

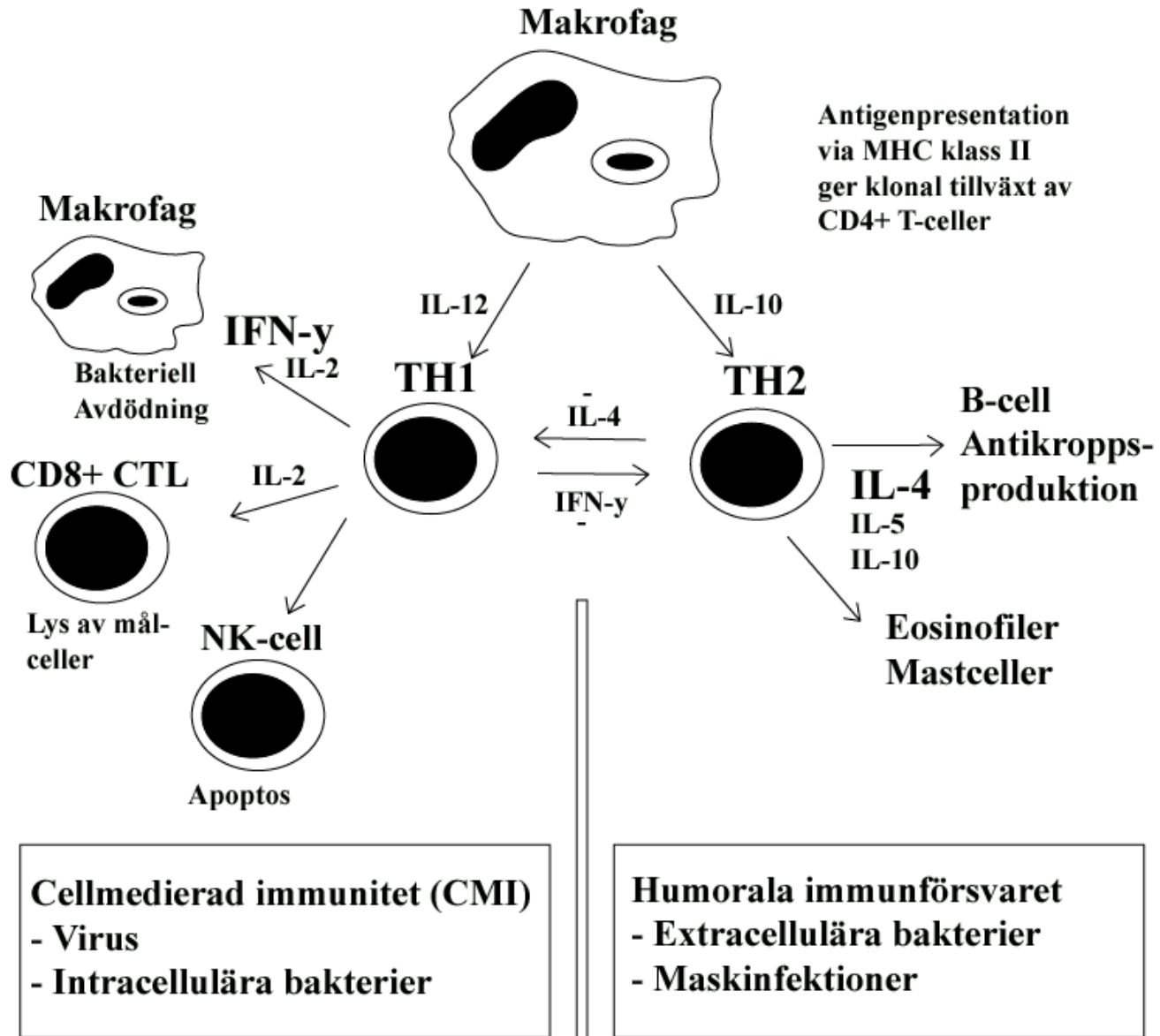
Biologiska läkemedel och infektioner med särskilt fokus på tbc

Judith Bruchfeld
Infektionsläkarföreningen
Ulvsunda
2011

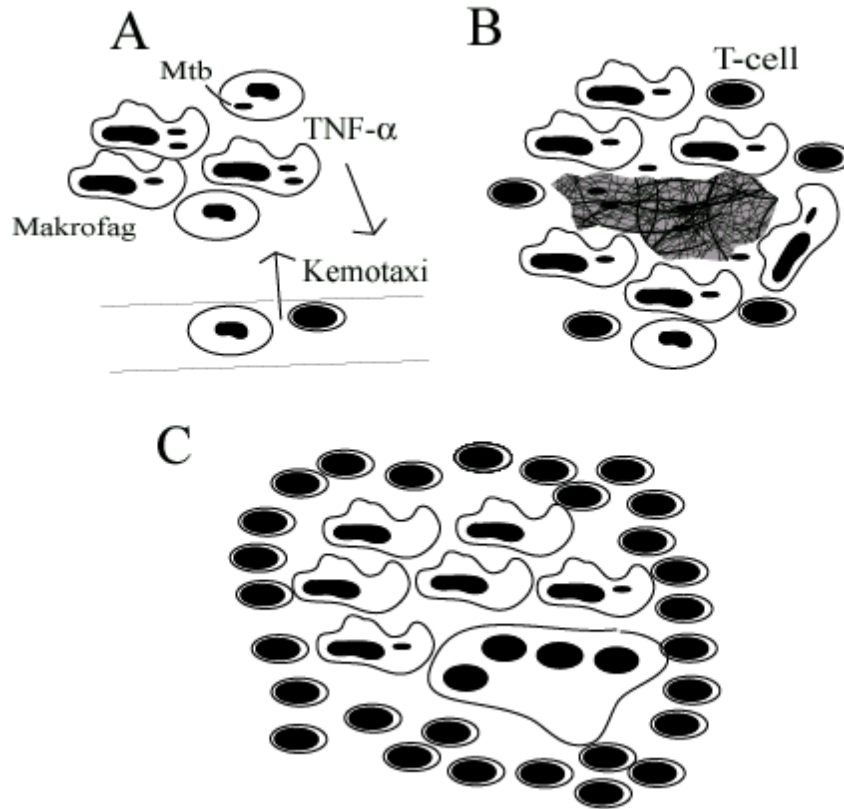
Föreläsning i stora drag

- Immunsystemet och infektioner
- Biologiska läkemedel och specifika infektioner
- Tbc-screening och profylax
- Fallbeskrivning

