

# Biologicals

Dr. E.J.A. Kroot, reumatoloog


















# Indicaties

- Reumatoïde artritis
- Artritis psoriatica
- Ankylosing Spondylitis (Bechterew)
- Sarcoidose

# Verschillende indicaties – verschillen in indicaties

	RA	AS	PsA	JIA	PSO	Crohn	CU
Humira® adalimumab	X	X (incl niet rontgenologische axiale SpA)	X	X (2-17jr)	X	X (incl juveniele crohn 6-17 jaar)	x
Cimzia® certolizumab	X						
Enbrel® etanercept	X	X	X	X (2-17 jr)	X (incl. >8jr)		
Simponi® golimumab	X (alleen+MTX)	X	X				
Remicade® infliximab	X (alleen+MTX)	X	X		X	X (incl juveniele crohn 6-17 jaar))	X
Orencia® abatacept	X (alleen+MTX)			X			
Mabthera® rituximab	X (alleen+MTX) (na TNF)						
RoActemra® tocilizumab	X						

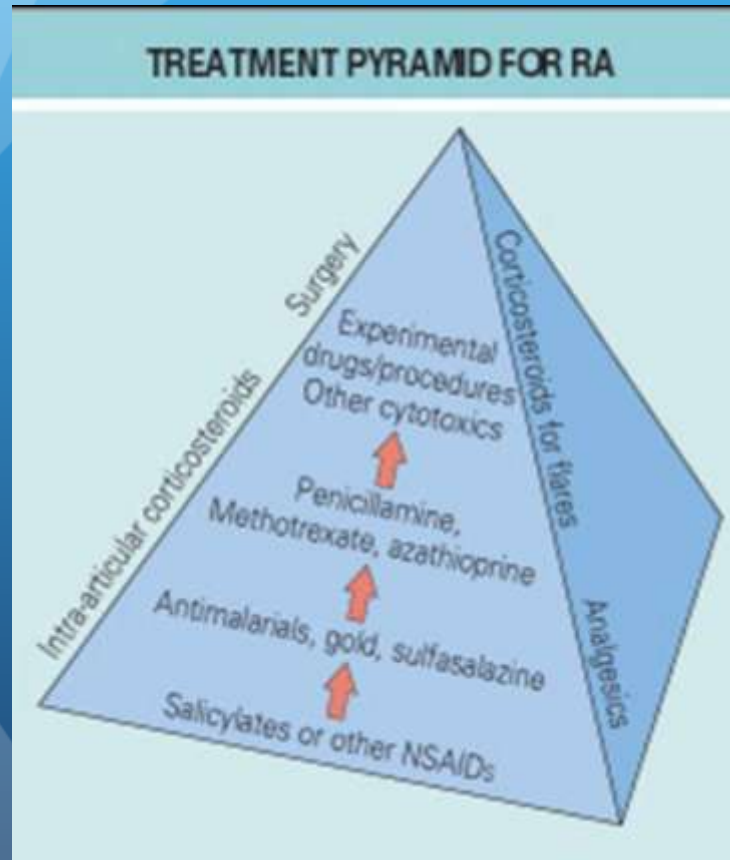
# Biologics – geen homogene groep

Humira® adalimumab	Enbrel® etanercept	Cimzia® certolizumab	Simponi® golimumab	Remicade® infliximab	Orencia® abatacept	Mabthera® rituximab	RoActemra® tocilizumab
						 <small>biogen idec</small>	 
							
Humaan MAB	Humaan fusie eiwit	Gepegileerd, gehumaniseerd Fab	Humaan MAB	Chimerisch MAB	Humaan fusie eiwit	Chimerisch MAB	Gehumaniseerd MAB
TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$	T-cel	B-cel	IL-6R
40 mg / 2wkn	25 mg 2/wk of 50 mg/wk	W0,2,4: 400mg, 200 mg /2wkn	50 mg /mnd	3–7.5 mg/kg / 8wkn	W0,2,4 / 10 mg/kg /mnd	1000 mg IV 2QW + vervolginfusie (6mnd)	8mg/kg, maar niet minder dan 480mg per mnd
Spuit / pen	Spuit / pen	Spuit	Pen	120 min infusie	30 min infusie	2-3 uur infusie	1 uur infusie

TNF remmers s.c.

