



SAHLGRENKA AKADEMIN

INFEKTIONER OCH BIOLOGISK TERAPI - BARN

ANDERS FASTH, SENIORPROFESSOR I PEDIATRISK IMMUNOLOGI



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRISK

Behandling av barn med biologiska läkemedel

- Stora gruppen är barn med JIA = juvenil idiopatisk artrit
- Inflammatorisk tarmsjukdom
- Sedan följer en rad ovanliga sjukdomar under barndomen

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRISK

JIA

- Artrit i en eller flera leder
- Debut före 16 års ålder
- Varaktighet $\geq$ 6 veckor
- Annan sjukdom utesluten
- Många subgrupper



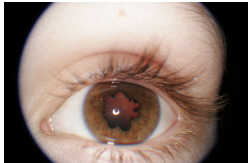
2015-09-03

Juvenil idiopatisk artrit (JIA)

- Systemisk form
- Oligoartrit (≤ 4 leder)
 - Bestående
 - Utvidgad
- Polyartrit (≥ 5 leder)
 - Reumatoidfaktor negativ
 - Reumatoidfaktor positiv
- Psoriasisartrit
- Entesitrelaterad artrit
- Artrit som inte går att klassificera
 - Passar i två eller fler grupper
 - Passar inte i någon grupp

2015-09-03

Kronisk uveit typisk komplikation vid ANA+ JIA

Typiskt "tyst" kronisk irit
Gör inte ont, ögat inte rött
Trögt reagerande pupill

Ljusväg
Lokala steroider
Komplikationer: katarakt, glaukom

2015-09-03

14-årig pojke med JIA

- Entesitrelaterad juvenil idiopatisk artrit
- Ges Humira med utmärkt resultat
 - Ryggstelhet och artrit i knä och fotleder försvinner m/m helt
- Dryga tre månader senare värk som han inte känner igen som JIA i höger fotled
- Röntgen visar uttalad osteomyelit i distala tibia med stor risk för genombrott till mjukdelar och kompression
- Antibiotika i.v.
- Jag väljer att fortsätta med Humira mot rekommendationerna

2015-09-03

Ett observandum

- Barn (och vuxna) med reumatisk sjukdom är "immundefekta"
- Barn med JIA högre infektionsfrekvens än jämnåriga
 - Arthrit Rheum 2002;46:2287
- Högre incidens av malignitet ssk de som är typiska för PID
 - Dvs leukemi och lymfom

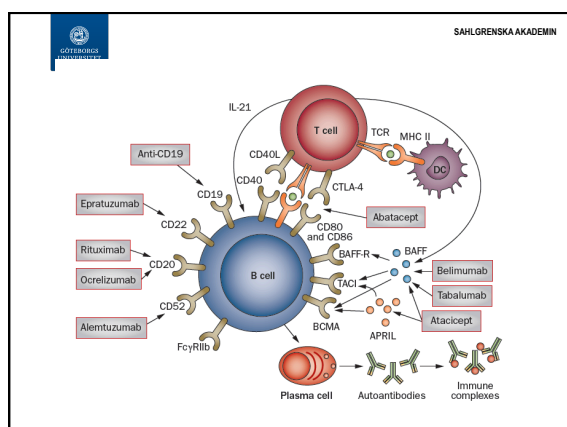
Viktigt att veta vid bedömning av infektionsfrekvens under behandling med biologiska läkemedel

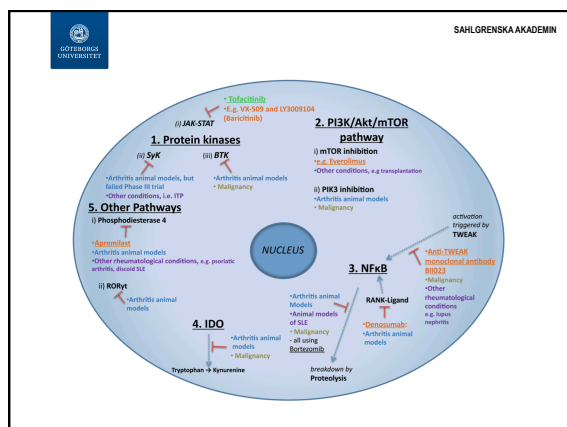
2015-09-03

Biologica vs. småmolekyler

	Biologics	Småmolekyler
Kemi	Protein	Organiska små molekyler
Stabilitet	Proteas- och värmekänslighet	Stabila
Administration	Parenteralt	Oralt
In vivo $T_{1/2}$	Lång	Kort
Mål	Extracellulärt	Intracellulärt
Verkningsmekanism	Blockering, depletering	enzyminhibering
Specifitet	Hög	Låg/variabel
Tillverkningskostnad	Hög	Låg/variabel
Nedbrytning	Katabolism	Metabolism
Generica	Biosimilars	Identiska