Immunsystemet och infektioner



Immunopatologi - Tbc



A. Tidigt immunsvär via alveolära makrofager leder till inflöde av leukocyter.

B. Partiellt aktiverade makrofager, nekrotiskt centrum.

C. Makrofag-aktivering, avdödning av *M tb*, balans mellan *M tb* och cellmedierat immunsvär \rightarrow Latensfas.

Tbc-immunologi – snabbversionen:

Fagocytos \rightarrow tidigt immunsvär \rightarrow TNF alfa/cellmedierat immunsvär \rightarrow Th1-celler
 \rightarrow TNF alfa/IFN-gamma \rightarrow makrofagaktivering \rightarrow avdödning av *M tb*

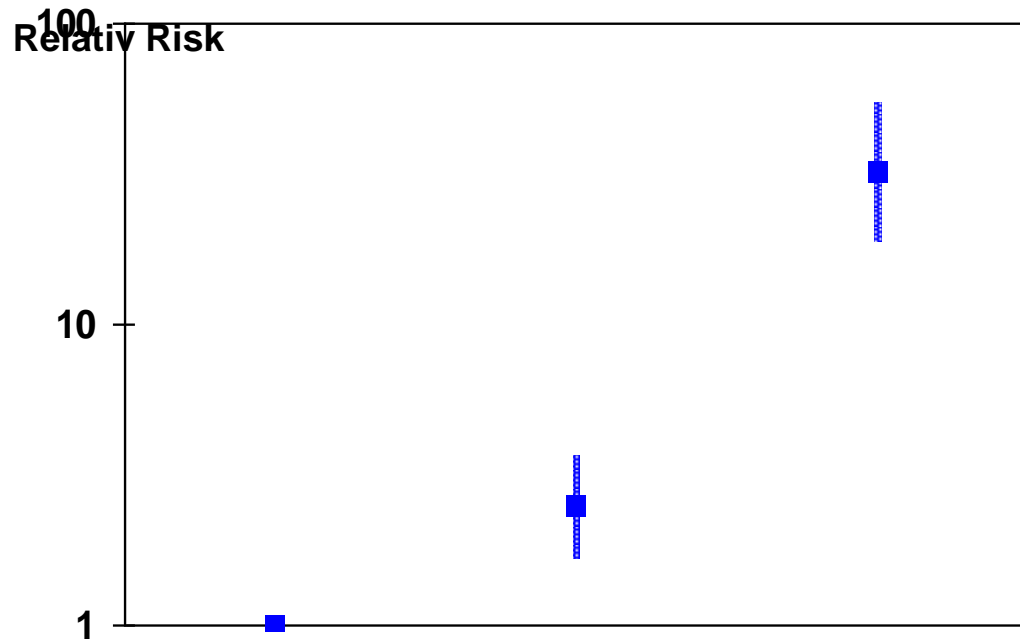
Specifika infektioner vid TNF alfa blockad (infliximab/Remicade, adalumimab/Humira,etanercept/Enbrel)

- Human IgG monoklonal anti TNF antikropp (Remicade, Humira), löslig TNF alfa receptor (Enbrel)
- Ökad risk för allvarliga infektioner (livshotande eller som kräver inläggning eller sjukhusvård)
- Framförallt risk för intracellulära eller opportunistiska infektioner såsom tuberkulos, Legionella, Listeria, Salmonella, herpes, Pneumocystis jiroveci, candida
- I endemiskt område (ex USA) även större risk för vissa svampinfektioner (Histoplasma, Coccidioides immitis)

Specifika infektioner vid TNF alfa blockad (Remicade, Humira, Enbrel)

- Vid tbc ofta tidig debut (inom 6 månader) efter TNF alfablockad och större andel disseminerad eller extrapulmonell tbc
- Möjligen större risk för postoperativa infektioner
- Risk för hepatit B aktivering hos kronisk hepatit B bärare
- Risk för mindre allvarliga infektioner (ex UVI, ÖLI) ej lika väl studerat
- (Salliot et al ARD, BMJ 2008)

ARTIS: Relative risk of TB



Population RA, non-antiTNF RA, antiTNF RA, antiTNF

TB

Relative risk after initiation of treatment

aTNF	< 1 year	1-2 years	3+ years
no	1.0	1.0	1.0
yes	12 (5.3-29)	7.7 (3.4-18)	7.8 (3.2-15)

TB

Relative risk per year after first anti-TNF start

	TB cases	Relative risk
Normal population	122	1
RA, anti-TNF start 1998-2002	19	37 (22-64)
RA, anti-TNF start 2003-2006	3	13 (4.0-43)

Askling et al, EULAR 2007

Carmona et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of LTBI in patients treated with TNF alfa antagonists. *Arthritis Rheum* 52, 1766-1772 (2005): 85% reduction in cases of TB associated with infliximab therapy

TB in Swedish anti-TNF treated RA patients

Anti-TNF	n TB	Relative Risk vs. biologics-naive RA
Overall		4.3 (2.5-7.4)
Time since first anti-TNF start		
first year	8	4.6 (0.6-38)
second year	10	1.0 (0.1-7.8)
third year or more	7	5.0 (2.9-8.8)
Year of first anti-TNF start		
1998-2002	19	6.1 (3.4-11)
2003-2004	4	1.9 (0.7-5.4)
2005-2006	2	3.1 (0.7-13)

Specifika infektioner vid behandling med abatacept (Orencia)

- Modulerar CD80/CD86 medierad CD28 co-stimulerande signal som krävs för att erhålla full T-cells aktivering och reducerar antigen specifik TNF alfa, interferon gamma och IL2 produktion
- Allvarliga infektioner såsom sinuit, pneumoni och mjukdelsinfektion har rapporterats, dock ej signifikant mer jmf med placebo. Inga herpes eller penumocystis-infektioner rapporterade.
- Ingen ökad frekvens av tbc i kliniska placebokontrollerade studier som jämför abatacept med infliximab.

