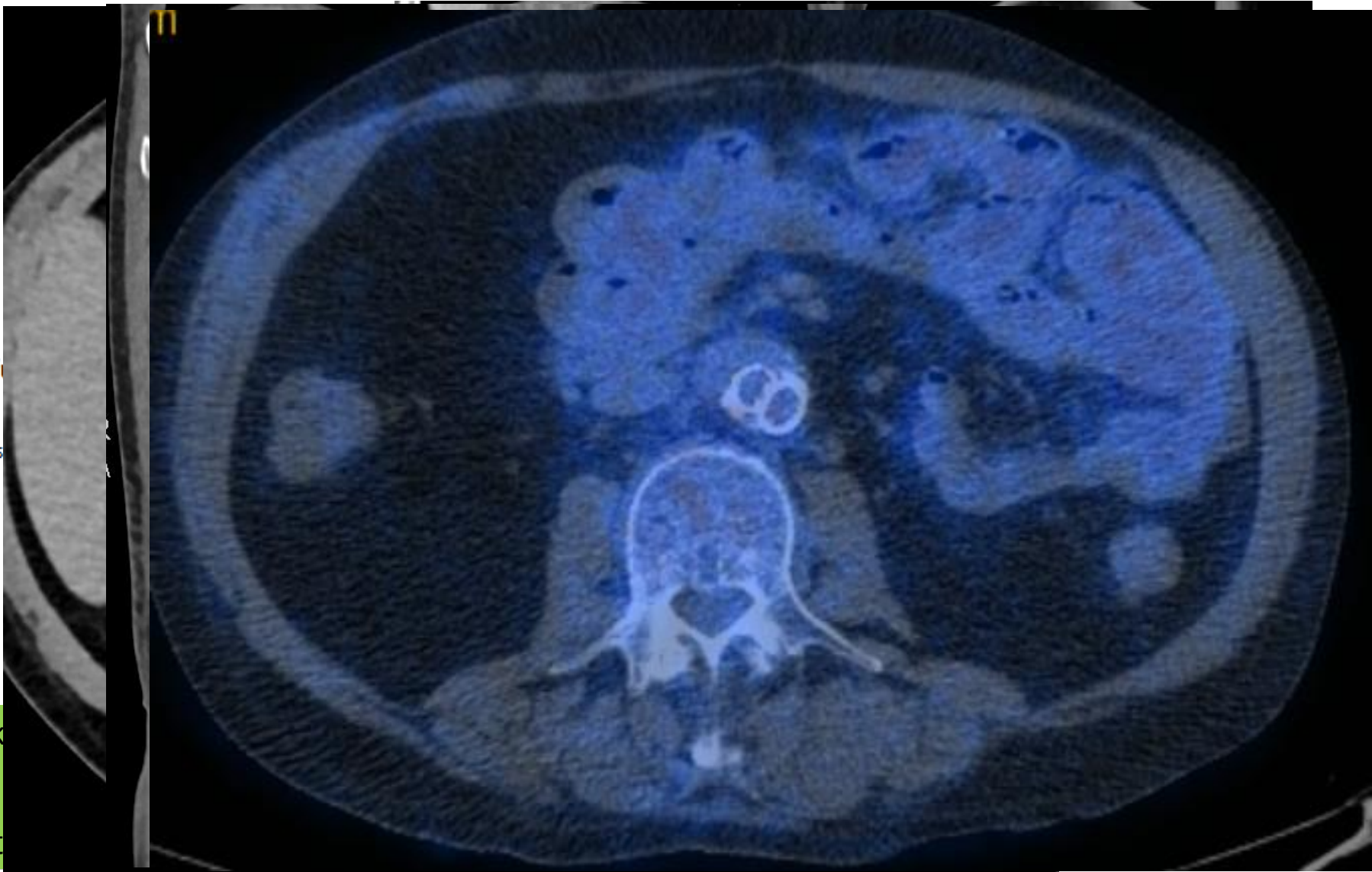
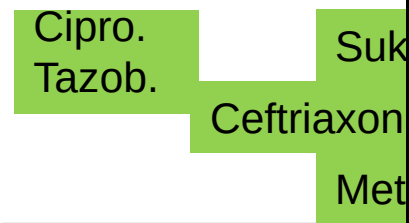