2015-09-03





GÖTEBORGS UNIVERSITET SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Cytokiners användning av Jak-kinaser - exempel

Ligand	Jak-kinas
IL-1, IL-11, IL-27	Jak1, Jak2, Tyk2
G-CSF, IL-12	Jak2, Tyk2
Leptin, GM-CSF, IL-23	Jak2
chemokines	Jak2, Jak3
IL-4, IL-7, IL-15, IL-21	Jak1, Jak3

2015-09-03

GÖTEBORGS UNIVERSITET SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Resultat generellt av biologiska läkemedel

- 25-30% "gott" svar på MTX enbart
- 30-40% når meningsfullt svar på biologisk terapi ($\geq \text{ACR}_{70}$)
- 30 – 40% ingen/ringa effekt
- Ingen större skillnad mellan olika preparat
- Många får återfall de första månaderna efter utsättning

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Biologiska läkemedel inom pediatriken

• JIA – Primärt – Sekundärt – Tredje hand • Systemisk JIA • Autoinflammation • IBD • SLE, JDM • ROP (retinopathy of prematurity) • Astma • aHUS	- TNF-blockad - Annan TNF-blockare - tocilizumab, abatecept - anakinra, tocilizumab - IL-1-blockad, IL-6-blockad - TNF-blockad - rituximab (belimumab) - bevacizumab (anti-VEGF) - omalizumab (anti-IgE) - mepolizumab (anti-IL-5) - eculizumab (anti-C5)
---	---

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Biologiska läkemedel inom pediatriken

• APECED chronisk urticaria • Kawasaki • ITP • Autoimmun hemolytisk anemi • Osteoclastinhibition • Organtransplantation • HSCT • PTLD • ALL (vuxna)	- omalizumab - anti-TNF - rituximab - rituximab - denosumab (RANKL mab) - basiliximab (IL2R mab) - alemtuzumab (anti-CD52), ATG - rituximab - rituximab ofatumumab, - epratuzumab, inotuzumab - ozogamicin, alemtuzumab
---	---

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Biologiska läkemedel inom pediatriken

• Nefrotiskt syndrom • Coat's disease • Juvenile DM I • Ped autoimmun CNS dis • Alopeci, CMCC	- rituximab - ranibizumab (anti-VEGF) - anti-TNF (förlänga remission) - rituximab - ruxolitinib (JAK 1/2-inhibitor)
---	---

2015-09-03

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRISK

TNF-blockad

- Tre preparat (Enbrel, Humira och Remicade) där vi har god erfarenhet
 - Ökande erfarenhet vid JIA: certolizumabpegol (Cimzia®), golimumab (Simponi®)
- Ungefär likvärdig effekt
- Effekt
 - Minskar / eliminerar generella inflammationssymptom – tröttheten, sjukdomskänslan
 - Effekt på lokala inflammationen – artritremission
 - Minskar skelettskadans progress i studier på vuxna, bäst om kombinerat med MTX
 - Normaliserar den allmänna längdtillväxten
 - Vuxna med RA: halverad kardiovaskulär risk

2015-09-03

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRISK

FDA:s summary on TNF blockers

- Since TNF α blockers are immunosuppressants, patients who take these biologic products are at
 - increased risk of serious infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis (TB), bacterial sepsis, invasive fungal infections (such as histoplasmosis), and
 - infections due to other opportunistic pathogens.
- Discontinue XX if a patient develops a serious infection or sepsis during treatment.
- Perform test for latent TB; if positive, start treatment for TB prior to starting XX.
- Monitor all patients for active TB during treatment, even if initial latent TB test is negative.