(Attest –studie Schiff et al. BMJ 2007;Bigbee et al. Arthritis and Rheumatism 2007, Salliot et al, ARD/BMJ 2008)

Serious Infections Through 1 Year in 101-043

Serious adverse event	Abatacept + MTX	Infliximab + MTX
	n (%) (n=156)	n (%) (n=165)
Total patients with SAEs	15 (9.6)	30 (18.2)
Infections and infestations	3 (1.9)	14 (8.5)
Pneumonia	2 (1.3)	3 (1.8)
Infection skin ulcer	1 (0.6)	0
Sinusitis	1 (0.6)	0
Bronchitis	0	1 (0.6)
Cellulitis	0	1 (0.6)
Encephalitis herpetic	0	1 (0.6)
Erysipelas	0	1 (0.6)
Gastroenteritis	0	1 (0.6)
Herpes zoster	0	1 (0.6)
Lung infection pseudomonal	0	1 (0.6)
Peritoneal tuberculosis	0	1 (0.6)
Pneumocystis jiroveci pneumonia	0	1 (0.6)
Postoperative wound infection	0	1 (0.6)
Pulmonary tuberculosis	0	1 (0.6)
Septic shock	0	1 (0.6)

Yellow highlighted SAEs represent opportunistic infections.

Schiff M et al. Arthritis Rheum 2006; 54(Suppl 9): L43.

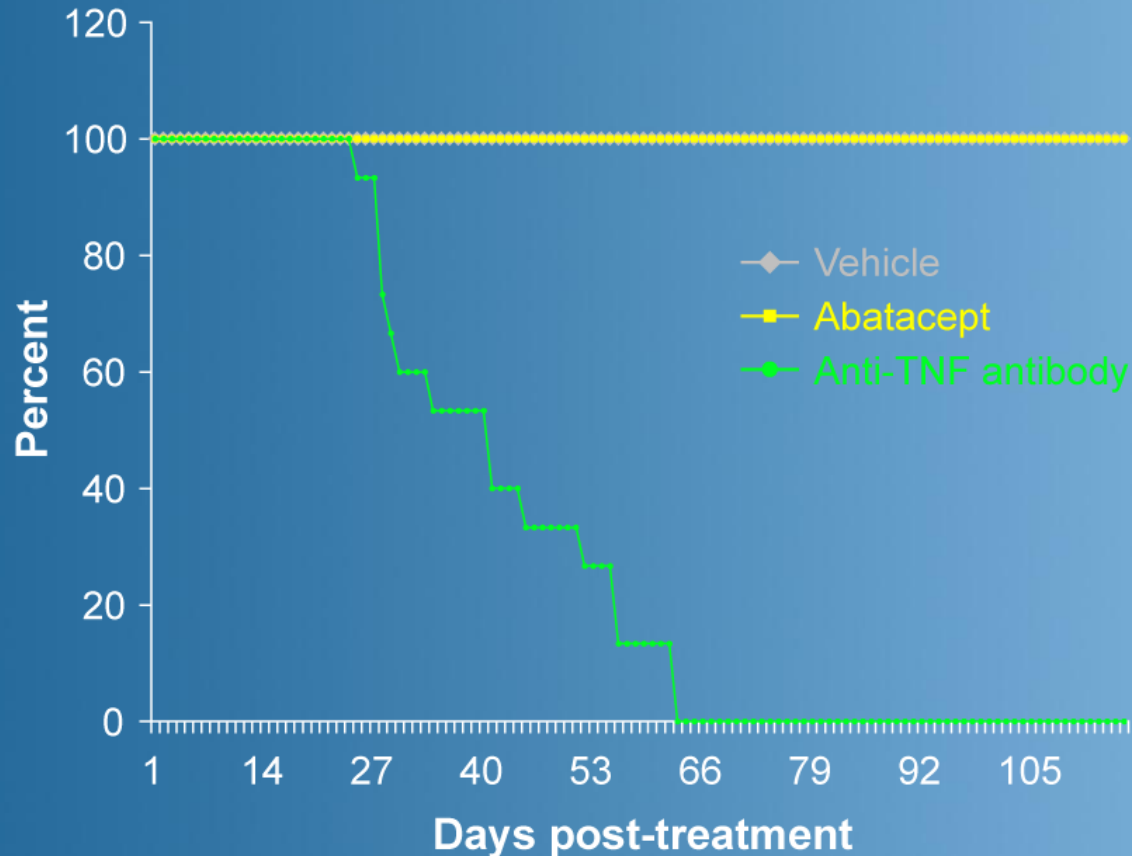
Specifika infectioner med abatacept (Orencia)

- Placebo kontrollerad studie i musmodell:

Hos möss med kronisk *M tb* infektion (risk for reaktivering) och påföljande abatacept behandling påverkades inte förmågan att kontrollera *M tb* vid 16 veckors behandling jämfört med anti-TNF alfa behandlade möss som alla dog av aktiv tbc vid 9 veckors behandling

(Bigbee et al. Arthritis and Rheumatism 2007)

Abatacept Does Not Induce Reactivation in a Murine Model for Chronic Tuberculosis



All abatacept-treated, as well as vehicle-control, mice survived to week 16. In contrast, all mice in the anti-TNF- α -antibody treated group died before week 9 due to *M. tuberculosis* infection, with a group-mean survival of 44 days ($p < 0.0001$ compared to vehicle, $n = 15$ per group).

Specifika infektioner med abatacept (Orencia)

- Effekt av exposition för M tb hos redan abatacept behandlade, M tb naiva möss (nylig infektion)?

