



Karolinska  
Institutet

**KAROLINSKA**  
Universitetssjukhuset

# Biologisk behandling hos vuxna patienter och infektionskänslighet



Jon Lampa

Docent, Överläkare

Reumatologiska kliniken

Karolinska Universitetssjukhuset Solna

# Disclosures

- PI, Research grants from Abbott Laboratories; investigator-initiated trial
- Earlier consultant fees for lecture series from MSD, Abbott, UCB

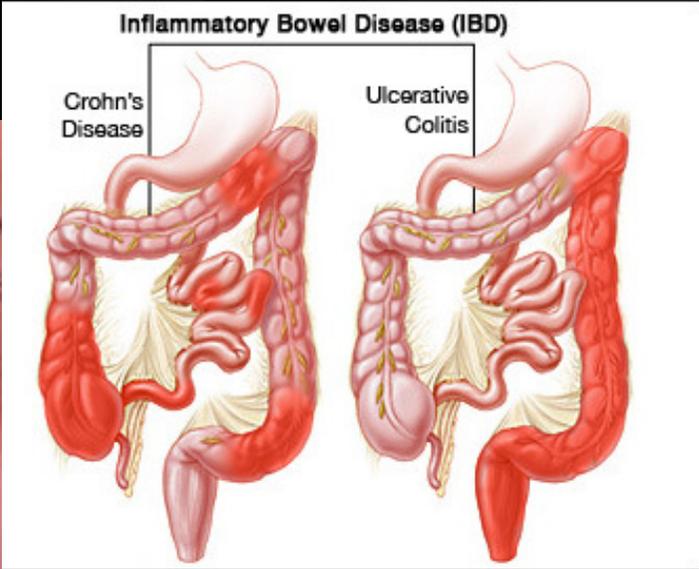
# Disposition

- Biol Im - Kort historik
- Infektionspanorama vid RA
- Biol Im vid reumatiska sjdar – inf-risker
- Screening för tbc
- Immuneffekter av biol Im

Juvenila reumatiska sjdar - Anders

Vaccination – Anders

Tbc-försvar mekanismer – Anders



# Definition - biologiskt läkemedel

”Ett biologiskt läkemedel är ett preparat vars aktiva substans har producerats i eller renats fram ur material av biologiskt ursprung (levande celler eller vävnad)”

# TNF - En viktig faktor vid inflammation

## Shock and Tissue Injury Induced by Recombinant Human Cachectin

KEVIN J. TRACEY, BRUCE BEUTLER,\* STEPHEN F. LOWRY,  
JAMES MERRYWEATHER, STEPHEN WOLPE, IAN W. MILSARK,  
ROBERT J. HARIRI, THOMAS J. FAHEY III, ALEJANDRO ZENTELLA,  
JAMES D. ALBERT, G. TOM SHIRES, ANTHONY CERAMI

Cachectin (tumor necrosis factor), a protein produced in large quantities by endotoxin-activated macrophages, has been implicated as an important mediator of the lethal effect of endotoxin. Recombinant human cachectin was infused into rats in an effort to determine whether cachectin, by itself, can elicit the derangements of host physiology caused by administration of endotoxin. When administered in quantities similar to those produced endogenously in response to endotoxin, cachectin causes hypotension, metabolic acidosis, hemoconcentration, and death within minutes to hours, as a result of respiratory arrest. Hyperglycemia and hyperkalemia were also observed after infusion. At necropsy, diffuse pulmonary inflammation and hemorrhage were apparent on gross and histopathologic examination, along with ischemic and hemorrhagic lesions of the gastrointestinal tract, and acute renal tubular necrosis. Thus, it appears that a single protein mediator (cachectin) is capable of inducing many of the deleterious effects of endotoxin.

*Science, 1986*

# TNF kommer till reumatologin



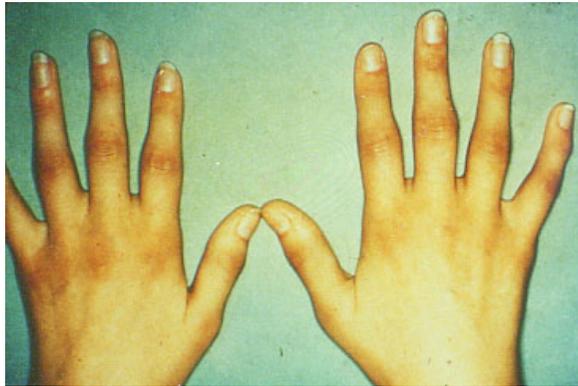
Marc Feldmann and Ravinder Maini



Crafoordpriset 2000

"för deras identifiering av TNF-blockad som en effektiv terapiprincip vid reumatoid artrit".

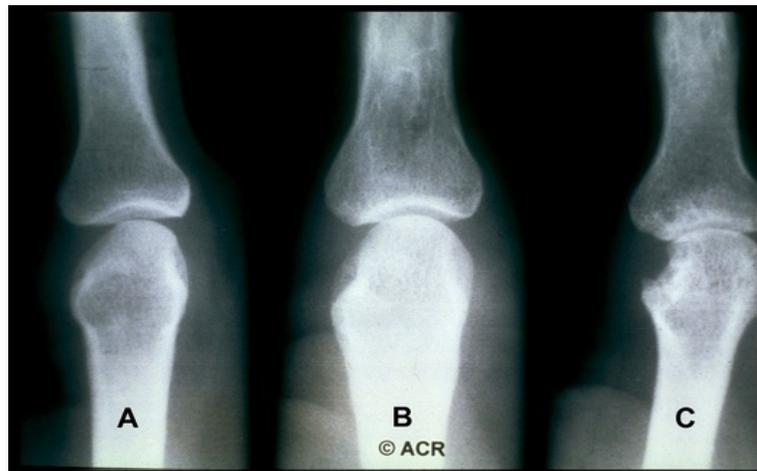
# Reumatoid artrit (RA)