IV => ZH

# Evolutie behandelstrategieën: tot ~ 1990

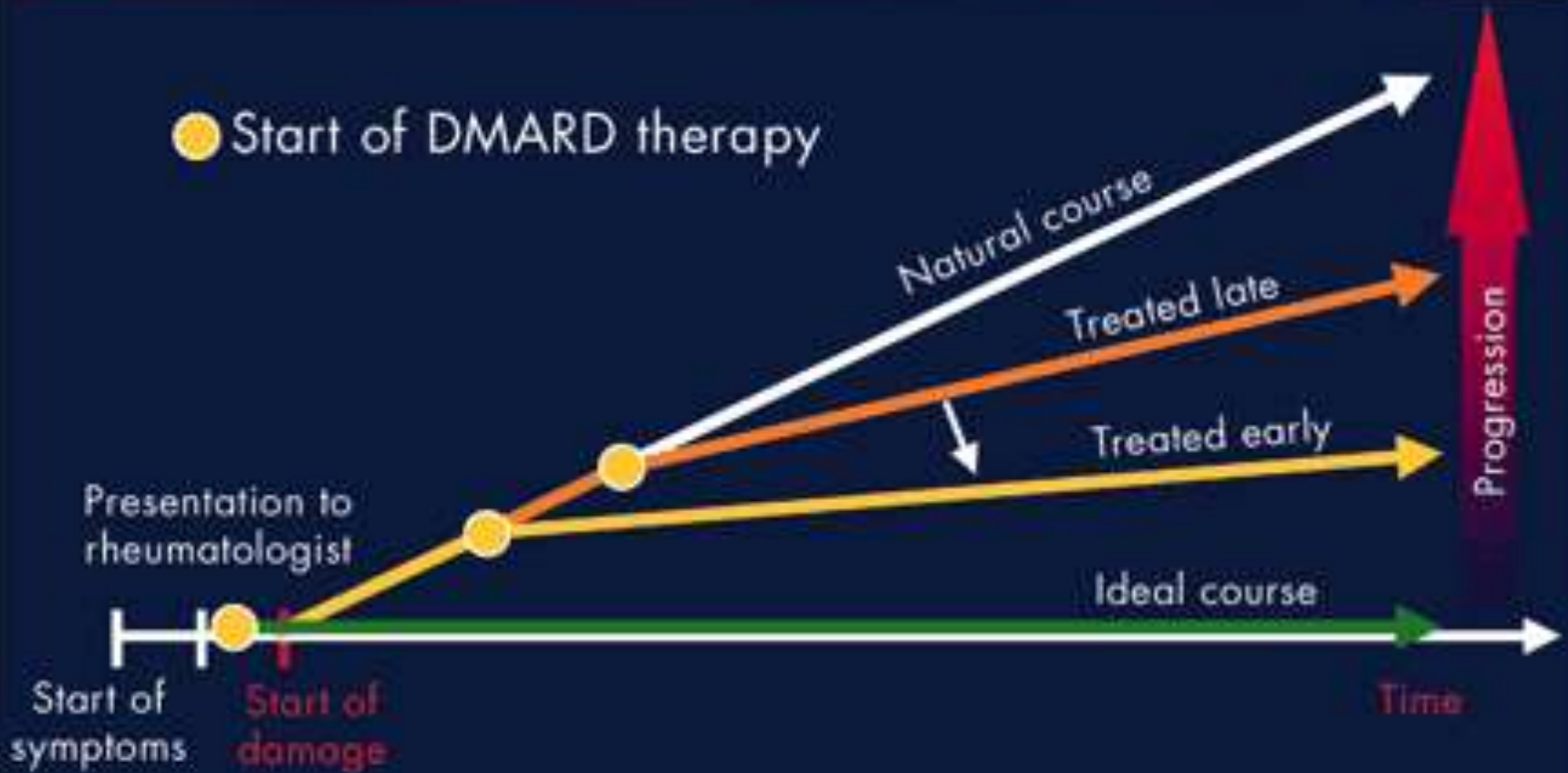


# Omslag behandelstrategie: > ~ 1990

Vroege behandeling voorkomt gewrichtsschade

> 90% van de RA patiënten heeft DMARD nodig

# Altering the course of RA



# Typen DMARD's

DMARD=

Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs

1. Methotrexaat = Ledertrexate<sup>®</sup>
2. Leflunomide = Arava<sup>®</sup>
3. Sulfasalazine = Salazopyrine<sup>®</sup>
4. Hydroxychloroquine = Plaquenil<sup>®</sup>
5. Azathioprine = Imuran<sup>®</sup>
6. Aurothiomalaat = Tauredon<sup>®</sup> (goud)
7. Ciclosporine = Neoral<sup>®</sup>



