

Biologiska och immunmodulerande läkemedel inom reumatologi

Annika Teleman

Specialist i reumatologi

Capio Movement

Reumatoid Artrit

- Drabbar 0,5-0,7 % av befolkningen
- Fördubblad risk för kardiovaskulär sjuklighet, >50% ökad risk för död
- Fördubblad risk för osteoporos
- Ökad risk för infektionssjukdomar
- Dubbelt så många infektioner jft med artros vid ortopedisk kirurgi
- Hög risk för arbetsoförmåga redan år 1.

Tidiga behandlingar

- Kolkicin redan under antiken mot gikt
- Kinin 1500-talet mot feber och malaria
- Bark från salix mot feber/smärta (antiken)-> Aspirin 1899

De stora kliven inom reumatologi

- Acetylsalicylsyra
- (Guld, stort preparat på 70-talet, avregistrerat 2019)
- **Kortison** 1948
- **Sulfasalazin** -40-talet
- **Reumakirurgi** -60-talet
- **Methotrexate** -80-talet
- **Biologiska läkemedel** 2000-talet
- **JAK-hämmare** 2017

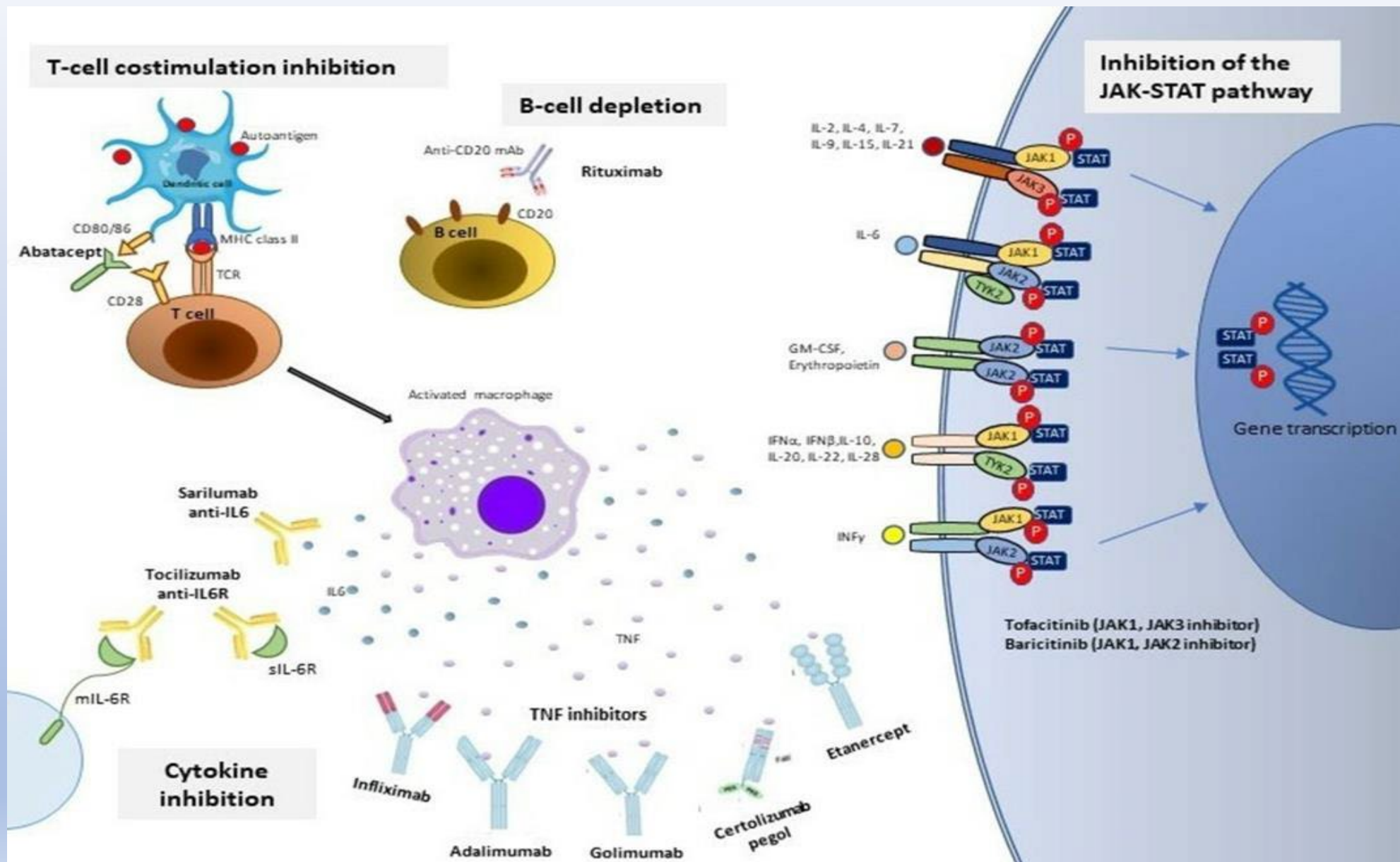
DMARDs (Disease modifying anti-rheumatic drugs)