Tidig RA



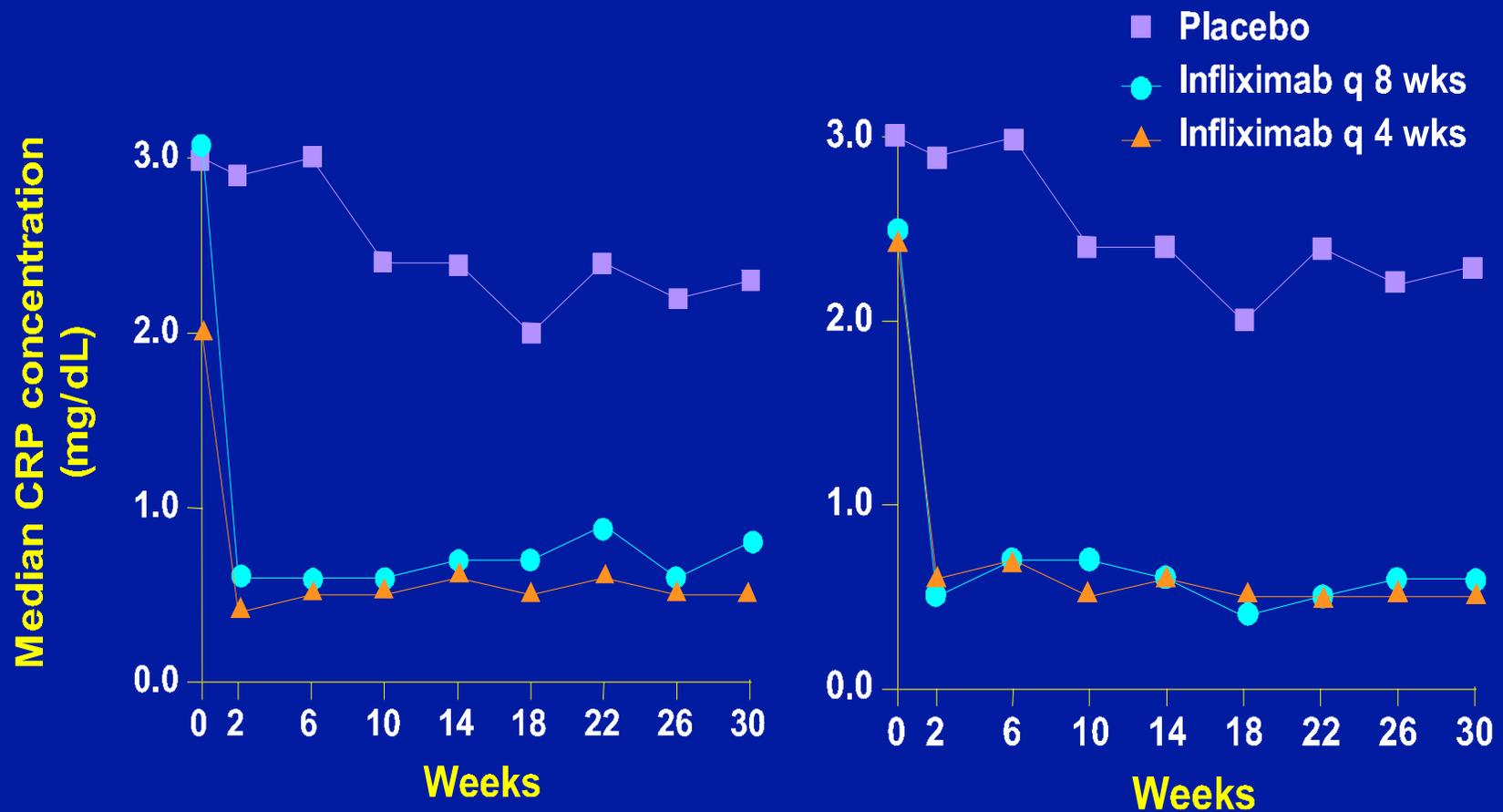
Etablerad RA



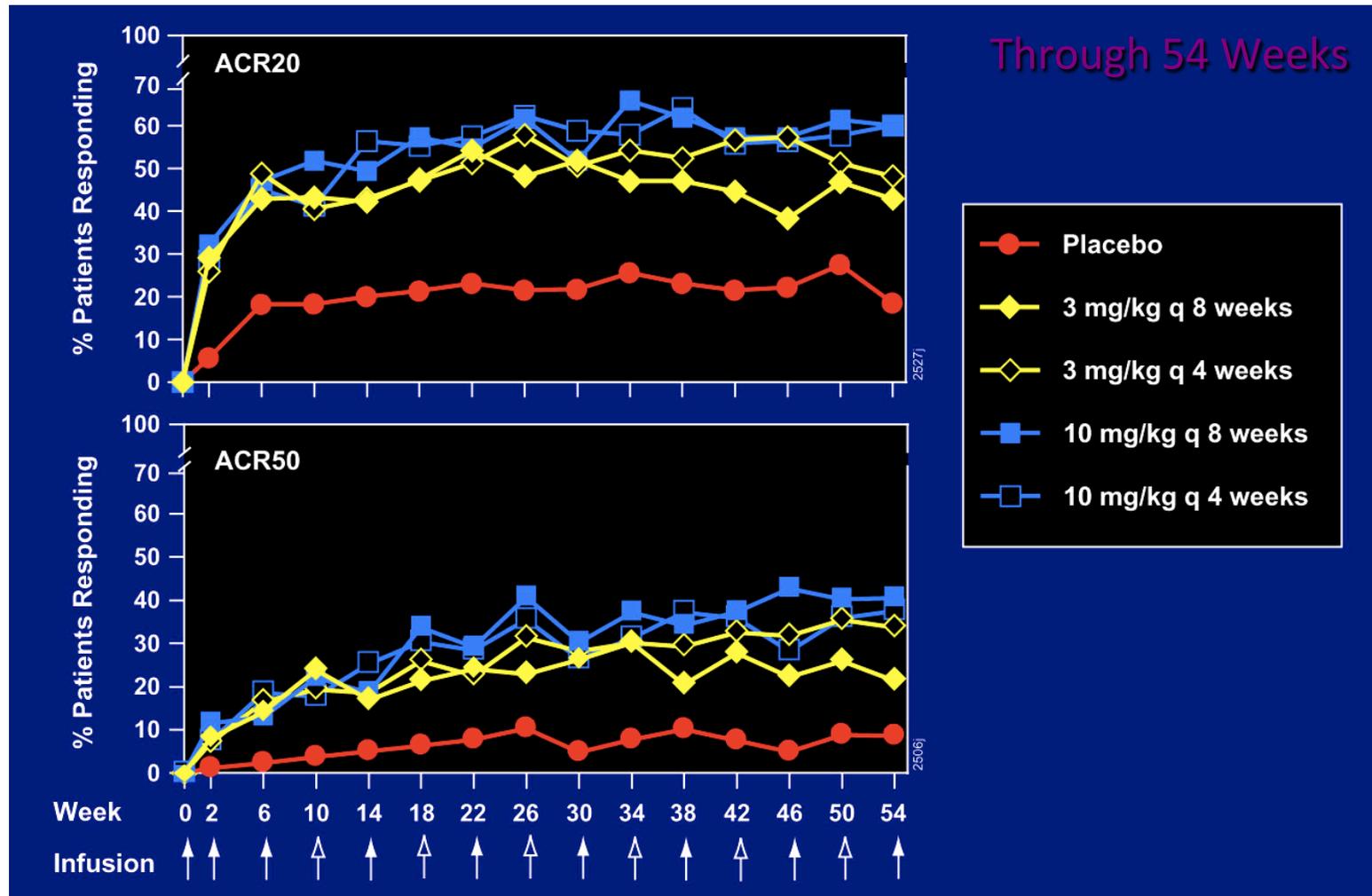
Led-destruktion



# TNF-blockad: Effektiv mot RA-assoc inflammation



# Remicade – Effekt på sjukdomsaktivitet



# Infektionskomplikationer – ”ett rött skynke inom reumatologin”



# Infektioner inom RA - epidemiologi

- RA-diagnosen är i sig associerad med generellt ökad risk för allvarliga infektioner
- Riskökningen nära dubblerad, även efter justering för rökning, diabetes, KOL<sup>1</sup>
- Fr a ökad risk för pneumoni (RR 1.7) och hudinfektioner (RR 3.3)<sup>1</sup>
- Sannolikt relaterat både till behandling men även sjd-assoc immundefekter i t ex T-cellreaktivitet<sup>2</sup>

1. Doran MF, *Arthritis Rheum* 2002;46:2287-93

2. Cope AP et al, *JCI* 1994

# Biologiska läkemedel - Översikt

- Cytokinblockad vid RA (TNF, IL-6, IL-1)
- B-cell inriktad terapi vid SLE/RA - Rituximab
- T-cell inriktad terapi vid RA– Abatacept
- B-celinriktad terapi vid SLE - Belimumab
- Cytokinblockad vid Psoriasis  
(IL-12/IL-23 (Ustekinumab), IL-17 (Secukinumab))