# Samenvattend evolutie behandelstrategieën

1. Vroeg en agressief starten met behandeling
2. Sneller dosis verhoging van DMARD
3. Eerder switchen naar ander DMARD
4. Meer gebruik van combinatietherapie
5. Door snellere en betere onderdrukking ziekte-activiteit minder gewrichtsschade en betere functionaliteit behoud bij patiënten

# Biologicals

## Beperkingen klassieke DMARD's:

1. monotherapie bij 60 – 70% patiënten “effectief”
2. géén remissie bij substantieel deel patiënten
  - a. onvoldoende effectiviteit DMARD's
  - b. sub-optimale behandeling door bijwerkingen
  - c. sub-optimale behandeling door onvoldoende monitoren van ziekte-activiteit
3. ondanks “klinische” remissie toch progressie radiologische gewrichtsschade!

# Verstoorde balans van cytokines bij auto-immuunziekten

- Cytokines: boodschappereiwitten die de cellen van het immuunsysteem “aan”- of “uit” zetten
- **TNF $\alpha$**  is één van de cytokines die verstoord is in de balans

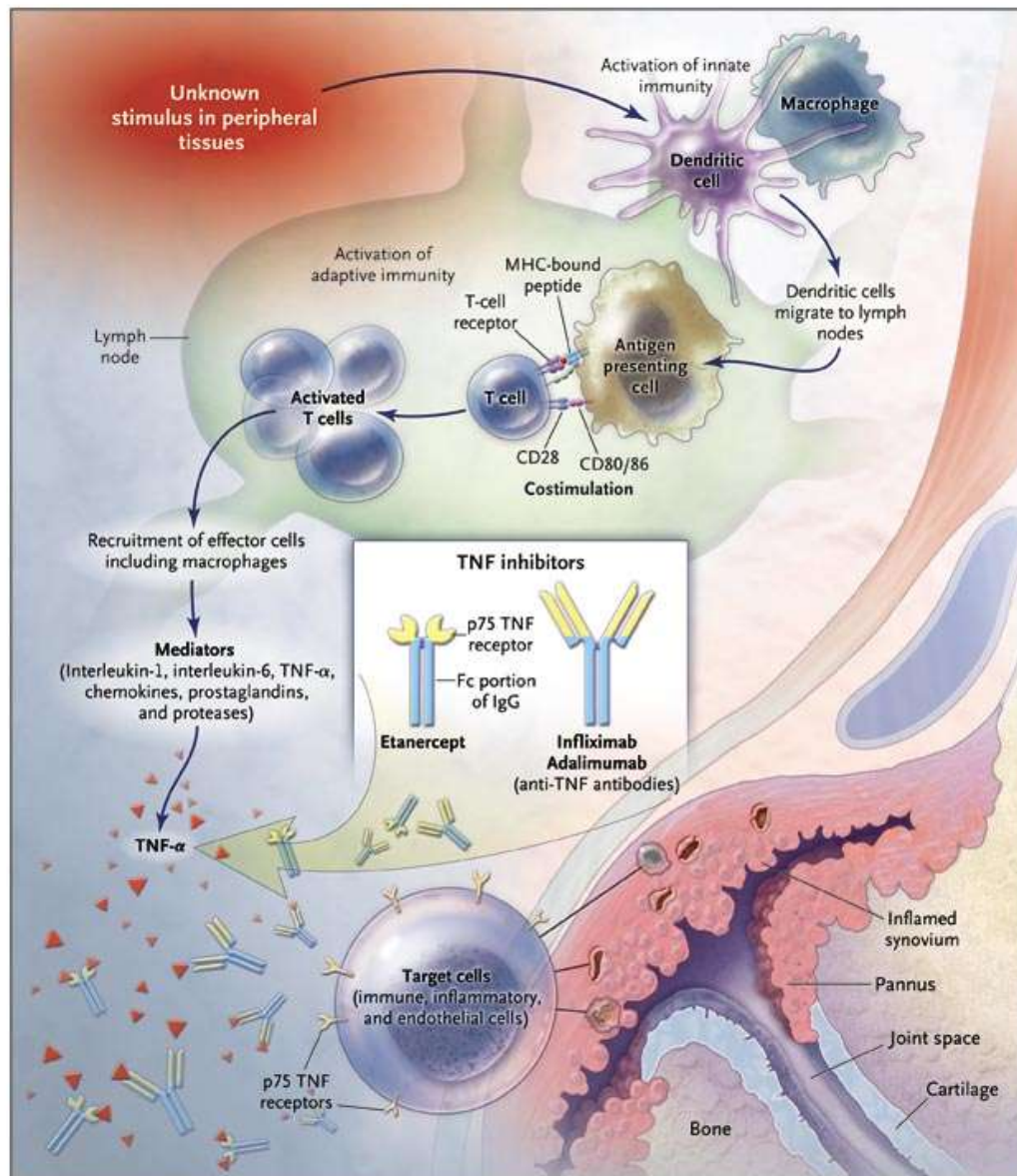
	IFN $\gamma$					IL-4
	GM-CSF	IL-15				IL-10
	IL-8 en	IL-16				IL-11
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	andere	IL-17	TGF $\beta$	IL-1ra		IL-13
IL-1	chemokines	IL-18	IL-6	sIL-1R1	sTNF-R	IL-18BP