- Methotrexate
- Sulfasalazin (Salazopyrin)
- Leflunomid (Arava)

- Antimalaria (Palquenil)
- Azathioprin (Imurel)

- JAK-hämmare

Immunsystemet



Biologiska läkemedel vid RA

- TNF-hämmare
- B-cellsbehandling
- T-cells-hämmare
- IL 6 –hämmare
- IL1-hämmare

(kombinationsbeh med methotrexate för flera)

- Information till patienter inför start

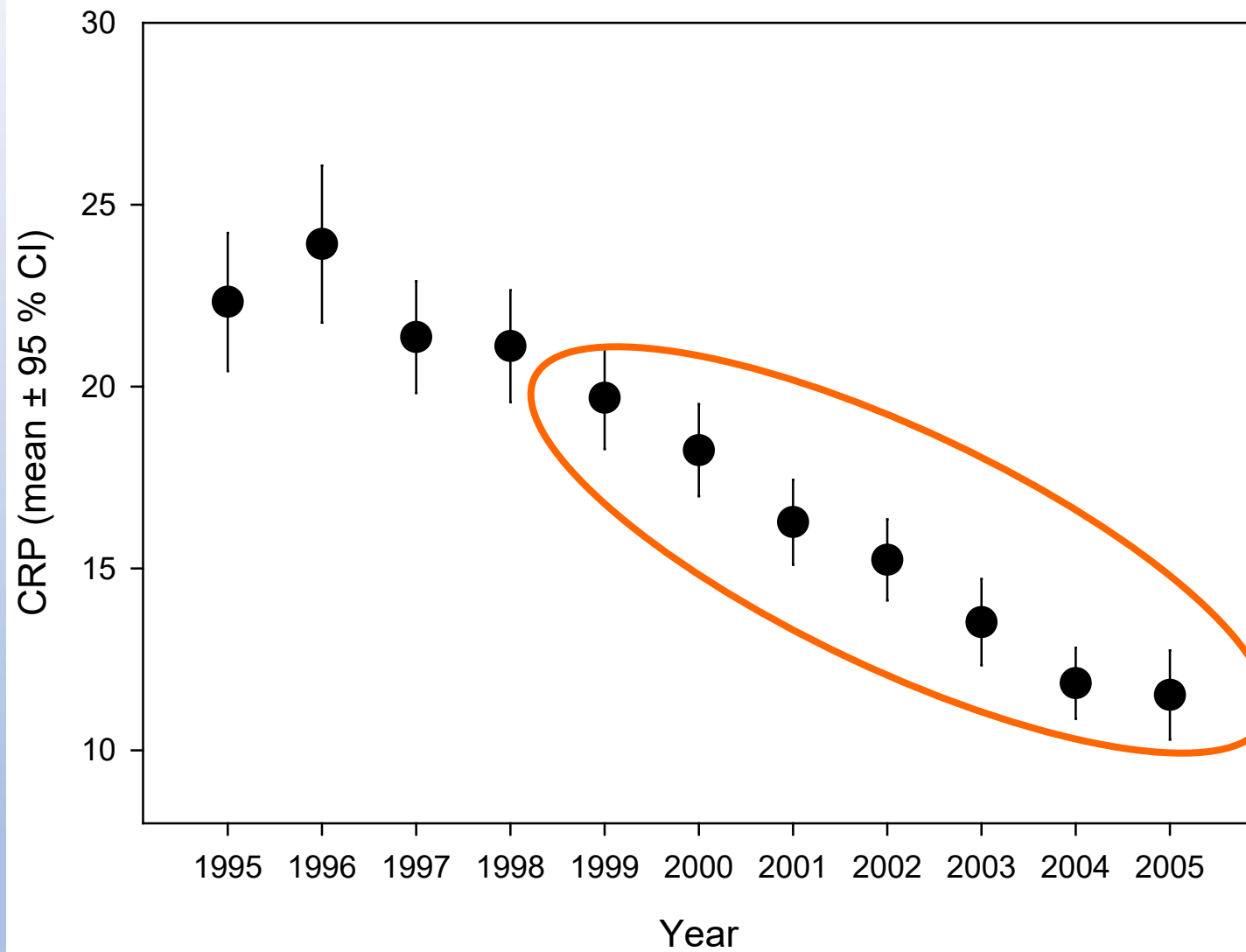
Biologiska läkemedel andra diagnoser

- Psoriasisartrit, α -TNF, IL 12/23, IL17