## Övriga nya läkemedel (icke-biologiska)

- JAK-inhibitorer - Tofacitinib
- Apremilast vid Psoriasisartrit

## Pipeline:

- SYK inhibitorer

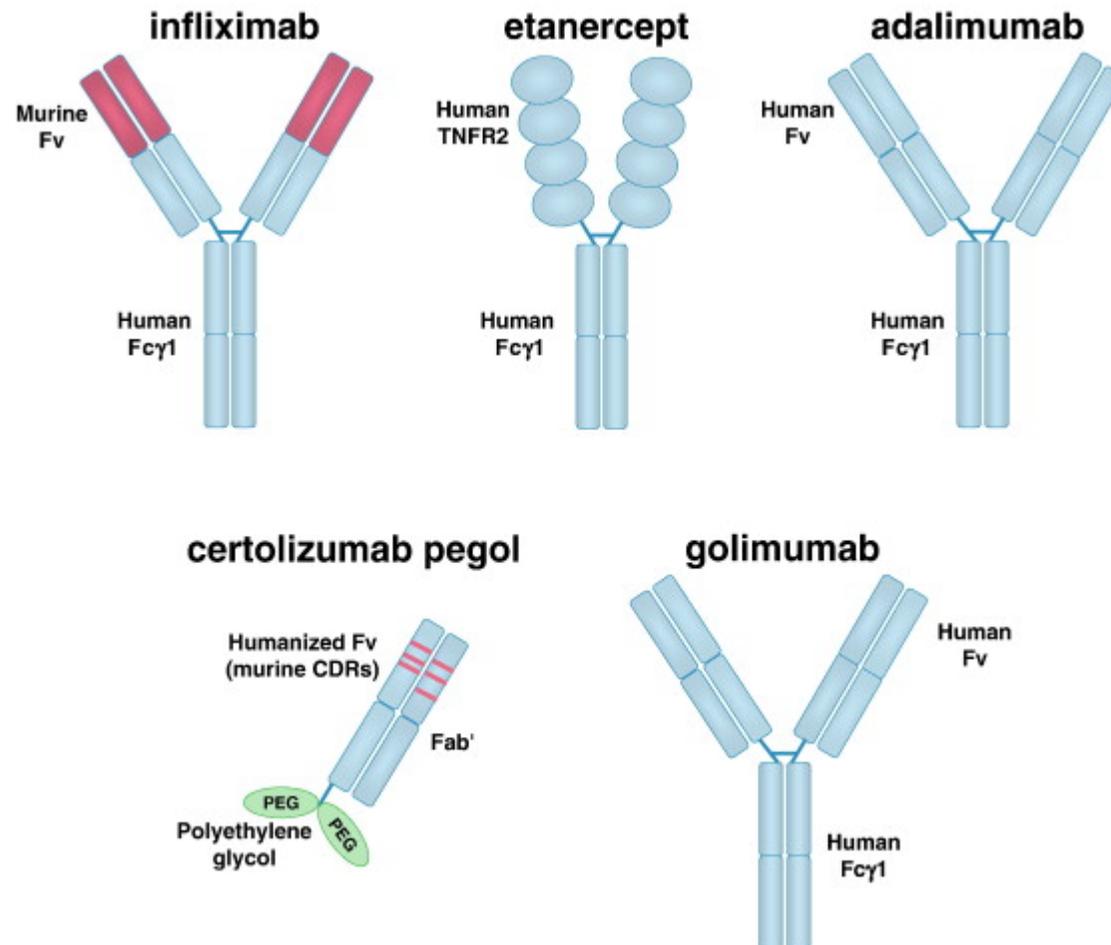
## Tidigare prövningar (RA)

IL-15 blockad

CD4-blockad

IL-10

# TNF blockad – registrerade preparat



# REMICADE (infliximab) Safety

## *Most Common Adverse Events Reported In Clinical Trials Of Rheumatoid Arthritis and Crohn's Disease*

	<u>Rheumatoid Arthritis</u>		<u>Crohn's Disease</u>	
	Placebo (n=133)	Remicade (n=555)	Placebo (n=56)	Remicade (n=199)
Upper Resp. Infections	17%	26%	9%	16%
Headache	14%	22%	21%	23%
Cough	7%	13%	0%	5%
Sinusitis	4%	13%	2%	5%
Nausea	18%	17%	4%	17%
Rash	5%	12%	5%	6%
Pruritus	0%	6%	2%	5%

## Från SRF beh-rekommendationer RA 2015

”En metaanalys visade ökad risk för allvarliga infektioner hos patienter som behandlats med TNF-hämmare i *kliniska prövningar* (1). och detsamma konstaterades i en nyligen publicerad, omfattande genomgång av *observationella studier* (2).

Observationella studier indikerar dock inte att riskökningen kvarstår under längre tid (3).

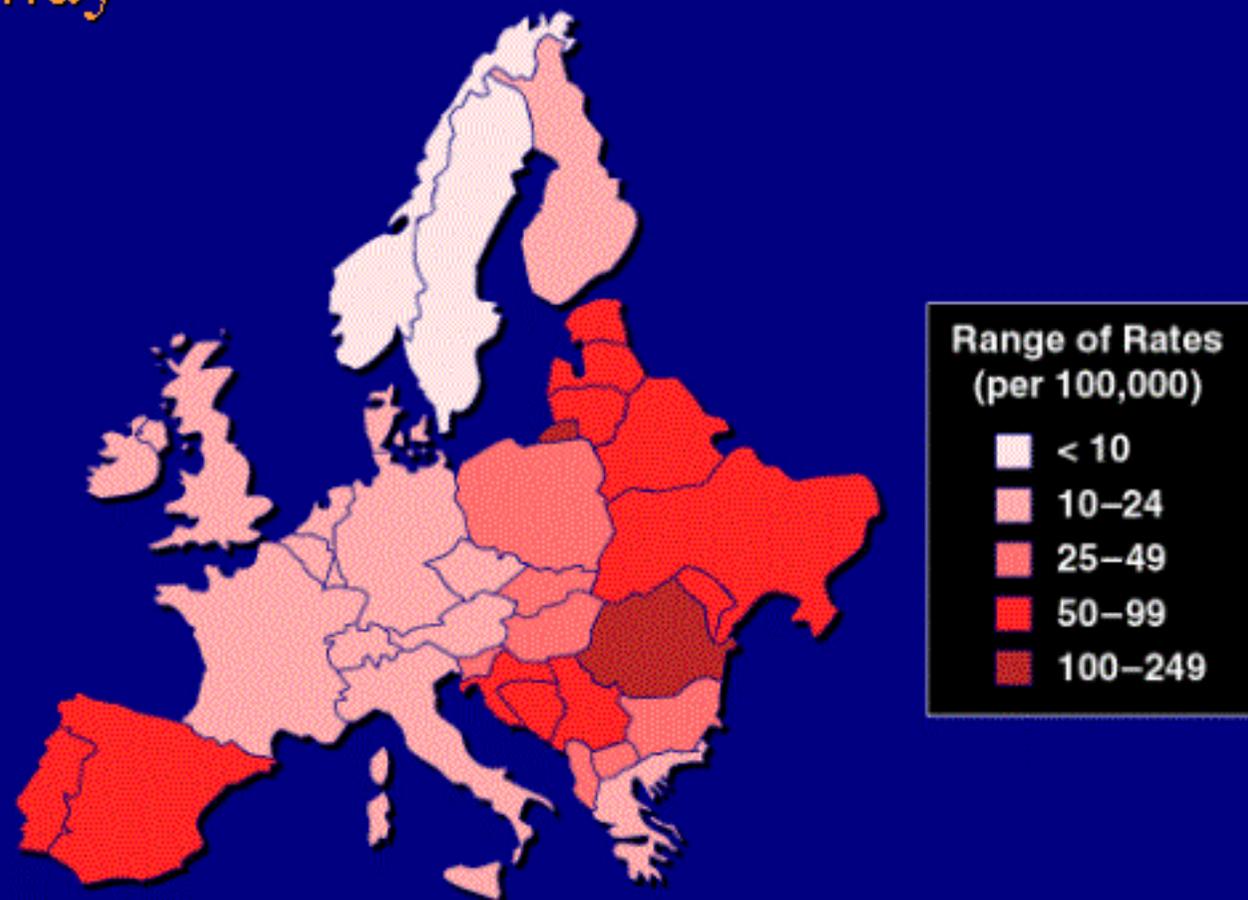
1. Bongartz T, Jama. 2006;295(19):2275-85.