Mikrobiologischer Endbefund

Gram aus Blutkulturflasche
Gram-negative Stäbchen: nachweisbar

Kulturergebnisse

Salmonella sp. [1]: nachweisbar
in der aeroben Flasche



15.07.

17.07.

20.07.

05.08.

08.08.

21.09.

22.09.

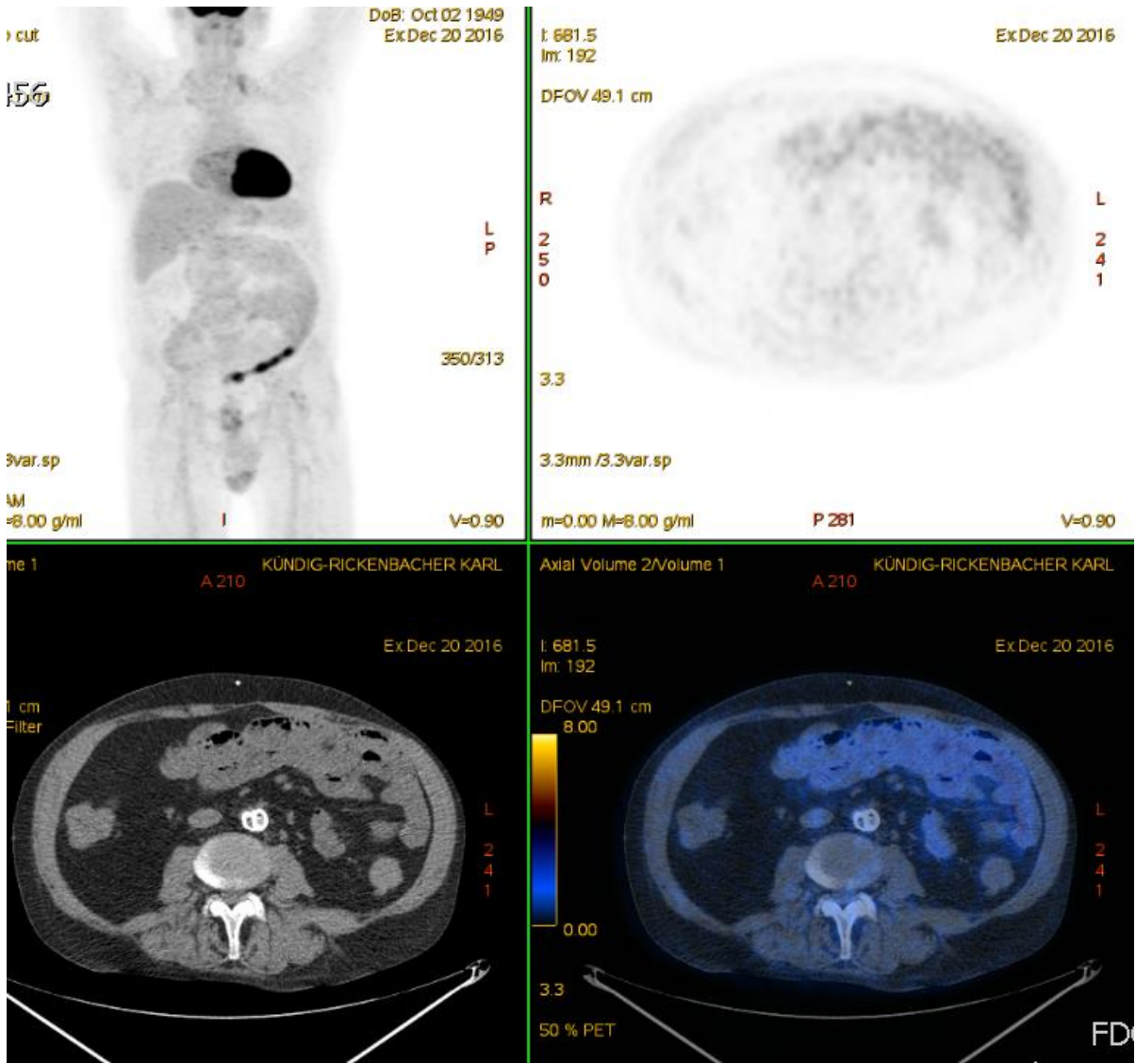
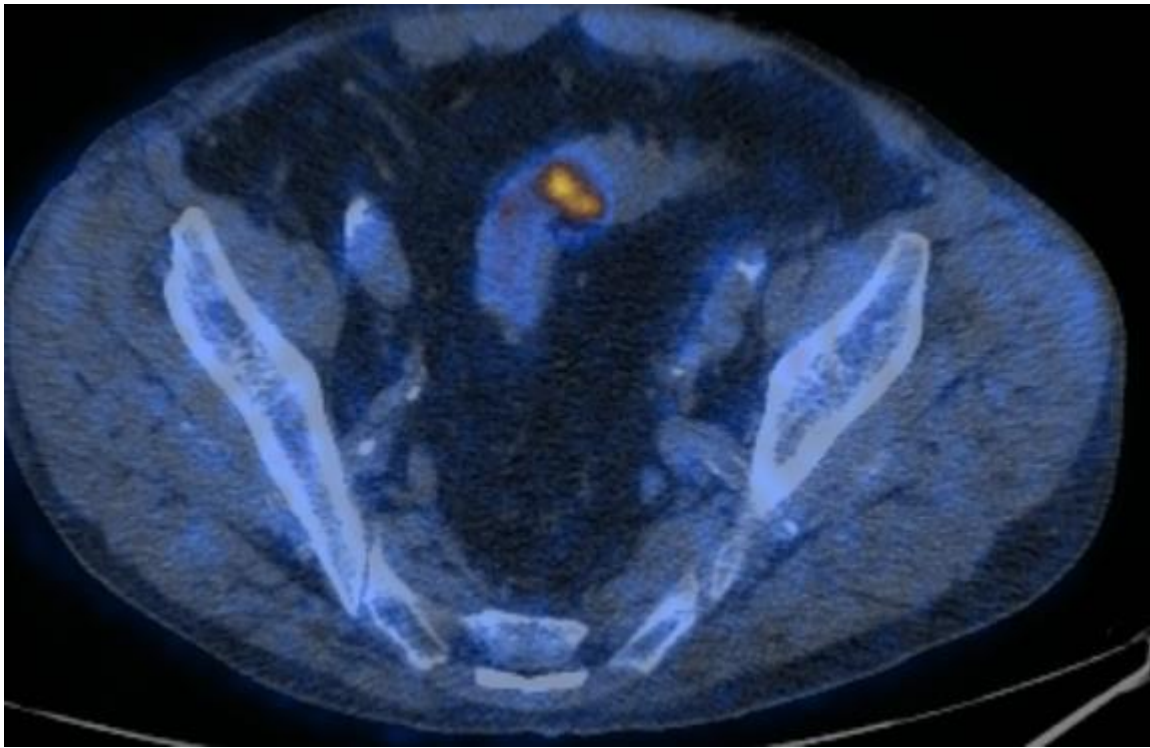
29.09.

20.12.