- SLE rituximab, belilumab, (B-lymfocyter och B-cellsöverlevnad)
- Systemisk skleros (lungfibros) rituximab,
- Vaskulit ANCA-positiva (GPA, MPA) rituximab
- Autoinflammatoriska sjukdomar (t.ex. FMF) α -IL1
- Gikt, α -IL-1

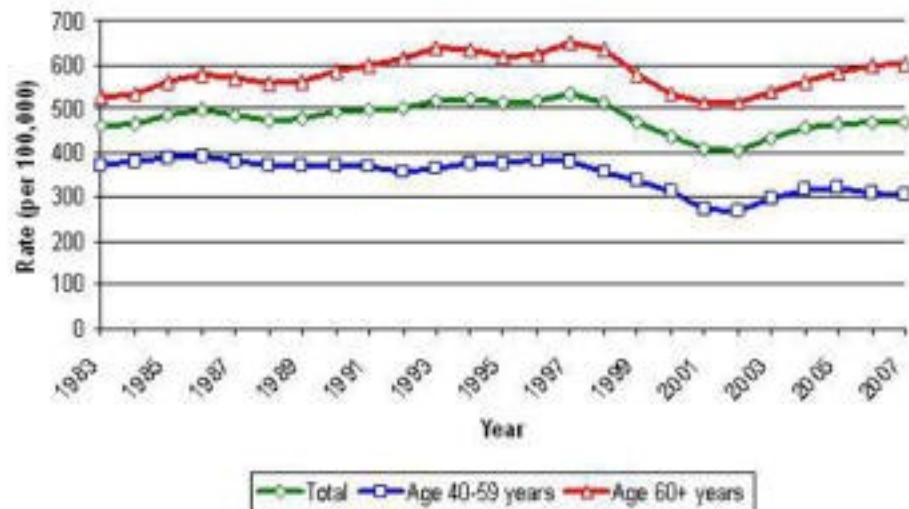
Varför startar vi med methotrexate först

- Ca 30% svara på enbart behandling med enbart mtx
- Låg toxicitet
- kostnadseffektivt
- Används ofta i kombinationsbehandling