2. Ramiro S, Ann Rheum Dis. 2014;73(3):529-35.

3. Askling J. Ann Rheum Dis. 2007;66(10):1339-44.

# Tuberculosis Incidence Rates per 100,000

EU/Norway



# TNF-blockad och Tuberkulos

**Relative risk of TB in RA cohorts compared with reference cohorts in Sweden,  
RA cohort, comparator cohort 1999-2001. Relative risk of TB (95% CI)**

## Inpatient Register RA

Population Register reference 3.7 (1.7-8.1)

Inpatient Register reference 2.0 (1.2-3.4)

## Anti-TNF-treated RA

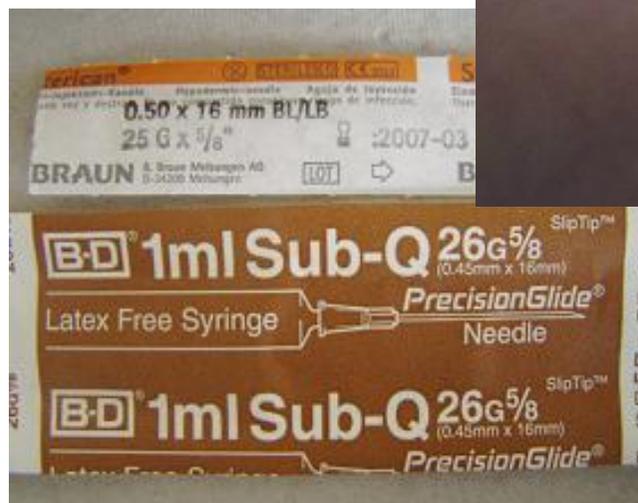
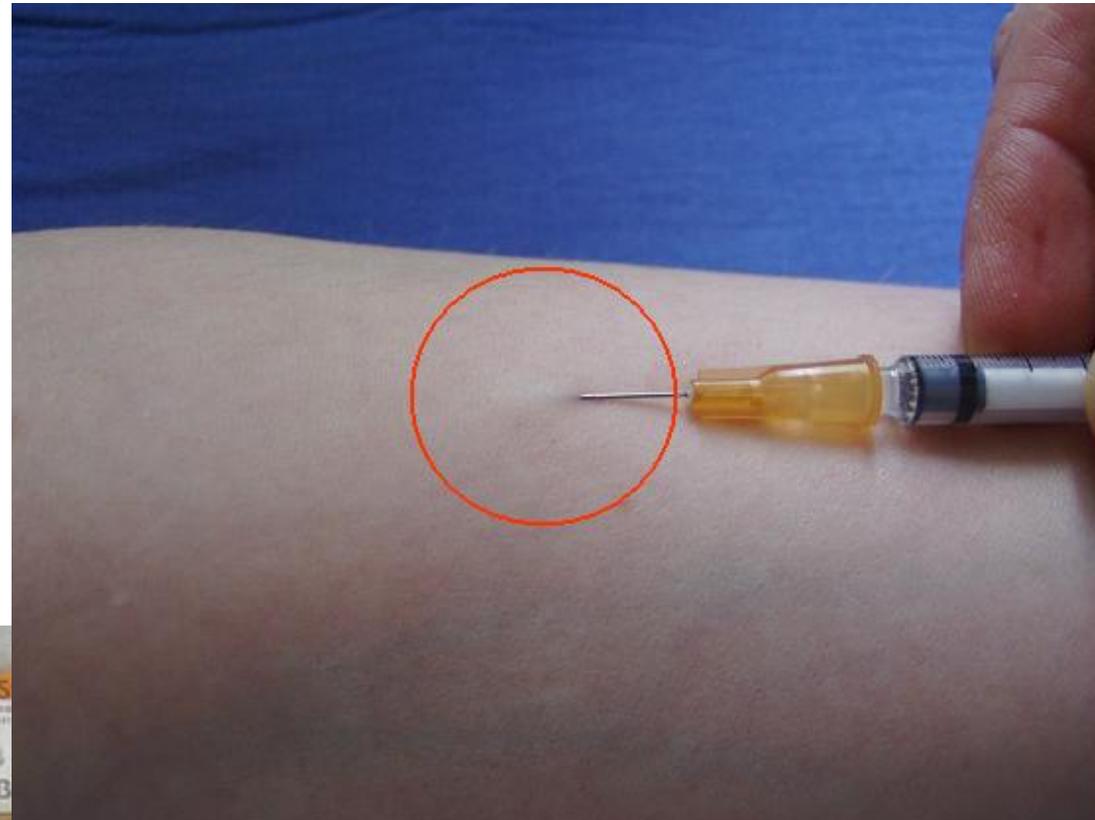
Inpatient Register RA - no biologics 4.0 (1.3-12)

Early arthritis - no biologics 4.1 (0.8-21)

†

†

# Tuberkulin-test



# Handläggning tbc och aTNF

Riktad sjukhistoria

Lungröntgen med riktad frågeställning

Vid anamnestisk eller klinisk misstanke på aktiv/latent tbc utförs tuberkulintest / blodprov (IGRA).

Vid säkerställd aktiv tbc avrådes från behandling med TNF-blockad.

Vid latent tbc och indikation för aTNF: tuberkulostatika (Isoniazid) minst 1 månad innan beh påbörjas och totalt 9 månader

# Biologiska läkemedel - Översikt

- Cytokinblockad vid RA (TNF, IL-6, IL-1)
- B-cell inriktad terapi vid SLE/RA - Rituximab
- T-cell inriktad terapi vid RA– Abatacept
- B-cellinriktad terapi vid SLE - Belimumab
- Cytokinblockad vid Psoriasis  
(IL-12/IL-23 (Ustekinumab), IL-17 (Secukinumab))