Implikationer i ett kliniskt sammanhang?

Incidence Rates of Pre-Specified Opportunistic Infections in the Abatacept Clinical Trial Experience

	Number of events (Events/100 patient–years)
<i>Mycobacterium Tuberculosis*</i>	6 (0.06)
Aspergillosis	2 (0.02)
Blastomycosis	1 (0.01)
Systemic candida	1 (0.01)

*Patients were tested for TB prior to study entry, including one case of Pott's disease; one pulmonary culture (+). Most occurred in regions where TB is endemic (Mexico [three], Thailand [one], Portugal [one], Brazil [one])

Smitten and al; Arthritis and Rheum 2008 ; 58(Suppl9): Poster number 1674(396)

Specifika infektioner vid behandling med rituximab (Mabthera)

- B-cells påverkan genom anti-CD20 monoklonal antikropp.
- Studie av Genovese et al visade initialt låga nivåer av ffa IgG hos ca 30% av behandlade patienter (oftare vid samtidig steroidbehandling) men stabiliserande nivåer över tid (Genovese et al. abstract ACR 2007)
- IgG nivåer ofta normala vid tidpunkten för infektion. Pneumoni vanligaste infektionsorsaken om låga nivåer innan infektion.
- Trend mot ökad risk för allvarliga infektioner men inte statistiskt signifikant (Genovese et al. abstract ACR 2007)

Specifika infektioner vid behandling med rituximab (Mabthera)

- Meta-analys visar ingen ökad risk för allvarliga infektioner vid jmf med placebo (Salliot et al ARD/BMJ2008)
- Ingen ökad risk för tbc i samma meta-analys.
- Rapporterade infektioner i rituximab gruppen bestod av bronkopneumoni, septisk artrit, pyelonefrit, gastroenterit, epiglottit, cellulit och akut hepatit B.

Specifika infektioner med tocilizumab (Roactemra)

- Monoklonal antikropp som binder till båda former av interleukin 6 receptorn (CD 126, IL6Ralfa chain)
- Allvarliga infektioner (Option study) hos 11 patienter (622 patienter totalt) av vilka 8 antagligen var relaterade till studiedrogen
-
- Allvarliga infektioner förekom i liknande proportioner i 4mg/kg (1%) och placebo gruppen (1%). I 8mg/kg gruppen 6 patienter med allvarliga infektioner (3%).
- 1 fall av PCP i 4 mg/kg gruppen, andra hade allvarlig pneumoni, cellulit, peridiverticulär abscess, urinvägsinfektion.

(Smolen JS et al, Lancet, 371;987-997)

Incidence Rates of TB in tocilizumab Clinical Trial Experience ¹

Safety population	Exposure of drug	Included trials	TB events/ 100 pt-yrs
n=5,733	10,552 pt-yrs	Roche and Chugai worldwide clinical trials safety database, includes non-RA indications	0.06

*Included all patients who received at least one dose of tocilizumab in the controlled trials or in the extension studies
Data cut-off date March 2008.

Pt-yrs=patient-years; CI=confidence interval.

1. van Vollenhoven RF, et al. *Ann Rheum Dis* 2009;**68**(Suppl 3):567. Poster SAT0081.

Specifika infektioner med ustekinumab (Stelara)

- Human monoklonal antikropp som binder till den delade p40 subenheten av IL 12 och 23 och blockerar därmed signalering till respektive receptor.
- Genetisk defekt med avsaknad av IL12/23P40 generna eller IL12 receptor defekt kopplad till immunbrist och ex disseminerad miljömykobakterios , salmonella, disseminerad BCG infektion.

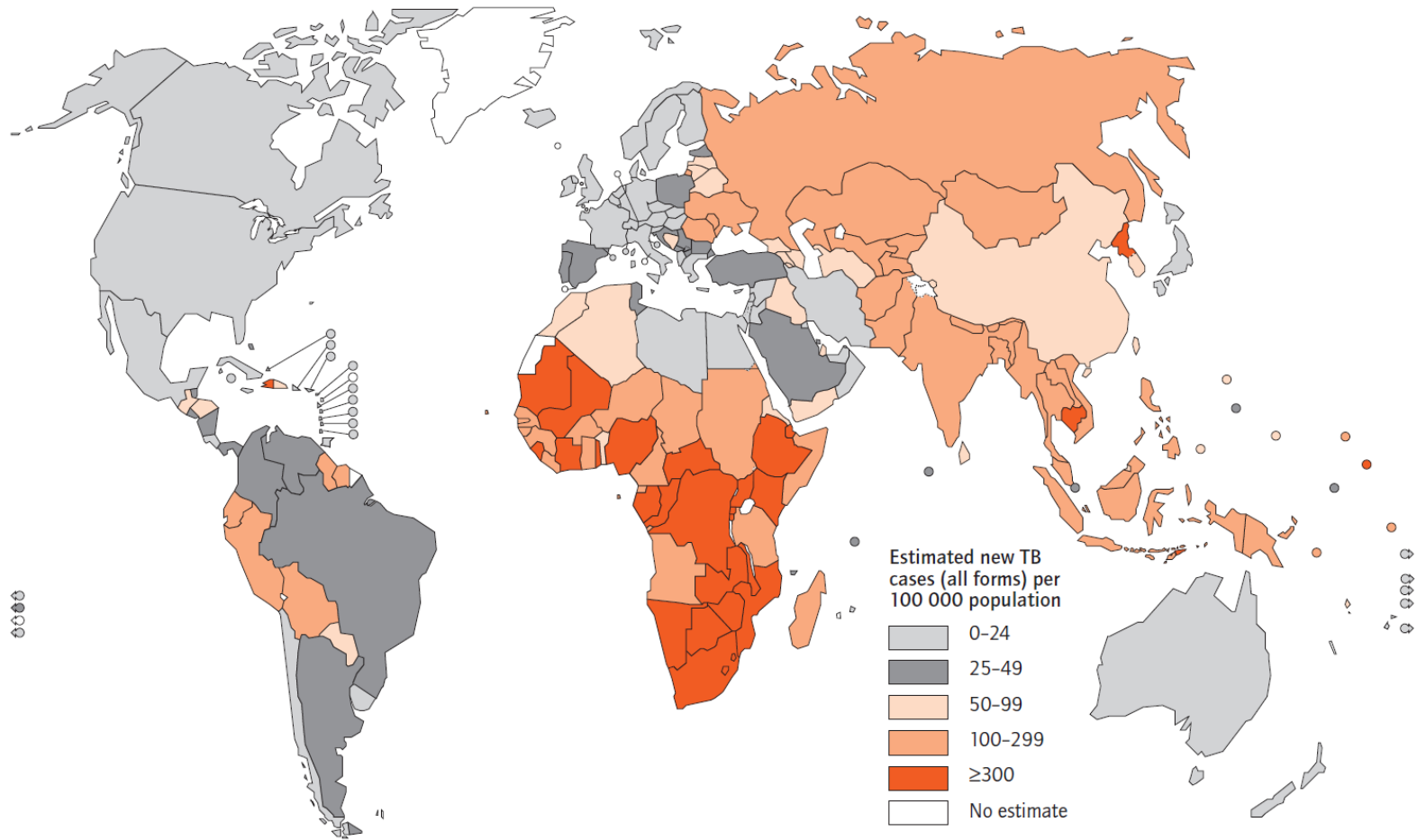
Specifika infektioner med ustekinumab (Stelara)