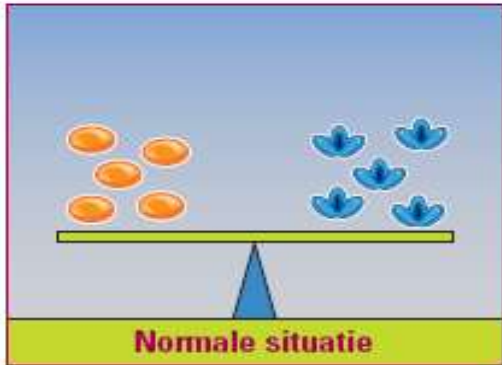
Pro-inflammatoir



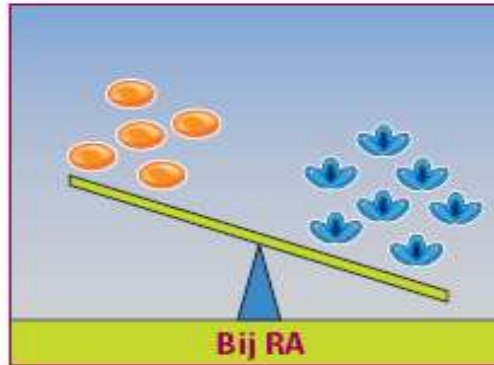
Anti-inflammatoir

# Pathophysiological Role of Cytokines and Other Mediators and Their Inhibitors in RA

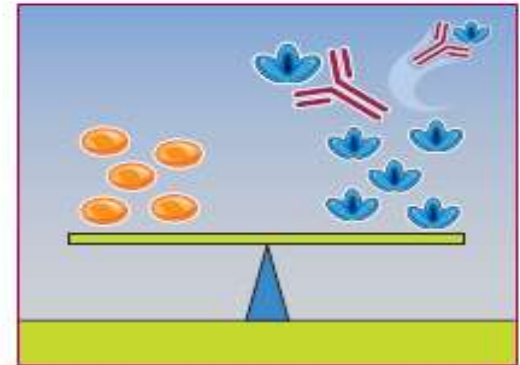




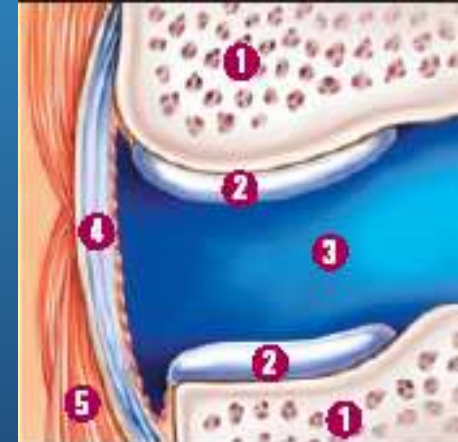
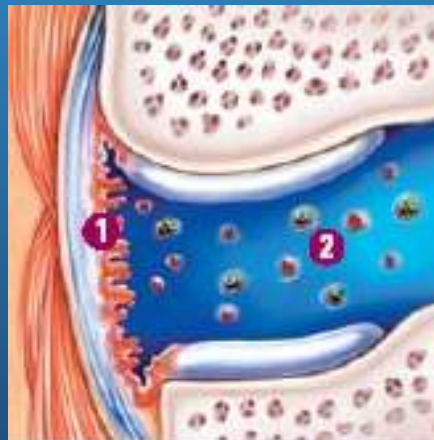
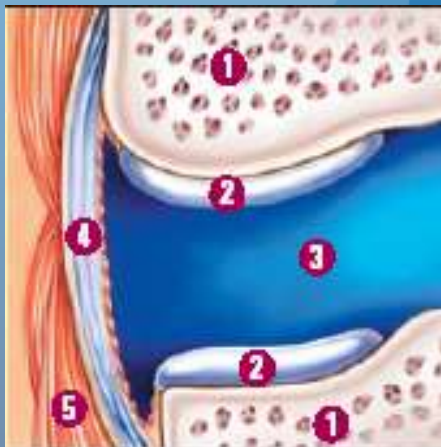
- Balans tussen ontstekingsremmende en ontstekingsstimulerende stoffen
- Goede afweer tegen infectieziekten