## Övriga nya läkemedel (icke-biologiska)

- JAK-inhibitorer - Tofacitinib
- Apremilast vid Psoriasisartrit

## Pipeline:

- SYK inhibitorer

## Tidigare prövningar (RA)

IL-15 blockad

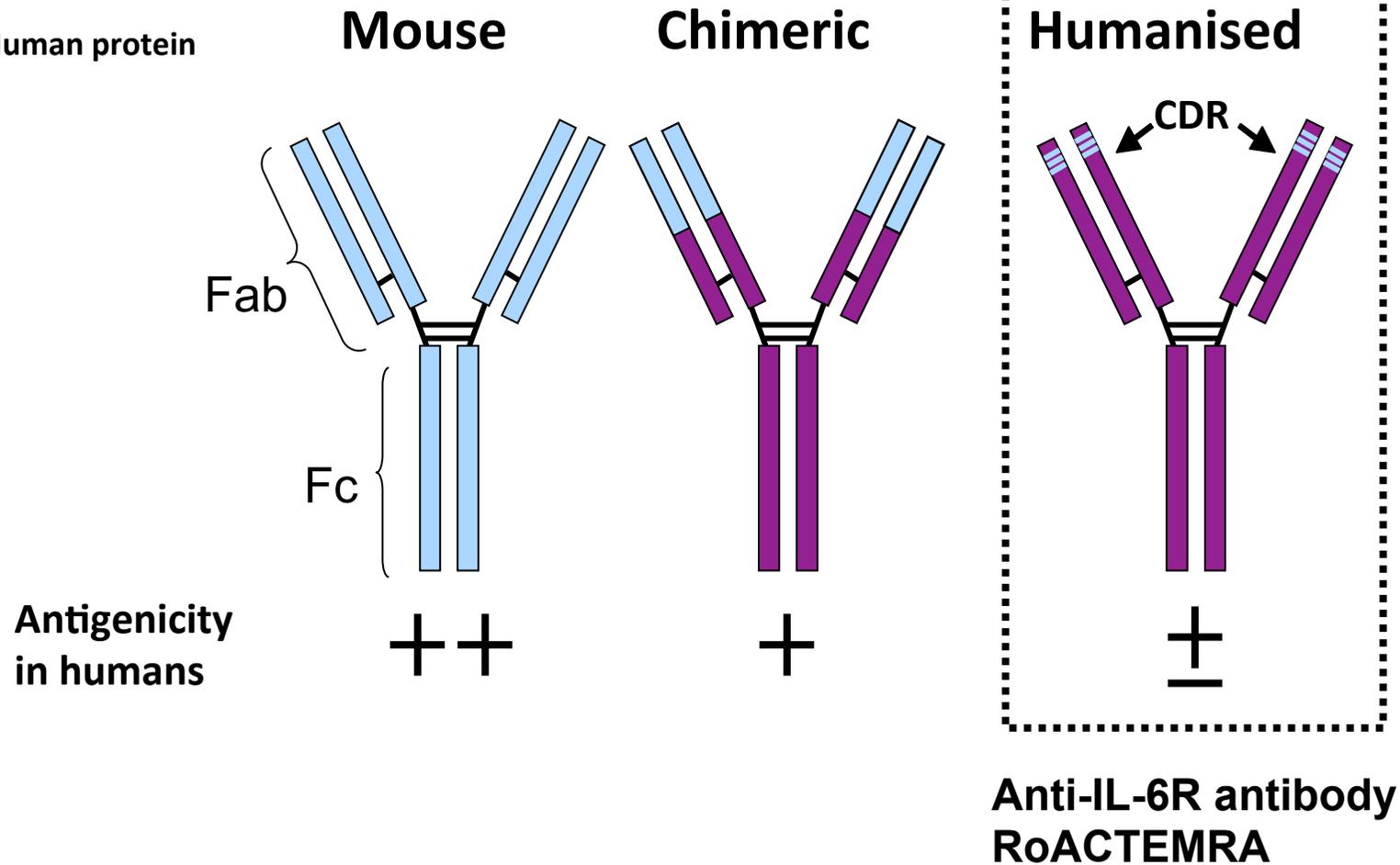
CD4-blockad

IL-10

# RoACTEMRA: Humanised anti-IL-6R monoclonal antibody

■ Murine protein

■ Human protein



Fab = fragment with specific antigen binding;  
Fc = fragment crystallisable;  
CDR = complementarity-determining region.

# Biologiska läkemedel - Översikt

- Cytokinblockad vid RA (TNF, IL-6, IL-1)
- B-cell inriktad terapi vid SLE/RA - Rituximab
- T-cell inriktad terapi vid RA - Abatacept
- B-cellinriktad terapi vid SLE - Belimumab
- Cytokinblockad vid Psoriasis  
(IL-12/IL-23 (Ustekinumab), IL-17 (Secukinumab))

## Övriga nya läkemedel (icke-biologiska)

- JAK-inhibitorer - Tofacitinib
- Apremilast vid Psoriasisartrit

## Pipeline:

- SYK inhibitorer

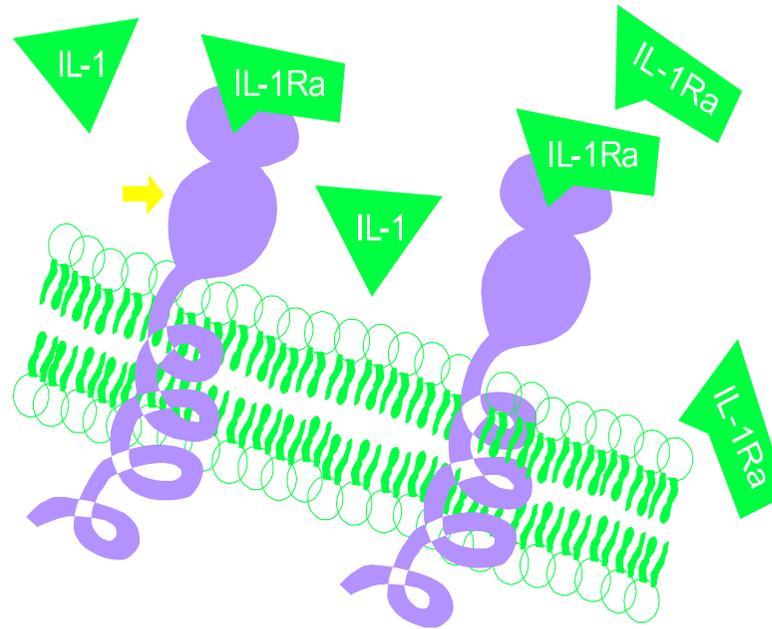
## Tidigare prövningar (RA)

IL-15 blockad

CD4-blockad

IL-10

# IL-1 Receptor Antagonist (Kineret)



Moreland LW et al. *Arthritis Rheum.* 1997;40:397-409.

Dosering: 100 mg s c dagligen

Indikationer: RA, Adult Still, Familjär Medelhavsfeber, Gikt, Bechet

# Biologiska läkemedel - Översikt

- Cytokinblockad vid RA (TNF, IL-6, IL-1)
- B-cell inriktad terapi vid SLE/RA - Rituximab
- T-cell inriktad terapi vid RA– Abatacept
- B-celinriktad terapi vid SLE - Belimumab
- Cytokinblockad vid Psoriasis  
(IL-12/IL-23 (Ustekinumab), IL-17 (Secukinumab))