- Kontrollerade Fas 2 och fas 3 studier (PHOENIX 1 och 2, ACCEPT) i tbc låg-endemiska länder med 3 års uppföljning visar ingen ökad frekvens av svåra infektioner jmf med placebo.
- Samtliga deltagare genomgick screening för latent tbc och erhöll profylax innan studiedrog gavs.
- En patient i PHOENIX 1 studien fick en disseminerad herpes zoster infektion

Specifika infektioner med ustekinumab (Stelara)

- Ett fall av aktiv tbc rapporterat hos 65-årig man från Taiwan efter två doser av ustekinumab i samband med klinisk studie i Taiwan och Korea. Rtg visade fibronodulär högersidig apikal förändring. PPD och Quantiferon Gold negativt. Erhöll ingen tbc-profylax innan behandling med Stelara.
- Ytterligare 4 fall av tbc rapporterade i ”postmarketing surveillance” varav tre fall bedömts relaterade till föregående TNF alfa blockad och ett bedömt som PPD reaktivitet under behandling men inga kliniska symptom (nyexponerad?).
- Referenser: Papp K et al, Lancet 2008;271:1675-1684
Leonardo C et al, Lancet 2008; 371: 1665-1674
Griffiths CEM et al, NEJM 2010;362(2):118-128

FIGURE 1.2
Estimated TB incidence rates, by country, 2007



Tbc i Sverige 1940-2007

Number
(log)