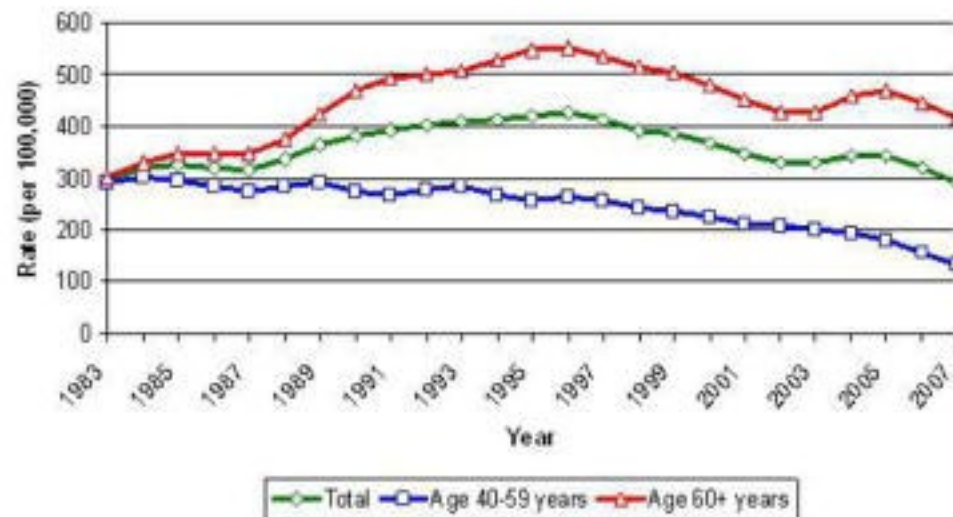
CRP in Lund epidemiologic RA cohort



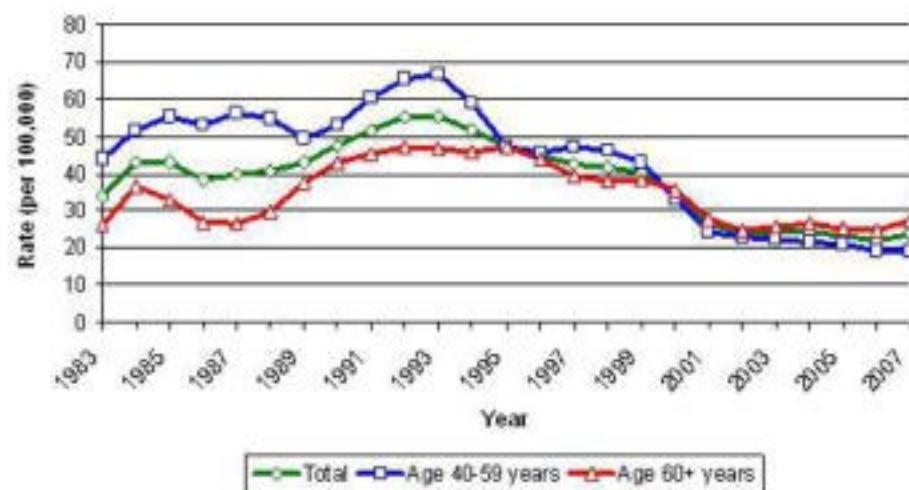
A. Total knee arthroplasty



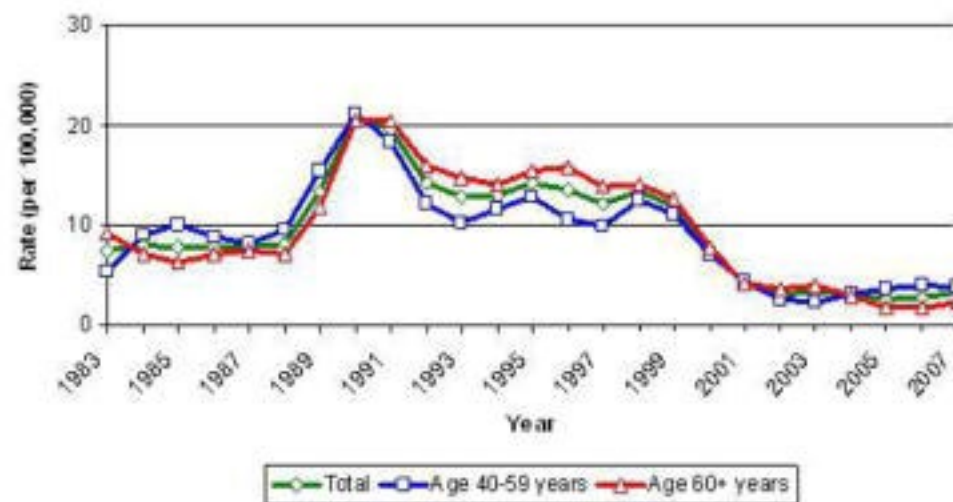
B. Total hip arthroplasty



C. Total ankle arthroplasty / arthrodesis



D. Total wrist arthroplasty / arthrodesis



Infektionsrisker

- Redan att ha en inflammatorisk systemisk sjukdom ökar risken för infektioner
- Kortison
- Biologiska läkemedel
- Ledkirurgi

Rekommendationer vaccination Inflammatorisk reumatisk sjukdom (IRS)

- Årlig vaccination mot **säsongsinfluensa** bör starkt övervägas
- **Pneumokockvaccination** bör starkt övervägas till patienter med IRS
- Herpes **zostervaccination** kan övervägas till patienter med ökad risk för bältros.(Shingrix)
- **Hepatit A** och/eller B-vaccination bör ges till IRS-patienter med ökad risk för sådan smitta.
- Patienter med IRS som planerar resor bör vaccineras enligt allmänna rekommendationer med undantag för levande försvagade vacciner.
- Vaccination mot TBE bör (i överensstämmelse med allmänna rekommendationer) övervägas till IRS-patienter som vistas i endemiska områden för TBE.
- Tidpunkt för vaccination?

Följande patientgrupper med inflammatorisk reumatisk sjukdom anses ha en **mycket hög risk** för allvarlig pneumokockinfektion:

- Behandling med rituximab, cyklofosfamid och långvarigt prednisolon > 20 mg/dygn oavsett reumatisk indikation.
- Behandling med DMARD + ytterligare riskfaktor/er för ökad risk (till exempel ålder, kronisk hjärt- eller lungsjukdom).
- Behandling med DMARD + reumatisk systemsjukdom med inre organengagemang.
- Patienter som bedöms ha en mycket hög risk för allvarlig pneumokocksjukdom till följd av nedsatt immunförsvar efter individuell bedömning av patientansvarig läkare.

Inför kirurgi

- **sDMARDs: Inget uppehåll.** Undantag är cyklofosfamid och klorambucil
- tsDMARDs: För JAK-hämmare föreslås uppehåll 4 dagar före kirurgi.
- bDMARDs: Ingrepp planeras i möjligaste mån från tidpunkt för nästa planerade dos
- Kortikosteroider: om möjligt ≤ 10 mg prednisolon.
- **Avstå intraartikulära steroider i led som ska opereras minst sista 3 månaderna före kirurgi.**

Levnadsvanor

- Övervikt är associerat till insjuknande i RA, psoriasis och Psoriasisartrit/sjukdomsaktivitet.
- Övervikt ökar risk för sämre svar på läkemedelsbehandling (PsA)
- Övervikt är associerat till smärta
- Rökning ökar risk att insjukna i seropos RA
- Rökning kan försämra svar på läkemedelsbehandling
- Hjärt-kärlssjukdom

- I RA-populationen BARFOT hade endast 18% inga ohälsosamma vanor (enkät 2017)