## Övriga nya läkemedel (icke-biologiska)

- JAK-inhibitorer - Tofacitinib
- Apremilast vid Psoriasisartrit

## Pipeline:

- SYK inhibitorer

## Tidigare prövningar (RA)

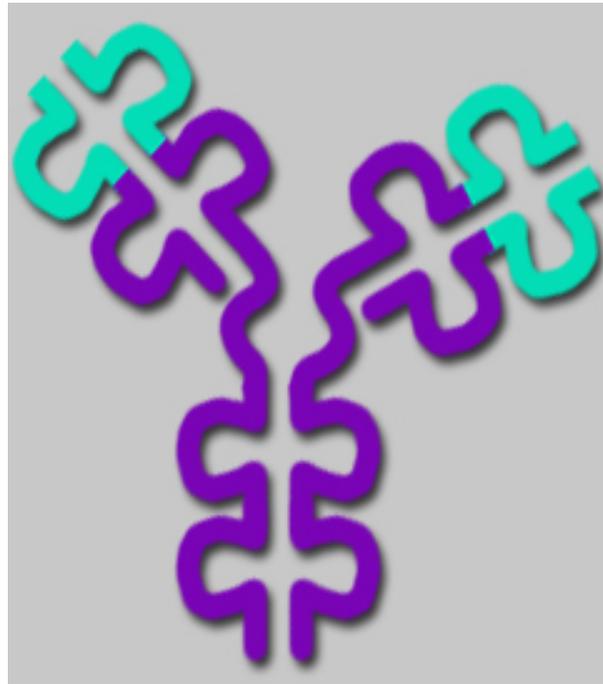
IL-15 blockad

CD4-blockad

IL-10

# The structure of rituximab

Rituximab  
comprises  
human IgG  
and  $\kappa$ -constant  
regions



The variable  
region is from  
the anti-CD20  
murine antibody  
fragment  
IDEC-2B8

# Biologiska läkemedel - Översikt

- Cytokinblockad vid RA (TNF, IL-6, IL-1)
- B-cell inriktad terapi vid SLE/RA - Rituximab
- T-cell inriktad terapi vid RA - Abatacept
- B-cellinriktad terapi vid SLE - Belimumab
- Cytokinblockad vid Psoriasis  
(IL-12/IL-23 (Ustekinumab), IL-17 (Secukinumab))

## Övriga nya läkemedel (icke-biologiska)

- JAK-inhibitorer - Tofacitinib
- Apremilast vid Psoriasisartrit

## Pipeline:

- SYK inhibitorer

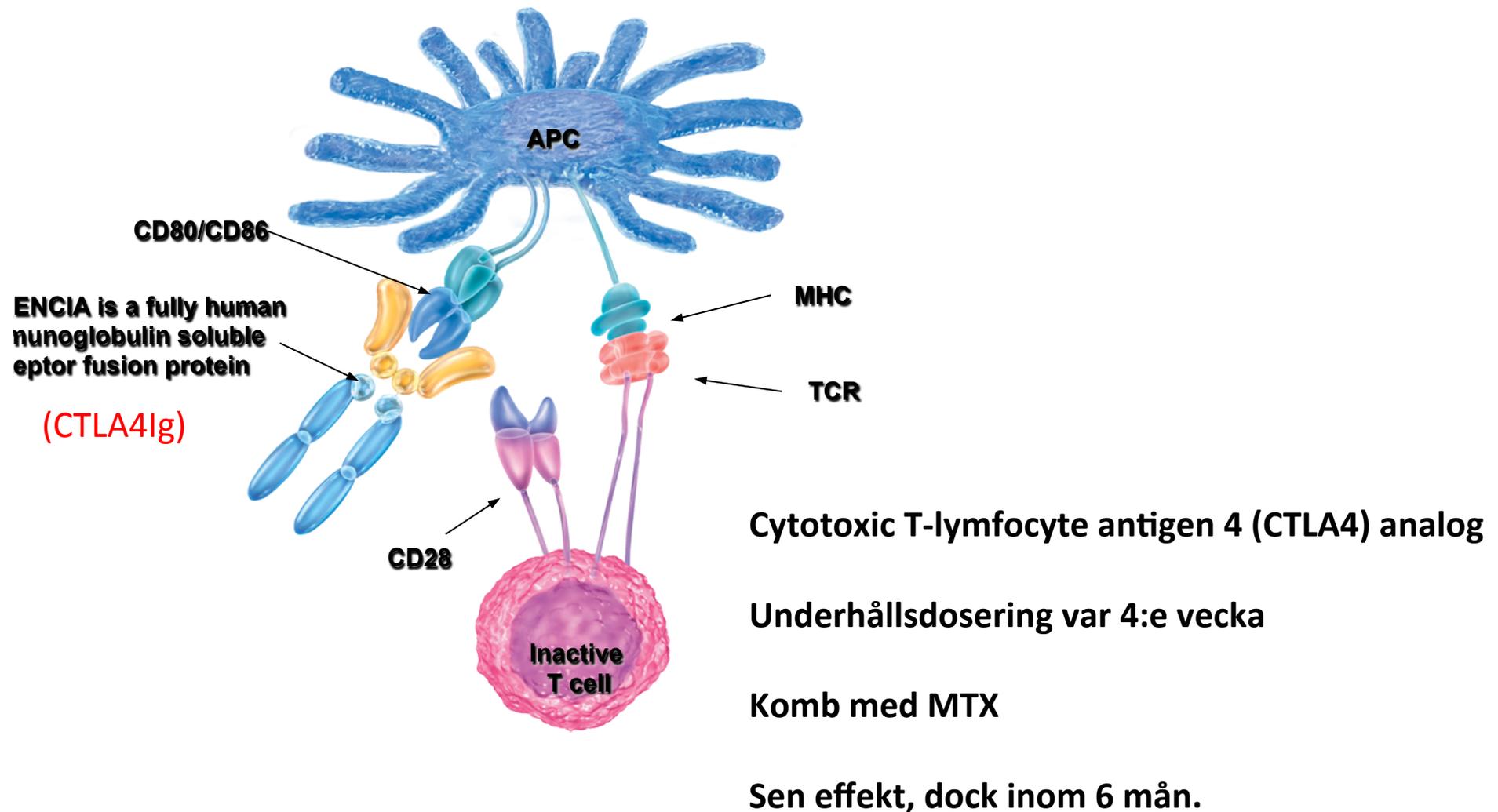
## Tidigare prövningar (RA)

IL-15 blockad

CD4-blockad

IL-10

# T-cell modulering med ORENCIA®



<sup>1</sup> Linsley PS, et al. *J Exp Med*. 1991;174(3):561–569; <sup>2</sup> ORENCIA® (Orencia) PI 12/2005.

<sup>3</sup> Weisman et al. *J Rheumatol*. 2006 33:2162–2166. Epub 2006 Oct 1.



# Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis

Jasvinder A Singh\*, Chris Cameron\*, Shahzad Noorbaloochi, Tyler Cullis, Matthew Tucker, Robin Christensen, Elizabeth Tanjong Ghogomu, Doug Coyle, Tammy Clifford, Peter Tugwell, George A Wells

## Summary

Lancet 2015; 386: 258–65  
Published Online  
May 12, 2015  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61704-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61704-9)

**Background** Serious infections are a major concern for patients considering treatments for rheumatoid arthritis. Evidence is inconsistent as to whether biological drugs are associated with an increased risk of serious infection compared with traditional disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). We did a systematic review and meta-analysis of serious infections in patients treated with biological drugs compared with those treated with traditional DMARDs.

- Metaanalys 106 kliniska prövningar, 9 biol Im
- Jämförelse mellan DMARDs och biologics i olika dos-intervall
- Standard-dos drugs (OR 1.31; (95% CI 1.09–1.58)) och hög-dos biologics (OR 1.90; (95%CI 1.50–2.39)) uppvisade ökad risk för allvarliga infektioner
- Lågdos biologics var i nivå med DMARDs (OR 0.93; (95%CI 0.65–1.33))
- Lägre risk generellt hos MTX-naiva patienter
- Absolut ökning i allvarliga infektioner per 1000 behandlade patienter och år sträckte sig från 6 (standard-dos biologics) till 55 för kombinationer mellan biologics.
- Författarna rekommenderar noggrann avvägning mellan risk/nytta spec vid höga doser biologics.