- Te veel ontstekingsstimulerende stoffen
- Aantasting van de gewrichten



- Biologicals herstellen de balans
- Ontstekingen verminderen



# Biologicals

## nieuw tijdperk in behandeling RA

1998 beschikbaar

**Krachtig en snelle onderdrukking ziekte-activiteit**

**Radiologische schade aanzienlijk beperken**

TEMPO trial

BeSt studie (Nederlandse studie)

# Typen biologicals

1. Tumor Necrosis Factor alfa remmers
2. B-cel remmers
3. T-cel costimulatie blokker - abatacept (Orencia)
4. Interleukine 6 (IL-6) blokkers – tocilizumab (RoActemra, Actemra)



# Typen biologicals

## Tumor Necrosis Factor alfa (TNF- $\alpha$ ) remmers

1. Monocloonaal antilichaam tegen TNF- $\alpha$ 
  - a. Infliximab = Remicade<sup>®</sup>
    - i. Chimerisch monocloonaal Ab
    - ii. Eenmaal per 6-8 weken i.v. toediening
    - iii. Dagopname





# Typen biologicals

- b. Adalimumab = Humira<sup>®</sup>
  - i. Humaan monoclonaal Ab
  - ii. Subcutaan eenmaal per 2 weken 40 mg
  - iii. Patiënt dient het zelf toe



# Typen biologicals

- c. Etanercept = Enbrel<sup>®</sup>
  - i. Receptor antagonist
  - ii. Subcutaan eenmaal per week 50 mg
  - iii. Patiënt dient het zelf toe



# Typen biologicals

## B-cel remmers

Monoclonaal antilichaam tegen anti-CD20

CD20 = B-cel oppervlakte herkenningspunt

**Rituximab = Mabthera<sup>®</sup>**

**Ocrelizumab**

# Typen biologicals

Rituximab = Mabthera<sup>®</sup>

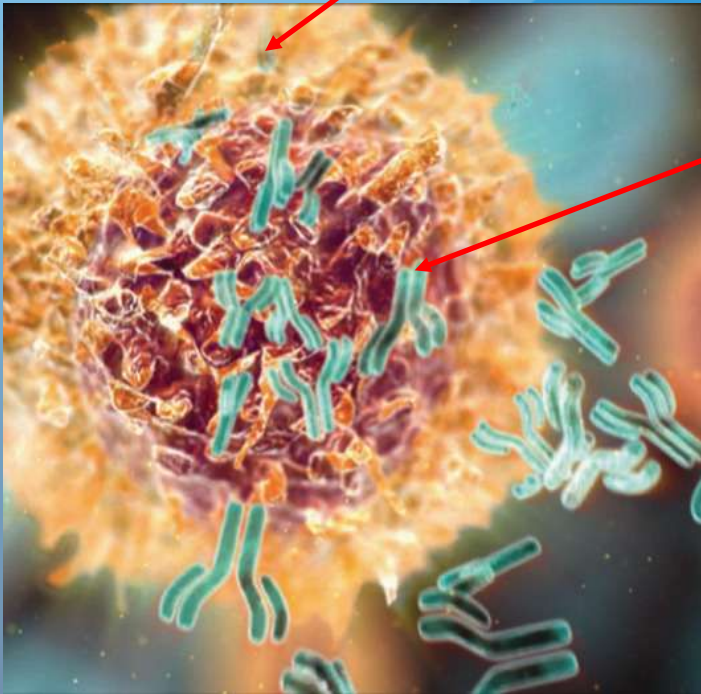
- Chimerisch monoclonaal Ab tegen CD20-B-cel
- Depletie B-cel
- Minder IgM reumafactor productie
- Minder activiteit RA
- Toegediend: i.v. eenmaal per 6 tot 9 maanden