100000

Totalantal

10000

Antal/100 000

1000

100

10

1

1940

1958

1978

1998

1999

2001

2003

2005

2007

18421

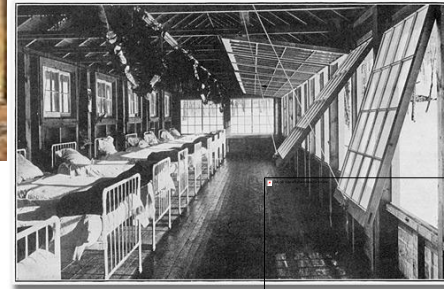
446

497

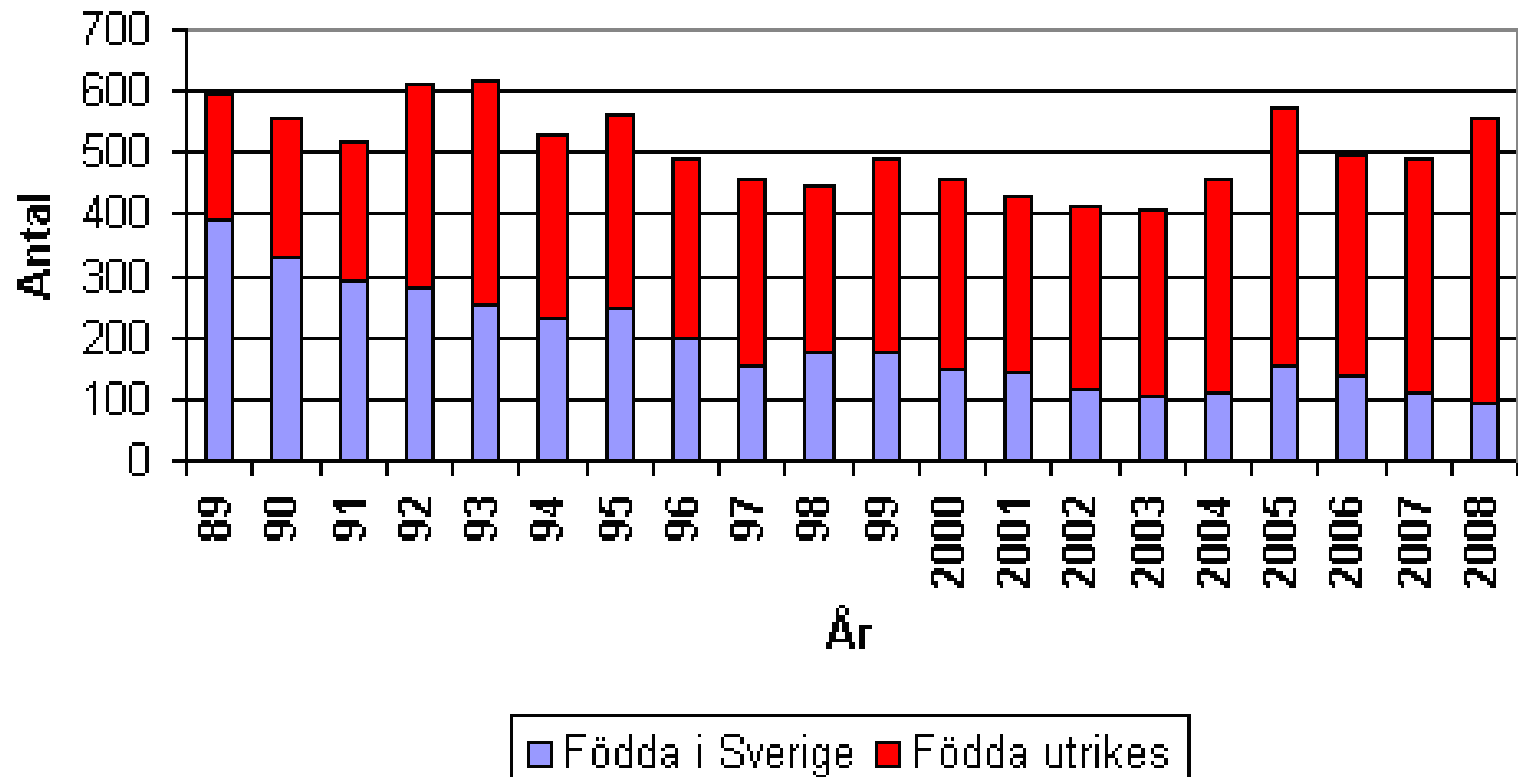
289

5

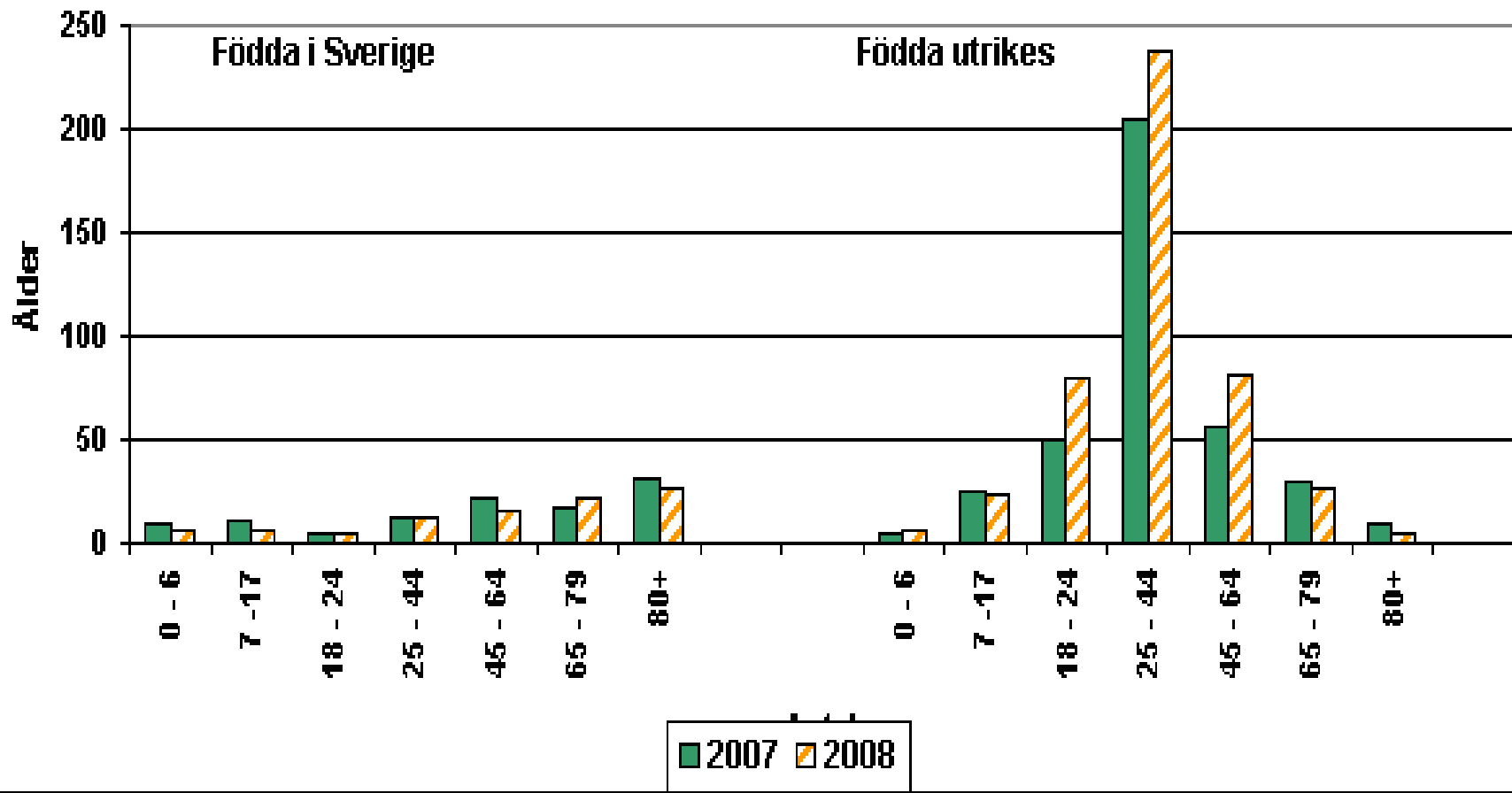
5,5



Tuberkulos i Sverige



Tuberkulos i Sverige 2007 och 2008, relaterat till ursprung och ålder



Screening inför behandling med biologiska läkemedel

- Inför behandling ska patienter undersökas avseende latent och aktiv tbc
- Anamnes: OBS! epidemiologi avseende möjlig tbc-exposition (standardiserat frågeformulär inklusive tbc-suspekta symptom, tidigare genomgången tbc/ofullständig behandling, tbc-exposition/grad av kontakt, vistelse/uppväxt i tbc-endemiskt område, vistelse/arbete i tbc-riskutsatt miljö)?
- Status: Tbc-suspekta fynd?
- PPD (≥ 5 mm enligt CDC, 10 mm enligt nyliga europeiska rekommendationer via TB NET). IGRA tester.
- Rtg pulm med specifik frågeställning avseende tbc-suspekta förändringar (gräns 6 månader innan)

Tabell I. Anamnestisk information i samband med tbc-screening inför behandling med biologiska läkemedel (modifierad efter Erkens, et al. 2010).

