

# Biologicals en de eerste lijn

## *Het perspectief van de reumatoloog*

Dr. Sander W. Tas, internist-reumatoloog



GGG congres 16 april 2021



# Disclosures

(potentiële) belangenverstremgeling	Zie hieronder
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Bedrijfsnamen
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sponsoring of onderzoeksgeld</li><li>• Honorarium of andere (financiële) vergoeding</li><li>• Aandeelhouder</li><li>• Andere relatie, namelijk ...</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• AstraZeneca, GSK, Celgene</li><li>• MSD, AbbVie, BMS, Pfizer, Sobi, Roche, UCB, Arthrogon</li><li>•</li><li>•</li></ul>



# Inhoud

- Reumatologie anno 2021
- Verschillende biologicals en hun werkingsmechanismen
- Frequente bijwerkingen van biologicals
- Biologicals en zwangerschap/borstvoeding
- Take home messages



# Reumatologie anno 2021

- Veel verschillende manieren om pro-inflammatoire factoren te neutraliseren (anti-TNF, anti-IL-6R, anti-CD20, CTLA4-Ig, small molecules zoals JAKi's etc.)
- Geen genezing mogelijk → levenslang immunosuppressieve medicatie met de nodige bijwerkingen (infecties, verhoogd risico op maligniteiten)
- Translationeel onderzoek is cruciaal om de pathofysiologie/onderliggende mechanismen beter te begrijpen → mogelijk om de reset knop in te drukken?
- Hierbij gebruik maken van bestaande immunoregulatorische mechanismen: celgemedieerde therapieën (o.a. regulatoire T cellen, dendritische cellen, stromale cellen in lymfklieren)



# Ziektebeelden die behandeld worden met biologicals

- Reumatoïde artritis (RA)
- Spondyloartritis (SpA), zoals M. Bechterew/axiale SpA, artritis psoriatica, etc.
- Vasculitis (GPA vs RCA)
- Systemische lupus erythematosus (SLE)
- Syndroom van Sjögren
- Koortssyndromen (FMF, HIDS, AoSD etc.)
- Zeldzame ontstekingsziekten (off-label; RUBRIC register)