Hjärt-kärlsjukdom RA

Samma hjärt-kärlrisk som diabetes

70% ökad risk för hjärtinfarkt
50% ökad mortalitet

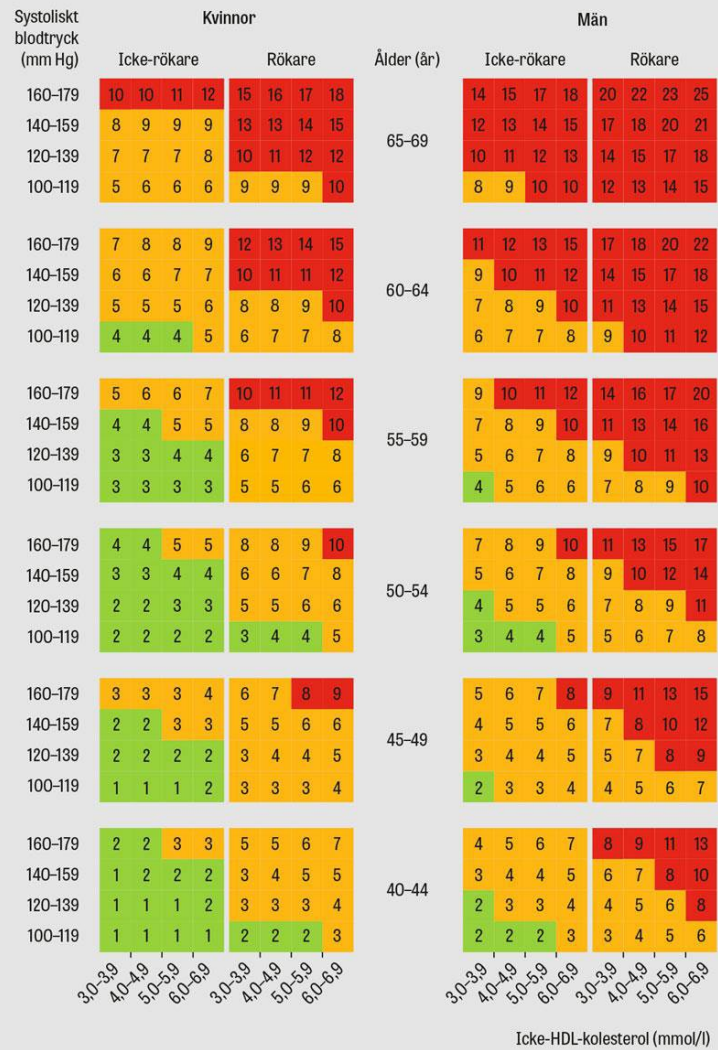
Motsvarar risk för en 10 äldre person

Ökad risk även ankyloserande spondylit, SLE, vaskulit, gikt, psoriasisartrit, myosit, sklerodermi, antifosfolipidsyndrom, Sjögren.

Varför

- Inflammation->ateroskleros
- Blodfetter varierar med inflammation (vissa läkemedel?)
- Kortison och NSAID negativt
- Methotrexate, Klorokin (och ev biologiska läkemedel) positivt
- RF och a-CCP
- Fysisk aktivitet, levnadsvanor (inkl. metabolt syndrom och rökning)

FIGUR 1. SCORE2 för skattning av 10-årsrisken för kardiovaskulär händelse



< 50 år	< 2,5 procent	2,5 till <7,5 procent	≥ 7,5 procent
50-69 år	< 5 procent	5 till <10 procent	≥ 10 procent

X 1,5 för RA

Underskattar t.ex stroke-risk vid SLE

Malignitetsrisk?

RA är associerat med malignitet

- Lymfkörtlar
- Lungor?
- Virusaktivering?

- Olika resultat av risker med antireumatiska behandlingar

- Antireumatisk behandling kanske minskar risken??