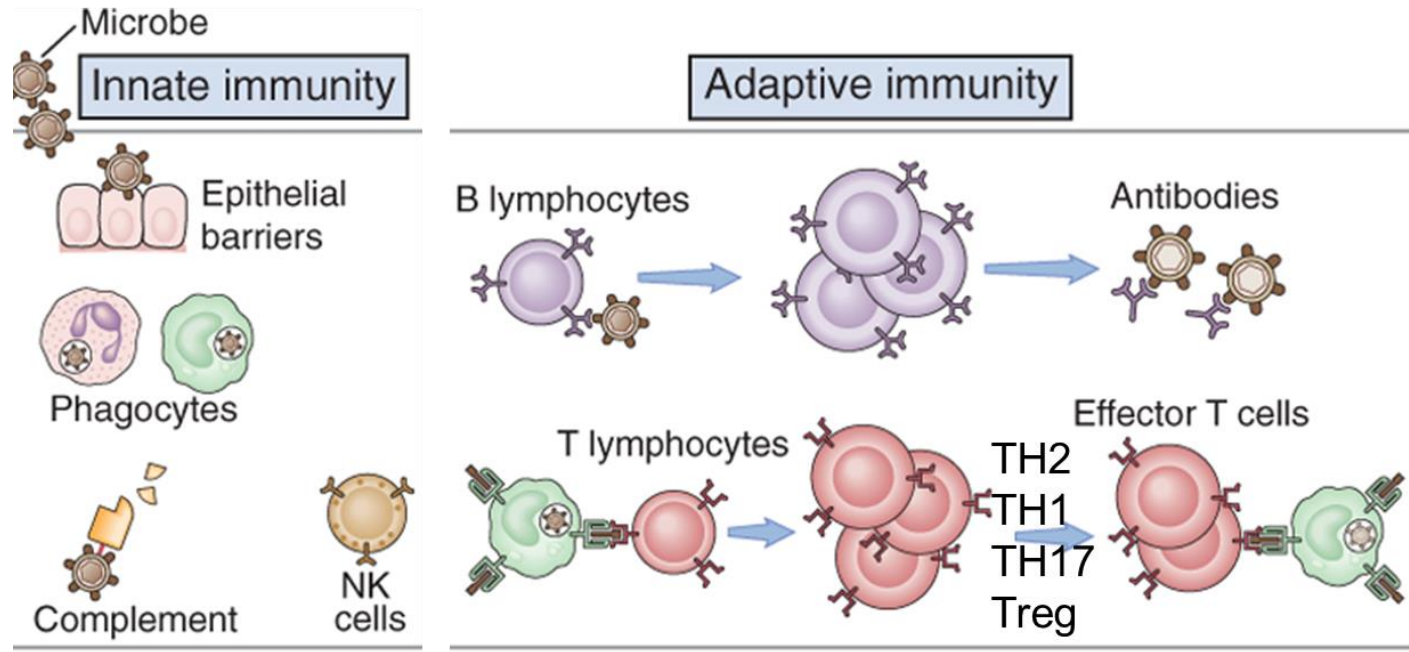


Infektiologisches Konsilium

Infektion behoben ... CED bleibt...



Das Immunsystem



Abbas. Basic Immunology

- Zytokine
- Chemokine
- Rezeptoren (an Zellen, Endothel)
- Hormone
- Proteine
- Mikroorganismen