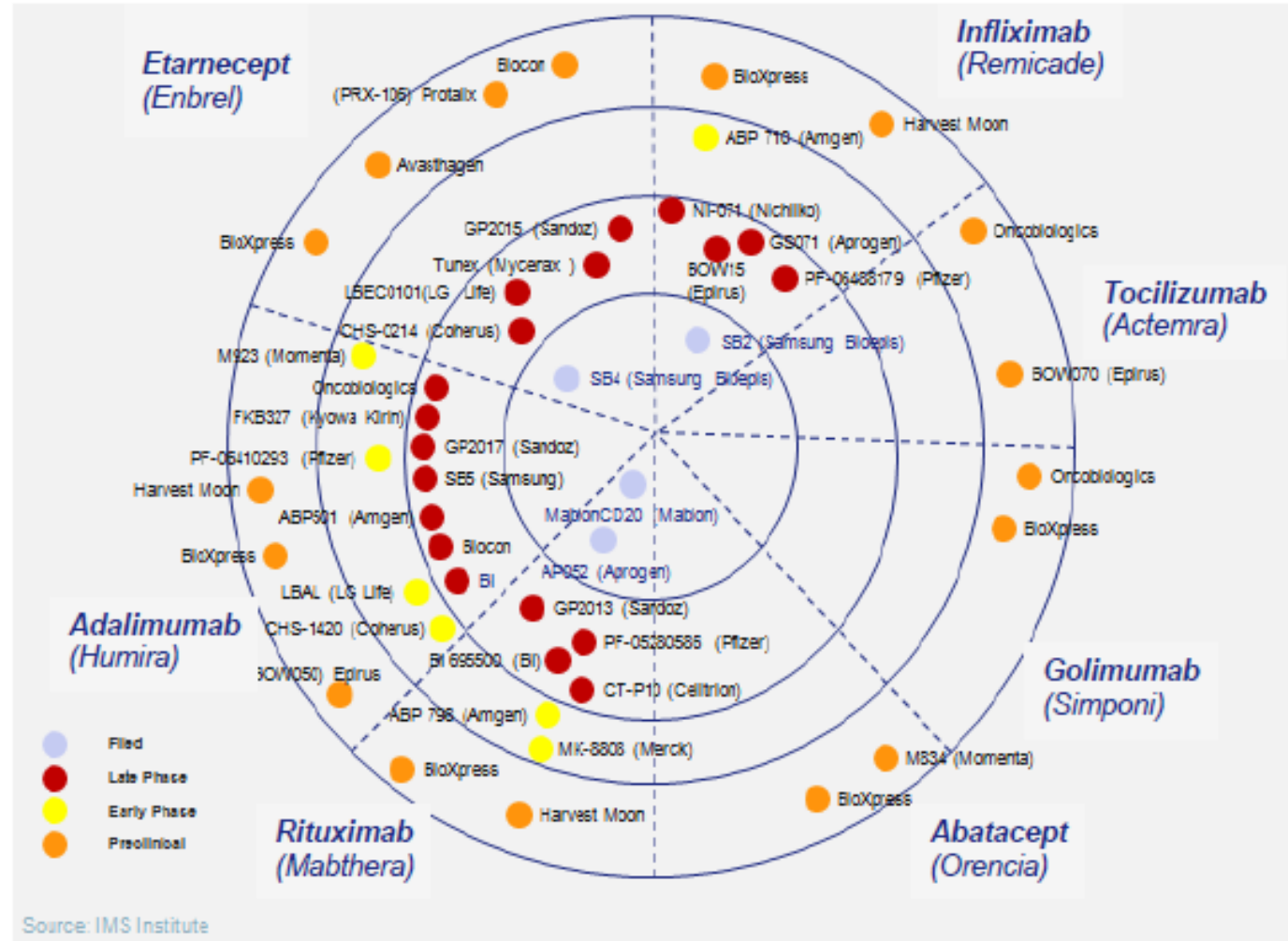


# Samenvatting algemene behandelprincipes

- Stel diagnose zo snel mogelijk
- Educatie patient (door gespecialiseerde verpleegkundige)
- Start vroeg met effectieve therapie: doel is remissie!
- Kies effectief/veilig behandelplan voor individuele patient
  - (combinatie)therapie met DMARDs plus prednison
- Monitor:
  - bijwerkingen
  - effectiviteit op ziekteactiviteit
  - orgaanschade
- Bij persisterende ziekteactiviteit: toevoegen van of switch naar andere DMARD, **of start 'biological'**