# Rituximab

B-cel met CD20 aan oppervlakte

Rituximab



Remming IgM-reumafactor

Remming complement activatie

Remming ontsteking



# Typen biologicals

T-cel costimulatie blocker

Abatacept = Orencia<sup>®</sup>

# Typen biologicals

Humaan, bestaande uit immuunoglobulines

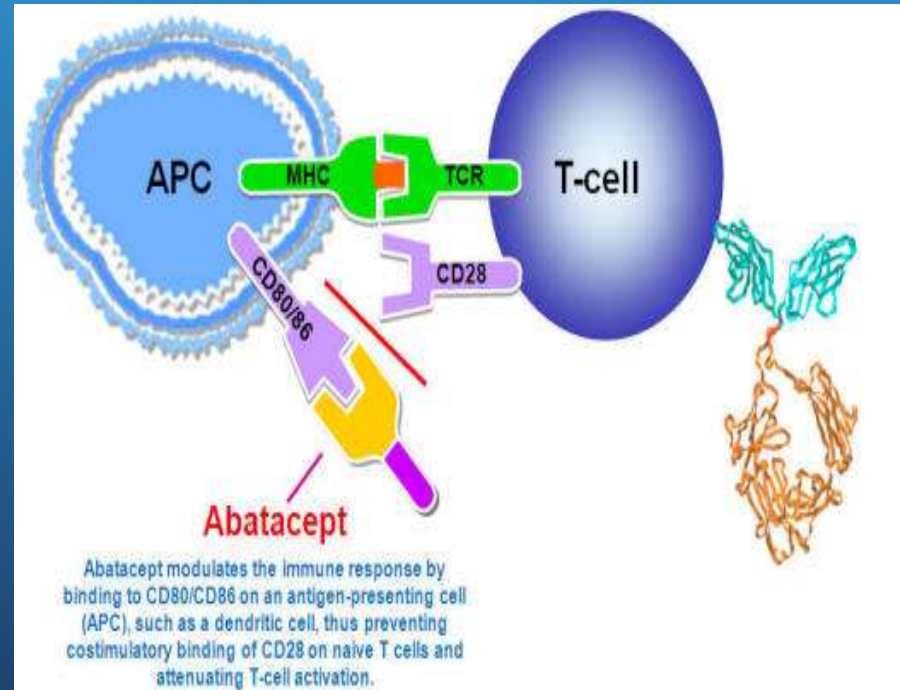
Gebonden CTLA4, wat CD80/CD86 bindt

Minder T-cell activatie

Toegediend: i.v. 250 mg

per 4 weken,

Eerste maand om de 2 weken



# Typen biologicals

Interleukine 6 (IL-6) blokkers - tocilizumab

een anti-IL-6 receptor antilichaam



# Typen biologicals

Tocilizumab = Roactembra<sup>®</sup>

Humaan monoclonaal Ab tegen anti-IL-6

Minder activiteit RA

Na falen anti-TNF medicatie

Toegediend: i.v. 4 mg tot 8 mg per kilogram

4 wekelijks

Monotherapie !

# Voordelen biologicals

1. Effectief (met name in combinatie met MTx)
  1. Snelle reductie ziekteactiviteit
  2. Voorkomen gewrichtsschade
  3. Verbetering algemeen welbevinden en functionaliteit
  4. Relatief weinig bijwerkingen
2. Eenvoudig door patiënt zelf toe te dienen (s.c.)

# Nadelen biologicals

1. Kostbaar: gemiddeld zowel TNF- $\alpha$  blokkade als therapie B-cel remming: € 10.000 per jaar
  - ➔ Strikte voorwaarden door zorgverzekeraars
  
2. Infecties
  - a. Wondinfecties bij oudere RA patienten: *Staph. Aureus*
  - b. Overige infecties: reactivatie TBC (vooraf screening), overige intracellulaire micro-org.
  - c. Langere termijn effecten: maligniteiten?