2015-09-03

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRISK

15 års erfarenhet av svåra infektioner hos barn behandlade med TNF-blockad vid DSBUS

- 2 barn med millär tb – inga efter screening för latent tb - Enbrel
- 1 barn med Listeriameningit - Humira
- 1 barn med hjärnabscess. - Streptococcus intermedius Humira
- 1 fall av cellulit - Enbrel
- 1 fall av osteomyelit Staph aureus - Humira
- Motsvarar cirka 0.004 infektioner per patientår

DVS mycket låg risk för svåra infektioner

2015-09-03

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRIK

Långtidsuppföljning JIA och etanercept

- Ursprungliga JIA-kohorten i godkännandestudien, N=69
- 32 behandlade mer än 4 år , de flesta också MTX
- 225 patientår
- SAE 0.13 per patientår
- Svåra infektioner 0.04 per patientår
 - = 8 patienter (2 VZV, i övrig bakteriella infektioner som krävde sjukhusvård)

2015-09-03 ARTHRITIS & RHEUMATISM
2006;54:1987

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRIK

Infektioner, etanercept, barn under 4 år

- 24 barn, 200 patientår
- MTX + Enbrel
- SAE 0.15 per patientår = 1 patient
- 2 fall av VZV, inte vaccinerade, 1 barn SAE pga bakteriell komplikation

2015-09-03 J Rheumatol 2012;39:1287–

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRIK

Och Humira® (adalimumab)

- German Biologics JIA Registry
 - 289 patienter och 436 patientår
 - SAE 0.025 per patientår
 - 1 svår infektion = komplicerad UVI
- Australian och Nya Zeeland – IBD
 - 489 av 5500 patienter TNF-blockad
 - Svår infektion 0,008 per patientår för hela kohorten
 - 115 barn
 - 4 unga vuxna med dx under barndomen med svår infektion
 - PCP, VZV, Staph

2015-09-03 ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
2014, 68:2580 J Gastrol Hepatol 2010;25
1732–1738

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRIK

Tocilizumab – förväntade biverkningar

- Förhindrar ett akutfas-svar
 - Inget CRP (och förhöjt CRP normaliseras)
- Via apoptos neutropeni (MAS?)
- Trombocytos kan övergå i trombocytopeni (MAS?)
- Il-6s effekt på hepcidin försvinner – mer järn i cirkulation
- DVS ökad risk för svåra infektioner och MAS teoretiskt
 - I Tender-studien en viss ökning av svåra infektioner
 - Ingen ökning av antal patienter med MAS

2015-09-03

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRIK

CHERISH – tocilizumab till barn med polyJIA

- Tredelad studie
 - Fas 1 aktiv behandling 188 barn
 - Fas 2 82 tocilizumab och 81 placebo
 - Fas 3 öppen igen
- SAE infektioner – 0.05 per patientår
 - Pneumoni och bronkit

2015-09-03 Ann Rheum Dis 2015;74:1110

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRIK

Sätta ut eller inte TNF-blockad vid infektion

- Jag valde att inte sätta ut adalimumab i samband med osteomyelit – varför?
- "Paradoxal reaktion" vid utsättande av TNF vid Mycobacterium-infektion = förvärrande av tuberkulosen Respir Med Case Rep. 2014; 13: 43–47.
 - Rek är att sätta in steroider
 - fortsätta TNF-blockad istället? J Infect Chemother (2012) 18:555–557 Med J Aust. 2015 16;202:156–7, J Clin Rheumatol 2012; 18: 189–191
- Accepterat att TNF-blockad kan ges om patienten behandlas för latent tb.

2015-09-03

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRIK

Infliximab therapy in two cases of severe neurotuberculosis paradoxical reaction

- Central nervous system tuberculosis remains a potentially devastating disease that, despite contemporary therapeutic approaches, still results in permanent disability or death in half of those treated.
- A paradoxical reaction is an inflammatory reaction that can cause disease progression and complications after initiation of antituberculous therapy.
- High-dose corticosteroids are recommended but if these are ineffective, there is mounting evidence for the use of tumour necrosis factor alpha antagonists

Med J Aust. 2015;16:202-156-7

2015-09-03

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRIK

- Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxical reaction of the brain and lymph nodes. Clin Infect Dis 2008; 47:e83-e85.
- A life-threatening central nervous system-tuberculosis inflammatory reaction nonresponsive to corticosteroids and successfully controlled by infliximab in a young patient with a variant of juvenile idiopathic arthritis. J Clin Rheumatol 2012; 18: 189-191.
- Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. Clin Infect Dis 2009; 48:1429-1432.