Entzündungsreaktion: – Phänotyp – Endotyp – gezielte Therapie

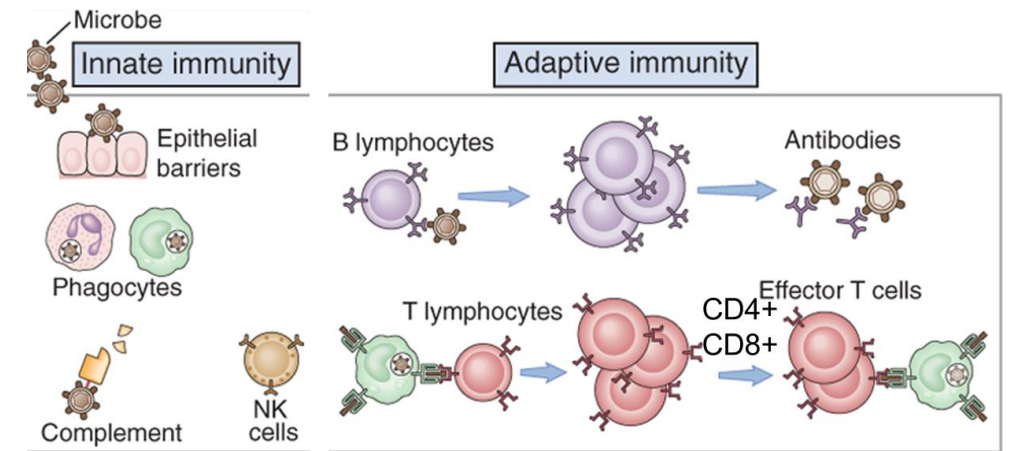


- Besseres Verständnis der genetischen/molekularen Grundlagen von immun medierten Erkrankungen/Entzündungsreaktionen
- Entwicklung neuer Medikamente welche gezielt Moleküle/Rezeptoren und Proteine von immunologischen Reaktionswegen beeinflussen

Beeinflussung des Immunsystems

Je nach zu Grunde liegendem Pathomechanismus der Entzündungsreaktion:

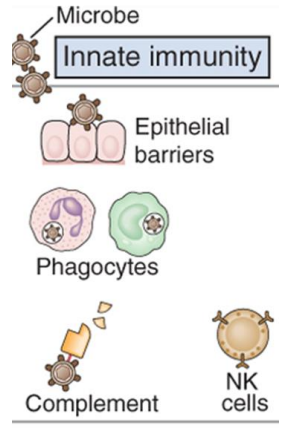
- Immunsuppressiv
- Immunmodulatorisch
- Beeinflussung des natürlichen Immunsystems
- Beeinflussung des adaptiven Immunsystems



Immunreaktion bei solider Organtransplantation

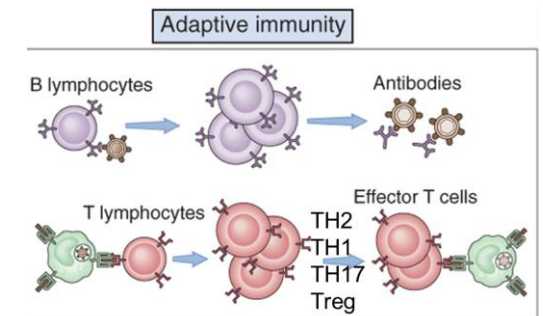
Natürliches Immunsystems

- Pattern Recognition Receptors (PRR): (TLR, NOD-like receptors, C-type-lectin like receptors, scavenger receptors)
 - erkennen: pathogen assoziierte Moleküle (Infekt)
 - erkennen: HSP, nukleäre Proteine → damage associated nuclear pattern DAMPS (Gewebeschaden)



Adaptives Immunsystem

- aktivierte donor DC (APC) -> LK → alloreaktives T-Zell-priming
- Aktivierung der B-Zellen (direkt, CD4-T-Zell hilfe) → Donor spez AK-Produktion
→ Komplementaktivierung → Endothelaktivierung → vermehrte Entzündung (C5a) → NK-Zell-aktivierung



Immunsuppression / Immunmodulation durch Glukokortikosteroide

Wirkung auf Genexpression mit

- Hemmung proinflammatorischer Transkriptionsfaktoren
 - activator protein 1 (AP 1)
 - nuclear factor κ B (NF- κ B)
 - Interferon regulator faktor- 3 (IRF3)

→ Verminderung von IL-1, IL-2, IL-6, IL-8
TNF- α , IFN- γ , COX-2, PG
- Aktivierung von
 - IL-10, Annexin A1, I κ B