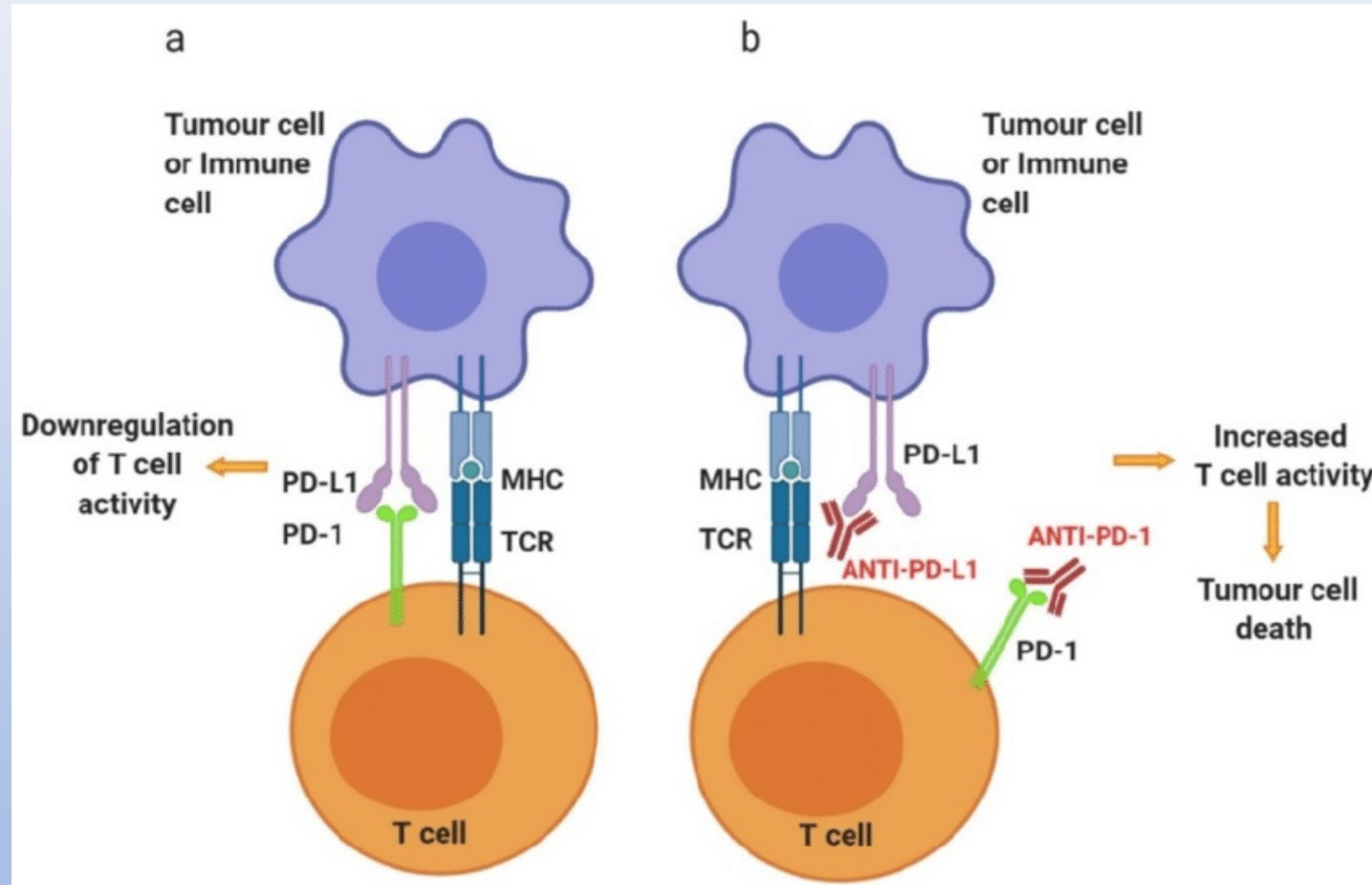
- Tidigare malignitet och antireumatisk behandling

Immuncheckpoint inhibitors

Blockerar den immunologiska bromsen= aktiverar immunsvar mot tumören

- T-celler, via CTLA-4 (CTLA-4) och PD1 (programerad celldöd)
- Cancerceller via a-PD-L1 (ligand 1)
- Anti-CTLA-4 = cancerbehandling • Fusionsprotein-CTLA-4 = RA-behandling
- Anti PD1 mer associerat till reumatologiska symptom än CTLA-4 (men CTLA4 ger generellt mer biverkningar)
- Allt vanligare med kombination CTLA4 blockad och PD-1 blockad = större risk för biverkningar
- Alla typer av reumatiska symptom kan uppkomma, under (mediantid 10v) eller efter behandling (mediantid 55v)
- Specialistmottagning på reumatologen SU för denna grupp av patienter

Immune checkpoint inhibitors



Tack, några frågor som kvarstår?