2015-09-03

 **SAHLGRENKA AKADEMIN**
AVD FÖR PEDIATRIK

Summering

- Frekvensen av vanliga infektion förefaller inte ökad
- Ökad men låg frekvens av svåra infektioner
- Inga fall av hepatit hos barn
- Inga dödsfall beskrivna
- Varicellae förefaller inte ha ett allvarigare förlopp
- En rad fallbeskrivningar som beskriver ovanliga svåra infektioner
 - Ex. fatal BCG-it exponerad in utero, muskeloskeltala inf.
- Paradoxal reaktion vid tb – överbäg TNF-blockad
- TNF-blockad kan ge neutropeni
 - Fallbeskrivning neutropeni hos nyfödd där mor behandlats under graviditeten

Pediatrics 2014;134:e1189

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Eculizumab och risk för Neisseriainfektion

- Eculizumab har indikation atypiskt hemolytiskt syndrom (aHUS)
- Eculizumab = humaniserad anti-C5 monoclonal antikropp
- aHUS godkänd indikation sedan 2011.
- Säkerhetsprofilen ännu inte värderad
- Skall vaccineras mot meningokocker innan behandlingsstart.
- Trots vaccination finns rapporter om meningokocksjukdom

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Omalizumab och mepolizumab till barn

- Omalizumab är riktat mot cirkulerande IgE
- Mepolizumab en anti-IL-5-antikropp
- Blockerar IgEs bindning till high-affinity IgE-receptorn (Fcε RI),
- Biverkningsfrekvens lika hög i placebo och behandlingsgrupperna
 - Ungefär en tredjedel hade infektioner
 - Ingen ökning av parasitära infektioner
 - Inga SAE

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Basiliximab och infektioner

- Anti-CD25 = IL2R
- Ges profylaktiskt till alla barn som njurtransplanteras
- Opportunistiska infektioner vanligt,
 - CMV och EBV-reaktivering
 - P jiroveci
- Används också vid GvHD
 - Svårvärderat om ökat antal infektioner

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Biologics och stamcellstransplantation

- Vanligt att alemtuzumab (anti-CD52) (eller ATG) ges som del av konditionering för att minska risken för GvH
- Tidpunkten för infusionen i förhållande till infusionen av stamceller viktig
- Påverkar fr.a immunrekonstitutionen och därmed kan ge en längre tid av ökad infektionsfrekvens

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Rituximab

- Chimeric monoclonal antibody directed to CD20
- CD20 expressed on B cells, but not antibody producing plasma cells
- Almost complete B cell depletion
 - Recovery in most instances in 6 – 8 months
- In some studies effectiveness in related to depletion of B (switched) memory cells (CD19+CD27+)
- Many studies show the effectiveness of rituximab not only in malignancies but also in autoimmune disorders.

2015-09-03

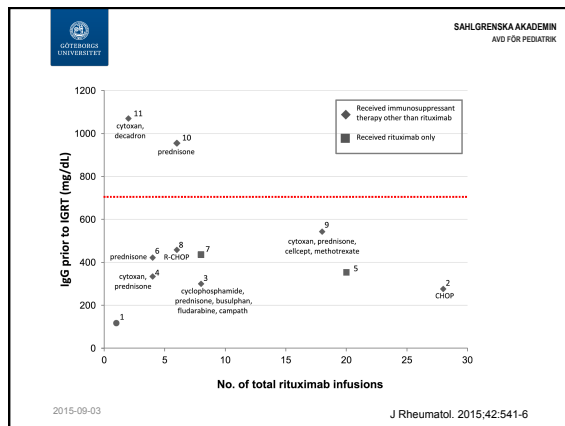


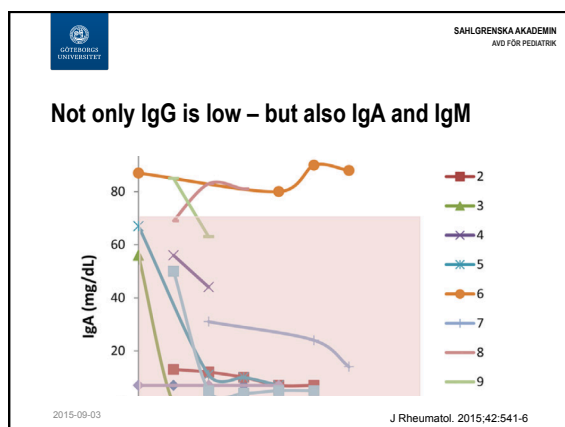
SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Rituximab and hypogammaglobulinemia