Direkte Interaktion mit

- Zellmembran: Na-,K-,Ca-transfrer; ATP
- Hsp, Arachidonsäure

Nebenwirkungen

- Adipositas/Fettumverteilung
- DM
- Hirsutismus, Alopezie,
- Hyperlipidämie
- Art Hypertonie
- Osteoporose
- Myopathie
- Tendinopathie
- Akne
- Immunsystem:
 - Lymphopenie (v.a.T-Zellen; B-Zellen),
Granulozyten, Monozyten, IgG-Mangel
- Bakterielle Infektionen: Listerien, Legionellen
- Tbc: erhöhtes Risiko für Neuinfektion (ca 5%), Reaktivierung
- Virale Infektionen: Herpesviren (HSV; VZV, HHV8)
- Oportunistische Infektionen: Pneumocyst, Aspergillose, Kryptokokkose

Immunsuppression / Immunmodulation durch mTOR - / Calcineurininhibitoren

mTOR-Inhibitor (Sirolimus/Everolimus)

Hemmung von

- Proliferation der T-Zellen
 - CD19+ B-Zellproliferation und Differenzierung
 - T-Zell Infiltration via Endothel (Inhibition durch VCAM-1)
 - Angiogenese
- Expansion von Treg-Zellen

Nebenwirkungen:

- Tc-penien
- Hypercholesterinämie
- Arthralgien
- Infektionen:
 - Erhöhtes Risiko v.a. für respiratorische Infekte

Calcineurininhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus)

Blockade der Calcineurinabhängigen NF-AT-Aktivierung:

- verminderte Transkription von **IL-2**; TNF- α , IL-3, IL-4, CD40L, GM-CSF, IFN- γ
- Selektive Immunsuppression auf T-Zellen
→ Betrifft die humorale Immunantwort nur wenig
→ Keine Myelosuppression

Nebenwirkungen:

- Nephropathie
- Art. Hypertonie
- Gingivahyperplasie
- Hypertrichose
- Infektionsrisiko kleiner vgl mit anderen Immunsuppressiva

Immunsuppression / Immunmodulation durch Inhibition des Purinsynthese

Mycophenolat mofetil (MMF) vgl

inhibiert Purin-Synthese (vgl Wirkung wie AZA)

- B-und T-Zell Supression
- Induziert Apoptose autoreaktiver T-Zellen
- Führt zu Verminderung von Adhäsionsmolekülen

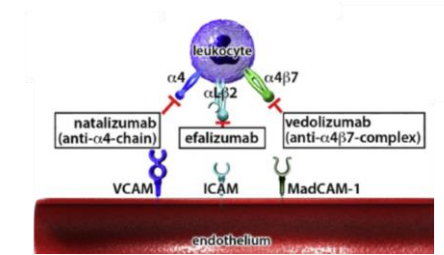
Nebenwirkungen:

Zytopenien

Gastrointestinale Beschwerden mit infektassoz. Colitiden

Infektionsrisiko vgl mit AZA höher

Immunsuppression/Immunmodulation mit Vedolizumab

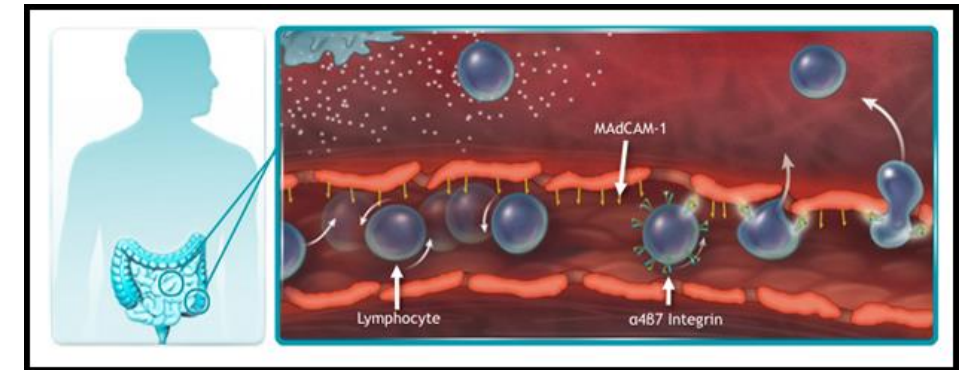


IgG1 monoklonaler Ak gegen $\alpha 4 \beta 7$ Integrin auf aktivierten Lymphozyten (Darm-spez. Homing von T-Zellen)