## Jämförelse vårdkrävande infektioner hos RA patienter behandlade med olika biologiska läkemedel.

**Table 3: Type, number of hospitalized infections and mortality experienced by different types of biological agent users**

Type of Infections	Adalimumab	Certolizumab	Etanercept	Golimumab	Infliximab	Rituximab	Tocilizumab	Abatacept
Total number of Infections, n *	397	116	336	99	472	643	134	926
Septicaemia / bacteraemia, %	15.6	19.8	18.8	15.2	16.7	17.3	18.7	15.4
Pneumonia/upper respiratory, %	31.7	30.2	31.3	32.3	35.2	35.9	32.1	29.9
Skin and soft tissue infection, %	12.9	10.3	11.9	9.1	10.8	10.9	13.4	12.9
Genitourinary tract infection, %	26.5	29.3	26.2	35.4	24.4	21.8	22.4	28.8
Others, %	10.5	8.8	10.2	12.6	10.7	11.7	12.7	12.9
Average length of hospital stay days for serious infection, Mean (SD)	8.9 (10.4)	10.8 (13.8)	10.6 (12.0)	9.5 (17.8)	11.1 (15.9)	9.1 (9.1)	10.0 (13.1)	9.2 (11.3)
Mortality during or within 30 days following hospitalization, %	5.3	7.8	4.5	4.0	5.1	4.5	5.9	5.7

\*Total number of infections is greater than the outcome events in table 2 because patients can experience multiple types of infection in a single hospitalization.

# Sammanfattning

- Hos RA patienter med tidigare biologisk behandling associerade etanercept, infliximab och rituximab med ökad 1-årsrisk för vårdkrävande infektioner jämfört med abatacept.
- Resultat i linje med tidigare registerstudier från Sverige (Askling 2007 ARD och Simon, ART 2010, som fann ingen riskökning för abatacept)

# Infliximab Safety Update: Opportunistic Infections

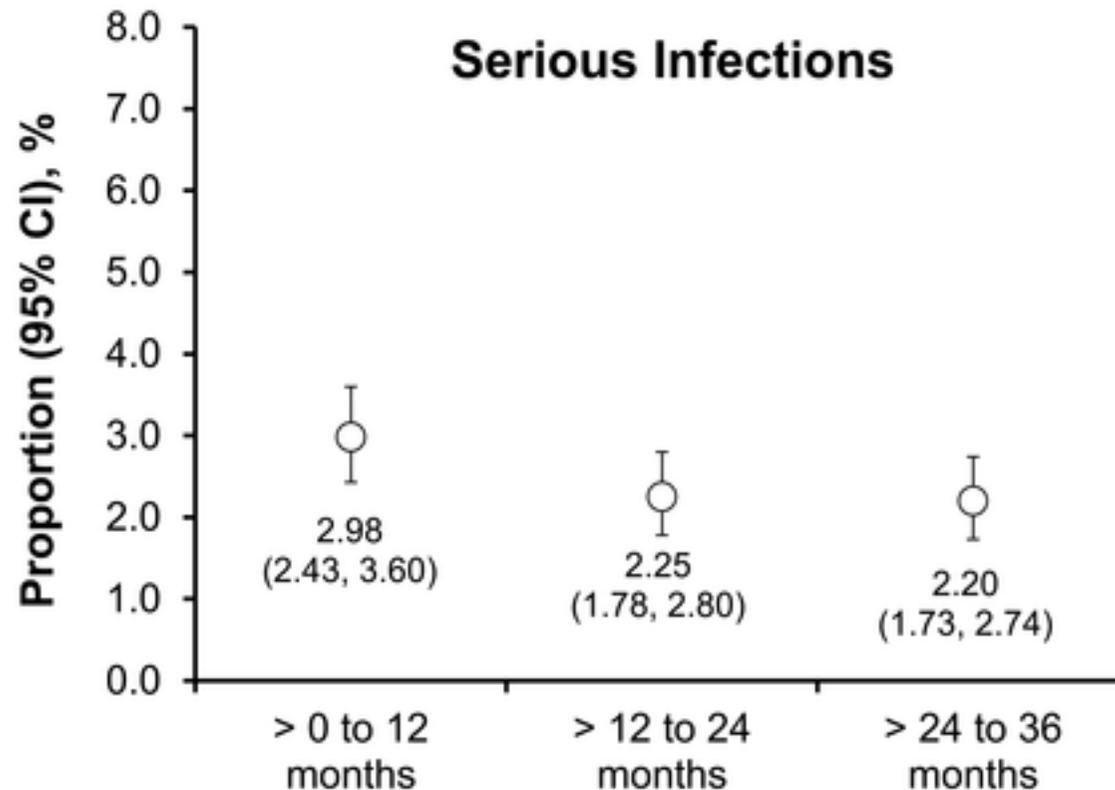
Adverse Event	Reports Per 1,000 PYsfe
<i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia	0.07
Histoplasmosis	0.06
Atypical mycobacteria	0.06
Listeriosis	0.05
CMV infections	0.04
Aspergillosis	0.04
Systemic candidiasis	0.03
Coccidioidomycosis	0.03
Cryptococcus	0.02
Nocardia	0.02
Toxoplasmosis	0.01

# TNF-blockad

- Långtidsuppföljning, >10000 pat, inga oväntade säkerhetsproblem. Nu (2015) 12 års erfarenhet i flera långtids-studier.

# Långtidsuppföljning RoActemra

- Uppföljning 3 år (Yamamoto AR 2015) Ingen ökad riskproportion för svåra infektioner.



# Biologiska läkemedel - Översikt

- Cytokinblockad vid RA (TNF, IL-6, IL-1)
- B-cell inriktad terapi vid SLE/RA - Rituximab
- T-cell inriktad terapi vid RA– Abatacept
- B-cellinriktad terapi vid SLE **Belimumab**
- Cytokinblockad vid Psoriasis  
(IL-12/IL-23 (**Ustekinumab**), IL-17 (**Secukinumab**))

Övriga nya läkemedel (icke-biologiska)

- JAK-inhibitorer - **Tofacitinib**
- Apremilast vid Psoriasisartrit

Pipeline:

- SYK inhibitorer

Tidigare prövningar (RA)

IL-15 blockad

CD4-blockad

IL-10

**Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs**

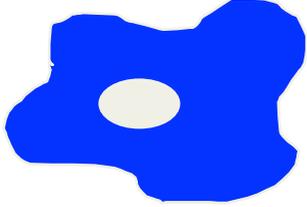
**Table 3. Safety summary over 24 weeks<sup>‡</sup>**