- Hypogammaglobulinemia occurs in about 15 % of patients
- Can occur late - up to a year after last infusion
- Can be permanent – one study showed that those with elimination of B (switched) memory were at greatest risk
- Problem: Sometimes autoimmunity treatable with rituximab is the first manifestation of CVID
 - And many times IgG is not analyzed before treatment

2015-09-03





SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Andra läkemedel som kan förväntas ge hypogammaglobulinemi

- Ibrutinib (Imbruvica®) = BTK-inhibitor
- idelalisib (Zydelig®) = PI3K-inhibitor = phosphoinositid 3-kinaseinhibitor (PI3K).
- Båda har indikation KLL och vissa lymfom som andra linjens terapi
- Ofatumumab (anti-CD20 som rituximab, men annan epitop)

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Vaccination och biologiska läkemedel

- Går det att vaccinera ett barn som behandlas med biologiska läkemedel?
- Dåliga studier i många fall
- Fr.a barn med reumatisk sjukdom där vi har några data
- Möjliga risker
 - Aktivering av grundsjukdomen
 - Dåligt svar (låg titer och/eller kortvarigt skydd)
 - Infektioner via levande attenuerade vaccin

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Vaccinationer

- Inga generella belägg för aktivering av reumatisk sjukdom
 - Influensavaccin
 - MPR
- Heijstek MW et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2011;70:1704-1712
- Heijstek MW et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: a systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. Autoimm Rev 2011;11:112-22.

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Säkerhet MPR

- MPR givet som booster till 63 barn med JIA, + 68 barn med JIA som inte vaccinerades. Alla på MTX och de flesta på TNF-blockad.
- Ingen ökad aktivitet i barnens JIA
- Signifikanta titerökningar
- Inga fall av infektioner i vaccinationsgruppen, varken WT eller vaccinationsstam

Vi kan och skall följa vaccinationsprogrammet för barn även om det står på bDMARD

2015-09-03 JAMA 2013;309:2449



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Andra vaccin

- Influensavaccin noggrant undersökt i flera studier och stor säkerhet
- HPV till tonårsflickor med reumatisk sjukdom god säkerhet
- VZV-vaccin till 25 barn med JIA på steroider, MTX och DMARD,
 - 3 hade utslag under några dagar som läkte spontant (Arthrit Rheum 2010;62:1034)
 - Vaccinationssvar 70 – 90%
- Booster av gula febern vaccination säker (Arthrit Rheum 2010;62:896)

Allmänt avråds från primärvaccination med levande vaccin, men som tur är så hinner de flesta barn som senare insjuknar i JIA eller IBD få primovaccination med MPR

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Malignitet

- FDA har en varning för malignitet vid behandling av barn med JIA med TNF-blockare - berättigad?
- Svensk undersökning visar
 - Barn med JIA har en liten ökad risk för malignitet
 - TNF-blockad förefaller inte öka denna risk

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN
AVD FÖR PEDIATRIK

Men! Hepatospleniskt T-cellslymfom

	N	IBD	läkemedelskombination
Infliximab	20	20	18 azatio, 2 okänd
Etanercept	1	Psor	ciklosporin
Adalimumab	2	0	okänt
Inflix/adalimu	5	5	5 azatioprim
Azatioprim	12	12	
Mercaptopurin	3	3	

2015-09-03



SAHLGRENKA AKADEMIN

AVD FÖR PEDIATRIK

Sammanfattning

- Störst erfarenhet av TNF-blockad
- Signifikant ökning av antalet svåra infektioner, men fortfarande mycket låg risk
- De flesta andra biologiska prep ger liknande infektionsfrekvens
- Paradoxal reaktion vid utsättande av anti-TNF vid tb
- Rituximab ger i ca 15% hypogammaglobulinemi
- Avdödade och komponentvaccin säkra
- Boster av levande vaccin går att ge – inga data för primovaccination
- Risk för hepatospleniskt T-cellslymfom om kombinerat med azatioprin

2015-09-03