Tidigare känd tbc-exposition och grad av kontakt (t.ex. duration, närhet, lokalförhållanden vid exposition)
Uppväxt i tbc-endemiskt område alternativt längre tids vistelse (> 3 månader) i nära kontakt med lokalbefolkning
BCG-vaccinationsstatus, förekomst av ärr
Resultat av tidigare TST och eller/IGRA
Tuberkulosanamnes (tidigare genomgången aktiv eller LTBI, genomgången fullständig eller ofullständig behandling för aktiv tbc eller LTBI)
Tuberkulosmisstänkta symtom (exempelvis hosta mer än två veckor, viktnedgång, nattsvette, feber, svullnader på halsen)
Förekomst av faktorer förenliga med förväntad sämre följsamhet till förebyggande behandling (exempelvis missbruk, psykisk sjukdom)
Annan co-morbiditet såsom kronisk hepatit, alkoholöverkonsumtion, annan hepatotoxisk medicinering, intravenöst missbruk
Vistelse/arbete i riskmiljö såsom sjukvård, flyktinghälsovård, fängelse

Diagnostik av latent tbc vid immunsuppression

- PPD, T-spot TB och QFN Gold studerat i olika populationer
(1. levertransplanterade, 2. HIV+ 3. patienter with hematologisk malignitet)
- Båda IGRA:s signifikant känsligare än PPD in grupp 1, 2 och 3, fler indeterminanta resultat med QFT Gold.
- Patienter med HIV och låga CD4 tal fler indeterminanta resultat med QFT
- Liknande resultat i en studie av patienter i hemodialys

Diagnostik av latent tbc vid immunsuppression

Referenser:

- Detecting LTBI in hemodialys patients: a head to head comparison of T-spot TB test. TST and an expert physician panel. Passalent L et al, CJASN 2007 2(1)68-73.
- High prevalence of latent tuberculosis infection in dialysis patients using the interferon gamma release assay and tuberculin skin test. Shin-Jung Lee S et al. Clin J Am Soc Nephrol 5:2010;1-7.
- Detection and prediction of active TB disease by a whole blood interferon gamma release assay in HIV-1 infected individuals. Aichelberg M et al. Clin Inf Dis 2009;48:954-62

Diagnostik av latent tbc vid immunsuppression

- Det motsatta förhållandet hos patienter med RA inför behandling med TNF alfa blockad. Diskordans neg TST/pos T-spot TB kopplat till steroid behandling, diskordans pos TST/neg T-spot TB till BCG vaccination.

(Vassipoulos et al J Rheumatol 2008;35:1-6)

- Retrospektiv studie av patienter med psoriasis inför TNF alfa behandling visade att pos T-spot TB korrelerade till riskfaktorer för LTBI, pos PPD till tidigare BCG vaccination

Profylax gavs endast till IGRA pos patienter. Ingen tbc i PPD pos/IGRA neg grupp under uppföljningstid på 64 veckor. (Obs: 10 pat totalt i PPD pos/IGRA neg grupp, kort uppföljningstid, referensmetod?)

Lafitte E et al, British Journal of Dermatology, 2009;1-4.

Diagnostik av latent tbc vid immunsuppression

- Fördel IGRA jämfört med PPD: ger information om oförmåga att svara immunologiskt (ingen reaktivitet i positiv kontroll)
- Rekommendation vid Second global IGRA meeting i Dubrovnik maj 2009: testa med både PPD och IGRA innan planerad immunsuppression och agera vid positivitet i något test.
- Denna strategi anges också som en möjlighet i uppdaterade guidelines från CDC 2010, i synnerhet om initialt test, PPD eller IGRA, är negativt.
- Kanadensiska guidelines från 2010 rekommenderar PPD som initialt screening-test vid immunsuppression (e.g HIV, organtransplantation, steroider > 15 mg/dag under en månad, TNF alfablockerare) men kan följas av IGRA om misstanke på falskt negativt PPD.
- Guidelines från ECDC 2011 rekommenderar både PPD och IGRA vid planerad/pågående immunsuppression för att maximera sensitivitet.

Diagnostik av latent tbc vid immunsuppression

- PPD om BCG givet före två års ålder är specifikt (≥ 10 mm)

(The Online TST/QFT interpreter

<http://www.tstin3d.com/index.htm> och BCG World Atlas
<http://www.bcgatlas.org/>)

- Överväg T-spot TB istället för QFT pga något högre känslighet vid aktiv tbc (men även något lägre specificitet). Dock inga studier som kan styrka effektivitet av profylax hos PPD negativa men IGRA-positiva individer med immunsuppression.

Diagnostik av latent tbc vid immunsuppression

- Vid indeterminant resultat upprepa IGRA. Om fortfarande indeterminant, misstänk anergi. Bedömning får göras på bas av anamnes inkl epidemiologi, status och andra laboratorieresultat (ej helt lätt!).
- Obs! IGRA skall tas senast när PPD läses av (72 timmar), annars risk för boostring av IGRA (falsk positivitet)
- I ett konsensus-utlåtande från ett europeiskt tuberkulosnätverk (TB-NET) 2010 rekommenderas IGRA testning (QFT eller T-spot TB) eller som ett alternativ PPD om patienten ej är BCG vaccinerad.
- PPD positivitet anges i TB-NET utlåtandet som ≥ 10 mm (dock ej vid HIV)

Immunologisk testning-aktuella rekommendationer i Sverige

- Om klar anamnestisk uppgift på tidigare genomgången aktiv eller latent tbc finns ingen indikation för immunologisk testning.
- I övriga fall rekommenderas provtagning med TST initialt och IGRA vid negativt TST för att optimera känslighet.
- IGRA måste dock tas senast vid avläsning av TST för att undvika boostning av IGRA med risk för ett falskt positivt test.
- TST och IGRA kan om det bedöms mer praktiskt utföras simultant.