	Placebo		Tofacitinib						Adalimumab		
	Placebo (n = 34)	Placebo (reassigned) (n = 25) <sup>‡</sup>	1 mg bid (n = 37)	1 mg bid (reassigned) (n = 17) <sup>‡</sup>	3 mg bid (n = 34)	3 mg bid (reassigned) (n = 17) <sup>‡</sup>	5 mg bid (n = 49)	10 mg bid (n = 61)	15 mg bid (n = 57)	40 mg qow baseline-week 12 (n = 53)	40 mg qow weeks 0–11/tofacitinib 5 mg bid weeks 12–24 (reassigned) (n = 44) <sup>‡</sup>
AEs	16 (47.1)	13 (52.0)	19 (51.4)	5 (29.4)	18 (52.9)	6 (35.3)	27 (55.1)	36 (59.0)	35 (61.4)	27 (50.9)	28 (63.6)
Serious AEs	2 (5.9)	0	2 (5.4)	0	1 (2.9)	0	0	1 (1.6)	4 (7.0)	1 (1.9)	4 (9.1)
Severe AEs	2 (5.9)	0	1 (2.7)	0	2 (5.9)	0	1 (2.0)	0	5 (8.8)	0	0
Infections and infestations	6 (17.6)	6 (24.0)	11 (29.7)	2 (11.8)	7 (20.6)	3 (17.6)	17 (34.3)	21 (34.4)	19 (33.3)	10 (18.9)	11 (25.0)
Serious infections	1 (2.9)	0	2 (5.9)	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (2.3)
Discontinuations due to AEs	1 (2.9)	0	4 (10.8)	0	3 (8.8)	0	1 (2.0)	1 (1.6)	3 (5.3)	4 (7.5)	3 (6.8)
Deaths	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.8)	0	0

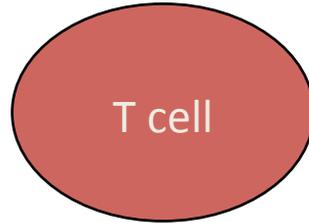


A

Makrofag



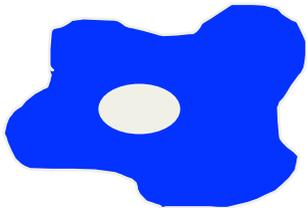
TNF



Nedsatt  
T-cellfunktion

B

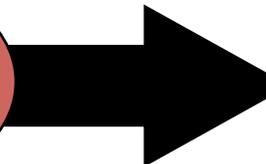
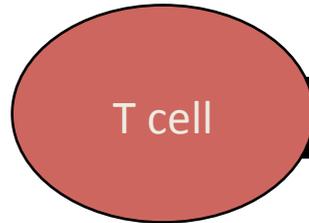
Makrofag



TNF



etanercept



Ökad  
T-cell  
reaktivitet

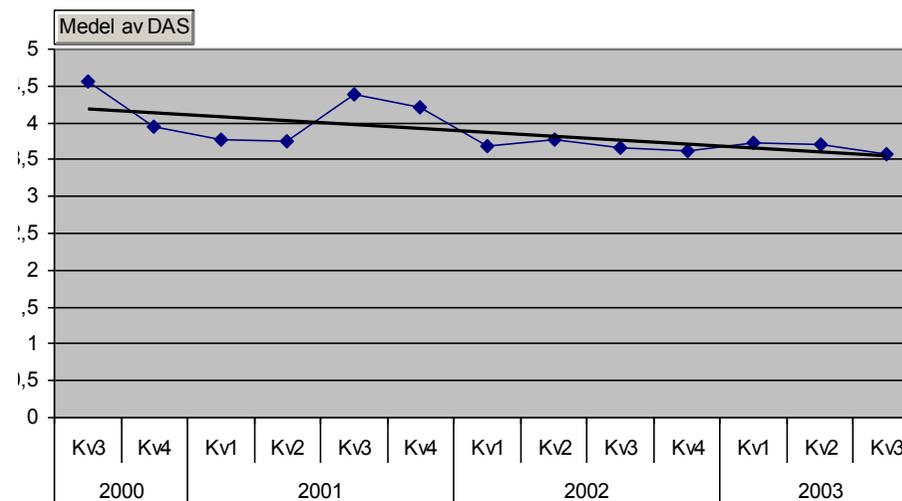
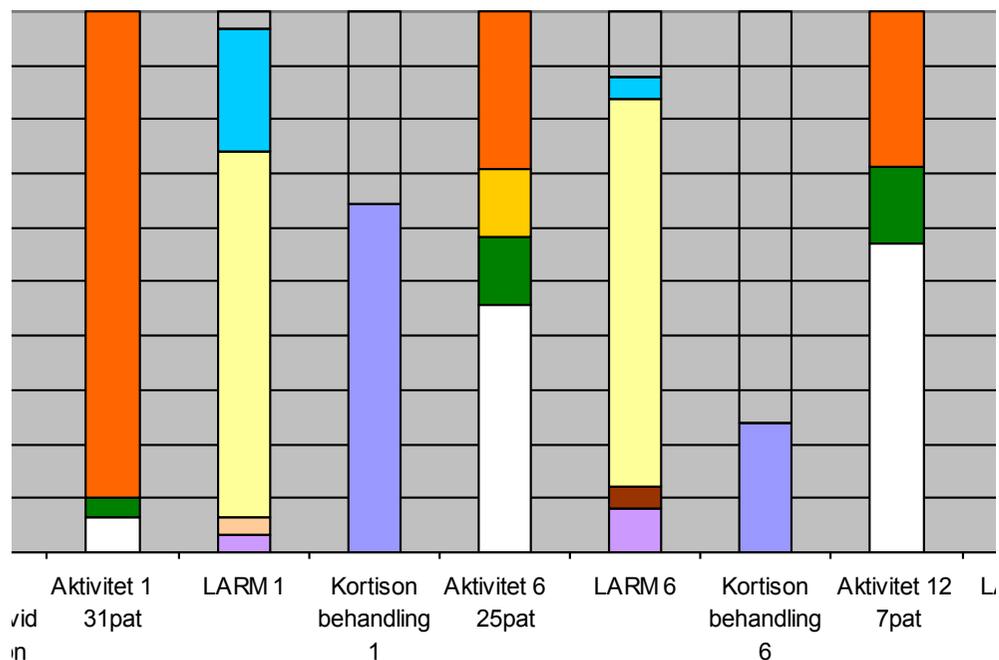
- Effektivare försvar  
mot infektioner  
- Ökad risk för auto-  
immuna reaktioner

# Cytokinblockad kan återställa immunfunktion vid infl tillstånd

- Berg, Lampa, ARD 2001: Återställd T-cell reaktivitet mot tb under TNF-blockad
- Baeten D, ARD 2001: Nedsatt Th1 funktion vid SpA, återställd under TNF-blockad.
- Aerts NE, Rheumatology 2010: Ökning av Th1 pos celler prod IFN $\gamma$  perifert och även Th17 celler perifert. Diskussion om samtidig ökat uttryck av Th17 specifik CCR6 uttryck kan minska homing av dessa potentiellt proinfl celler till synoviet.
- Anolik JH, J Immunol 2008: TNF-blockad kan dämpa B-cellproliferation. Nedsatt B-cellproliferation samt nedsatt Treg aktivering kan sedan återställas av Abatacept (Diamanti et al, Clin Exp Immunol 2014) .

# Kvalitetsregister (SRQ)

*Vårdprogram, strukturerad uppföljning av läkemedels effekter och biverkningar*



# Take home message

- Både metaanalyser av kliniska prövningar och observationella studier tyder på en något ökad risk för allvarliga infektioner med fr a TNF-hämmare och i viss mån rituximab, men ej abatacept. Övr biologiska preparat ej tillräckligt med studier för att avgöra om risken är ökad.
- Långtidserfarenhet med aTNF, RoA, Rituximab god biv-profil, inget överraskande
- Opportunist-infektioner förekommer, mest rapporterat för aTNF. Beredskap viktig
- Risken för tbc-aktivering finns, men minimeras sedan flera år genom screening och tuberkulostatika tills med beh.
- Strukturerad biverkningsuppföljning av största vikt.

Tack för uppmärksamheten