- Integrinantagonist
- Hemmt selektiv die Infiltration von aktivierten T- Zellen in Darmmukosa via MAdCAM-1

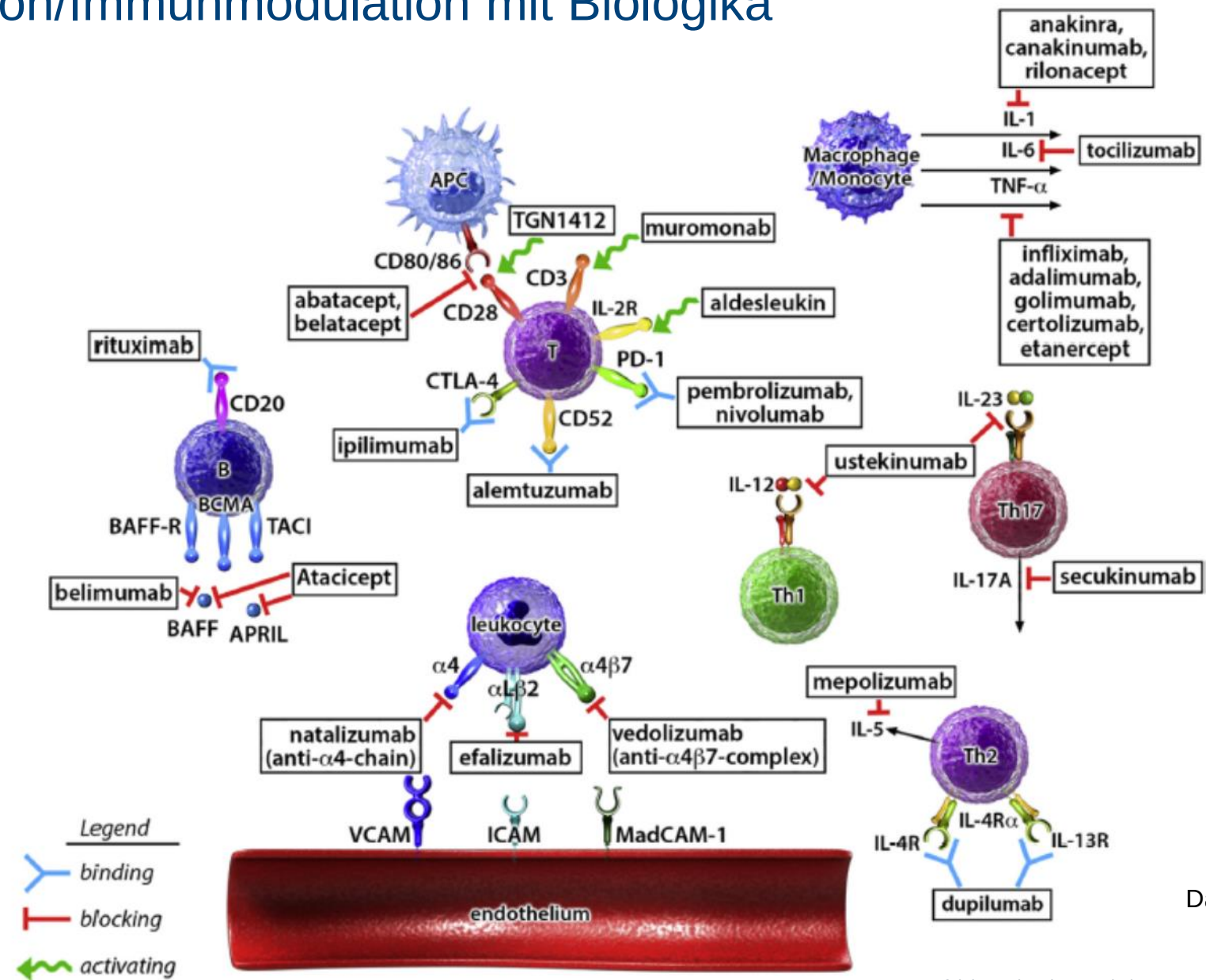
Nebenwirkungen:

- Erhöhte Leberparameter
- Nicht assoziiert mit gehäuften (oportunistischen) Infektionen



Davis BP et al JACI 2017
Colombel J-F et al. Gut 2017

Immunsuppression/Immunmodulation mit Biologika



Davis BP et al JACI 2017

Immunsuppression/Immunmodulation mit Biologika

Class	FDA-approved indications	EMA-approved indications	Immune side effects	General infectious issues	Specific infectious risk
TNF- α antagonist (infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab) ^{43,50-57,59,60}	● RA ● UC (adult and pediatric) ● Crohn disease (adult and pediatric) ● Psoriasis (arthritis and plaque) ● AS ● PJI ● Hidradenitis suppurativa ● Uveitis	Same as FDA but not including hidradenitis suppurativa and uveitis	● Cutaneous psoriasis ● Cutaneous neoplasms ● Anti-dsDNA ● Cutaneous/discoid lupus ● Demyelinating disease ● IBD among spondyloarthritis ● Cytopenias ● Anti-phospholipid syndrome ● Sarcoidosis ● Dermatomyositis ● Polymyositis ● Autoimmune hepatitis	● Granuloma breakdown ● Mycobacteria ● Fungus ● Intracellular bacteria ● Viral ● Parasitic	● <i>Histoplasma</i> species ● PJP ● <i>Listeria</i> species ● <i>Legionella</i> species ● <i>Coccidioides</i> ● <i>Candida</i> species ● <i>Aspergillus</i> species ● TB ● HSV ● HBV ● <i>Blastomyces</i> species

Davis BP et al JACI 2017

Immunsuppression/Immunmodulation mit Biologika

Anti-CD20 (rituximab, ofatumumab) ^{9,37-40}	● NHL ● CLL ● GPA ● RA	Same as FDA but not including GPA	● Cytokine release ● Hypogammaglobulinemia ● Cytopenias	● Viral ● Bacterial ● Fungal ● Osteomyelitis ● Otitis ● Conjunctivitis ● Enteritis ● URI ● PNA/bronchitis ● Cellulitis	● PML ● <i>Pseudomonas</i> species ● CMV ● HSV ● VZV ● <i>Haemophilus influenzae</i> ● <i>Streptococcus pneumoniae</i> ● <i>Klebsiella</i> species ● <i>Aspergillus</i> species ● <i>Candida</i> species ● <i>Staphylococcus aureus</i> ● <i>Campylobacter</i> species ● West Nile virus ● HBV and HCV ● Parvovirus b19
--	--	-----------------------------------	---	--	---

Davis BP et al JACI 2017

Infektionsrisiko unter Immunsuppression/Immunmodulation

Infektionsrisiko ist abhängig von

- Art der Immunsuppressiven/Immunmodulatorischen Therapie
- der Grunderkrankung
- Co-Morbiditäten
- Co-Medikation

Prophylaxe / Basisimmunisierung bei Immunsuppression:

- Impfungen (vor Therapie): HBV, Pneumokokken, Influenza, BAG-Guidelines
- PcP-Prophylaxe bei GCS hoch dosiert; Cyclophosphamid
- TbC-Screening
- Osteodensitometrie

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