# Samenvattend biologicals

1. Uitbreiding aantal beschikbare DMARD's
2. Relatief snelle onderdrukking ziekte-activiteit
3. Daardoor kan gewrichtsschade voorkomen worden
4. Beter behoud van functionaliteit voor patiënten
5. Combinatietherapie met MTX is superieur
6. Grotere kans op infecties: wondinfecties
7. Kostbaar

Betekenis voor de huisarts ?!?!?

# Zeer vaak voorkomende bijwerkingen TNF-blokkers

- Injectieplaatsreacties
- Infecties
- Leukopenie, anemie
- Verhoogde lipiden
- hoofdpijn
- Buikpijn, misselijkheid en braken
- Verhoogde leverenzymen
- Uitslag (waaronder schilferende uitslag)
- Skeletspierpijn

# Bij wie moet ik oppassen met TNF-remmer? Waarschuwingen en voorzorgen

- Infecties: **Screenen** op TBC, HBV en andere actieve infecties.
- Neurologische complicaties
- Allergische reacties
- Maligniteiten
- Chirurgische ingrepen
- Lupusachtig syndroom
- Zwangerschap en lactatie
- Interacties: Niet combineren met andere biologics
- Vaccinaties: geen levende vaccins

# Wanneer mag TNF-remmer niet worden gebruikt? Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor een van de hulpstoffen.
- Actieve tuberculose of andere ernstige infecties zoals sepsis en andere opportunistische infecties.
- Matig tot ernstig hartfalen (NYHA klasse III/IV)
- Hepatitis B/C

Definitie “ernstige infectie”: hospitalisatie / intraveneus antibiotica noodzakelijk



# Infecties

- TNF-remmers zijn immuunsuppressiva (vaak icm DMARDs+prednison):
  - Infecties zijn lastiger te onderkennen
  - Groter risico op ernstige infecties
  - Advies bij ernstige infecties: stoppen met de TNF remmer
  - Geen interacties met antibiotica

**Table 2** SAE of interest, events/100 patient-years, as of 15 April 2007

	Rheumatoid arthritis	Psoriatic arthritis	Ankylosing spondylitis	Juvenile idiopathic arthritis	Psoriasis	Crohn's disease
N	12 345	837	1641	171	1819	2228
Exposure (patient-years)	18 284.3	997.5	1255.2	398.4	2424.7	2373.7
Serious infections	4.65	2.81	1.11	2.76	1.32	5.18
Tuberculosis	0.29	0.30	0	0	0.12	0.13
Opportunistic infections	0.09	0	0	0	0	0.08
Histoplasmosis	0.03	0	0	0	0	0
Malignancies excluding lymphoma and NMSC	0.76	0.30	0.08	0	0.49	0.46
Lymphoma	0.12	0.20	0.08	0	0	0.08
NMSC	0.17	0	0.08	0	0.12	0
Demyelinating disorder	0.05	0	0.08	0	0	0.13
Lupus-like syndrome	0.07	0	0	0	0	0.04
Congestive heart failure	0.23	0	0.16	0	0	0

NMSC, non-melanoma skin cancer; SAE, serious adverse event.

# Vaccinaties

Toediening van levende vaccins niet aanbevolen

## Bacterieel

- BCG
- *Oraal buiktyphus (niet in NL)*
- *Oraal cholera (niet in NL)*

## Viraal

- Gele koorts
- Bof, Mazelen, Rode hond
- *Pokken (niet in NL)*
- *Oraal polio (niet in NL)*
- Waterpokken

# Bewaaradvies

- Biologics zijn eiwitten
- Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
  
- Op reis
  - Overleg met voorschrijver (noodmedicatie)
  - Is de ziekteactiviteit laag / stabiel
  - Koeltas
  - Langdurig buitenlandverblijf => neem contact op met fabrikant + verzekeringsmaatschappij.

# Te verwachten ontwikkelingen

- Nieuwe aangrijpingspunten, dus nieuwe behandelmogelijkheden, dus nieuwe biologicals (“JAK” remmers)
- Ontwikkeling biosimilars, mogelijk goedkoper

# Take home message

- Verandering behandelstrategie: snellere en betere behandeling
  - Door opkomst biologicals forse verbetering van behandeling en uitkomstmaten
  - Prognose/perspectief patiënten aanzienlijk verbeterd
  - Arbeidsparticipatie zal hierdoor toenemen
  - Maar blijf zeer alert op infecties
- 
- **RA patiënt van vroeger  $\neq$  RA patiënt van nu!**