Immunologisk testning

- TST positivitet anges till 6 mm eller mer.
- TST 6–9 mm kan vara svårbedömt, om inga andra faktorer indikerar LTBI kan kompletterade IGRA utföras.
- Hos person som BCG-vaccinerats efter sitt första levnadsår eller som BCG-vaccinerats upprepat kan TST vara svårtolkat varför IGRA kan användas som initialt test för bättre specificitet
- Viktigt att beakta att vare sig negativt TST eller IGRA utesluter LTBI utan testresultat måste alltid bedömas tillsammans med anamnestiska och kliniska data

Screening och behandling av LTBI

- Screening och behandling av LTBI kan utföras av behandlande läkare/enhet med vana vid detta eller av tbc-specialist
- Remiss till tbc-specialist bör dock alltid utfärdas vid misstanke på aktiv tbc, vid TST 6–9 mm och negativt IGRA utan annan tbc-riskfaktor, vid svårbedömd epidemiologi samt anamnestiskt genomgången aktiv tbc eller LTBI.

Screening och behandling av LTBI

- På grund av den höga risken för tuberkulosaktivering i samband med behandling med biologiska läkemedel bör man ha en frikostig inställning till behandling av LTBI
- Förstahandsval för behandling av LTBI är isoniazid (INH) i nio månader med samtidig vitamin B6 (pyridoxin) substitution.
- Alternativ RIF 4 månader
 RIF/INH 3 månader
- Vid röntgenförändringar, tecken på tidigare genomgången/ofullständigt behandlad tbc individuell bedömning utredning avseende aktiv tbc, ställningstagande till behandling med flera preparat alt fullständig behandling.
- Leverstatus 1 g/månad under behandling. Hepatotoxicitet vanligare vid ålder > 35 år.
- Behandling med biologiska läkemedel kan påbörjas en månad efter initiering av förebyggande behandling mot tbc.

Referenser

Dominguez J et al. INF gamma release assays to diagnose TB infection in the immunocompromised individual. *Expert Rev Resp Med* 3(3), 309-327. 2009

Winthrop K, Chiller T. Preventing and treating biologic associated opportunistic infections. *Nat Rev Rheumatol* 5, 405-410.2009.

CCDC An Advisory Committee Statement. Canadian Tuberculosis Committee. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection-2010 Update

MMWR 2010 (59) No RR-5. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma release Assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection – United States 2010

The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies-A TB-NET consensus statement *ERJ Express* June 2010. Solovic et al.

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of Interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm ECDC; 2011

Fall

- 28-årigt vårdbiträde, gift med 3 barn i åldrarna 2-9 år.
- Mb Crohn. Pga detta medicinering med Remicade sedan 1 år, dessutom Imurel. Depression, medicinerar med Remeron. Bröstimplantat sedan flera år.
- Inkommer 1/1 2005 med högersidig andningskorrelerad thoraxsmärta SöS sedan 2 dagar, smygande insättning inom några timmar och produktiv hosta med ofärgade sputa. Feber och trötthet sedan 2 veckor.
- Status: Högfebril (39.7) men opåverkad..Cor/pulm u.a. BT 100/60.
- Utredning?

Fall

- Rtg pulm u.a.
- Blododling, odling från NPH, svalg, sputum
- D-Dimer förhöjt 1.4. CRP 126. Hb 99.
- CT thorax med lungembolifrågeställning.

Fall

- Rtg-jour ringer, anger att det finns pericardvätska på ca 2.5 cm.
- Överförs MIVA
- Hjärt-eko visar ett skikt med perikardvätska runt hela hjärtat, ca 15 mm framför höger kammare, 2.2 cm posteriot och lateralt om vänster kammare.
- Ingen hemodynamisk påverkan, ingen tydlig pulsus paradoxus. Pericardiocentes planeras. Infektionsjour kontaktad, föreslår Chlamydia och Mycoplasma serologi samt doxycyklin 200 mg för att täcka atypisk pneumoni.
- Rtg pulm och CT thorax dock utan infiltrat. Ingen lungemboli.
- Kompletterande utredning/anamnes?

Fall

- Infektionskonsult 3/1
- Patient född i Indien, kom till Sverige som 5-åring. Ingen känd tbc tidigare eller i familjen.
- Rtg pulm innan Remicade sannolikt u.a.. Framkommer senare att PPD var negativt.
- Tbc-utredning initieras förutom påbörjad utredning m.a.p. infektionsassocierad immunologisk perikardit.
- PPD 15 mm.

Fall

- Stigande CRP och fortsatt feber.
- Perikardiocentes upprepat, visar 3.1 leukocyter varav 52% poly. Material skickat för mykobakteriologisk analys.
- Reumatologkonsult föreslår ANA och SSA antikroppar för att utreda eventuell SLE.
- Insätts på steroider och ASA.
- Perikardvätska mikroskopi och PCR negativt för *M. tuberculosis* komplexet.

Fall

- Klar förbättring efter steroidbehandling.
- Utskrivs 11/1 med planerat kontroll ECHO 20/1.
- 2/2 nytt ECHO, inlagd på kirurgen för andnings-och rörelsekorrelerade buksmärtor. Viss progress jmf med 20/1 med 3 mms perikardvätska.
- Samma dag telefonsamtal TB-lab, Karolinska, växt av *M tuberculosis* i perikardvätska.
- Övertagning infektionskliniken.

Fall

- CT thorax ånyo med frågeställning lungemboli, u.a
- Insätts på tbc behandling med RIF/INH/PZA/EMB.
- Åter in efter 5 dagar pga illamående, kräkningar och buksmärtor ´som klingar av.
- Så småningom växt av helt känslig stam.
- Hade något kunnat göras annorlunda?