# Biological/biosimilar landscape anno 2021

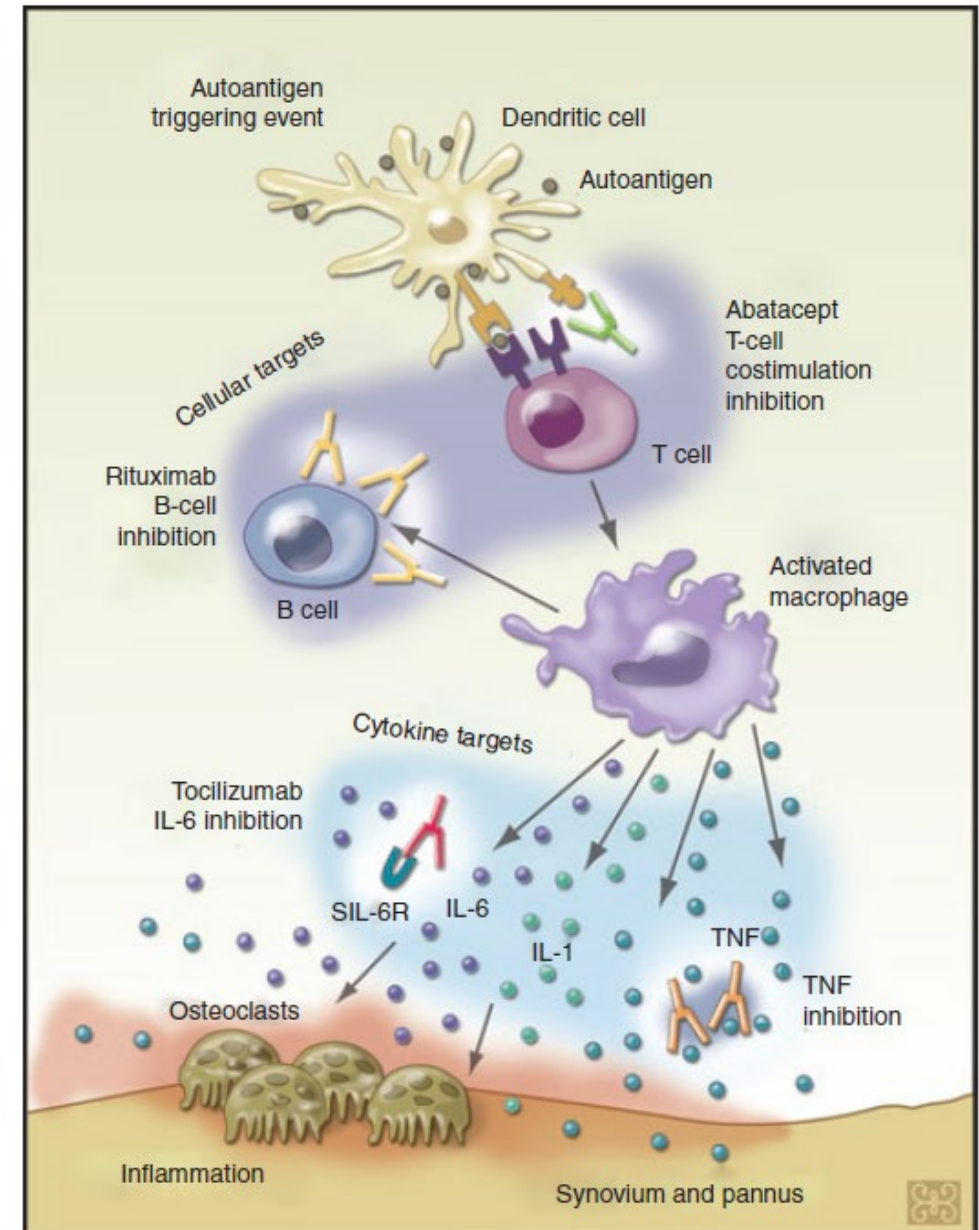




# Biologicals voor RA

Biologic type	Agent	Mechanism of action
TNF inhibitors	Adalimumab	Recombinant human IgG1 monoclonal antibody
	Etanercept	Soluble TNF-receptor fusion protein
	Infliximab	Chimeric IgG1 anti-TNF- $\alpha$ antibody
	Certolizumab	Recombinant humanized Fab' fragment of a TNF-antibody coupled to polyethylene glycol
	Golimumab	Recombinant human IgG1 monoclonal antibody specific for TNF- $\alpha$
Interleukin-6 inhibitor	Tocilizumab	Recombinant humanized antihuman interleukin-6 receptor monoclonal antibody of the IgG1 subclass
B-cell inhibitor	Rituximab	Chimeric monoclonal antibody targeting cells bearing CD20 surface marker
T-cell costimulation inhibitor	Abatacept	Immunoglobulin fused to the extracellular domain of cytotoxic T-lymphocyte antigen 4

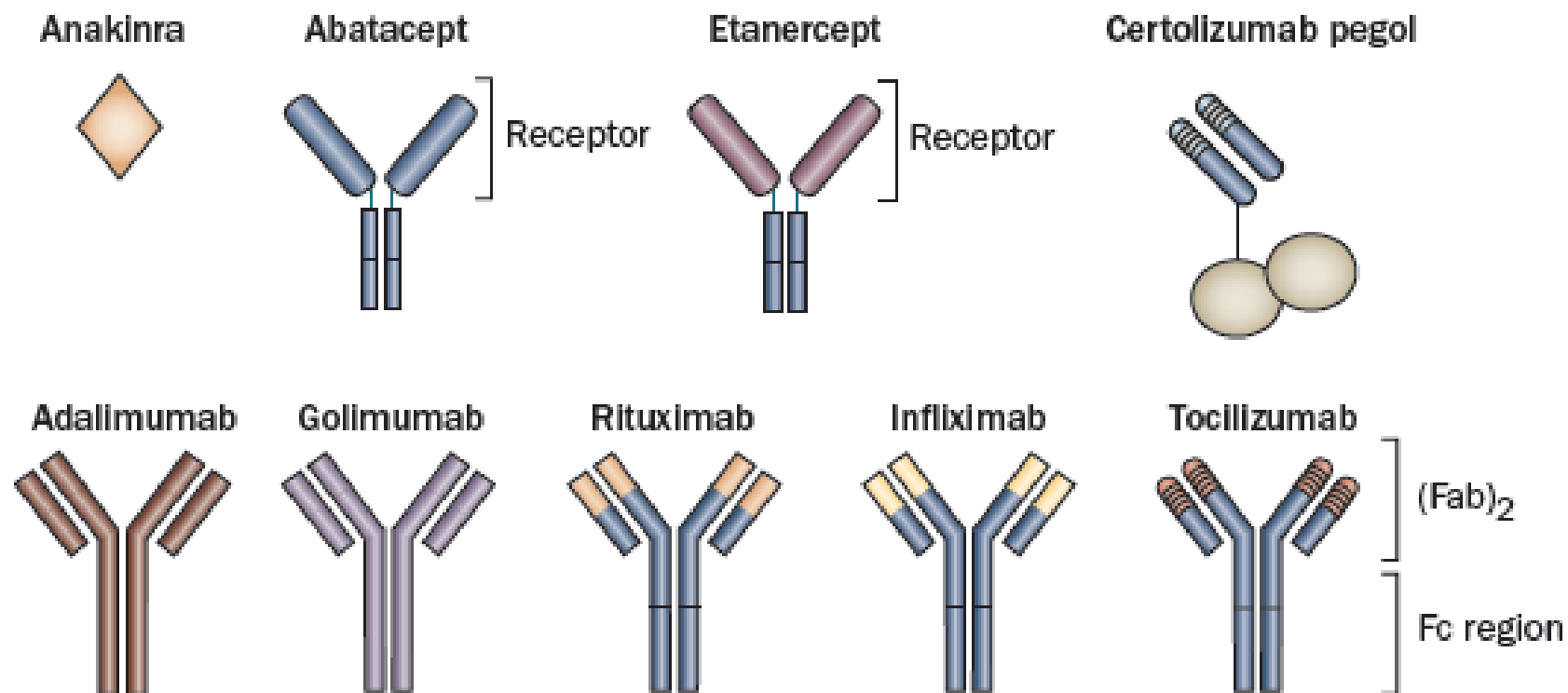
IgG1, immunoglobulin G subclass 1; TNF, tumor necrosis factor.





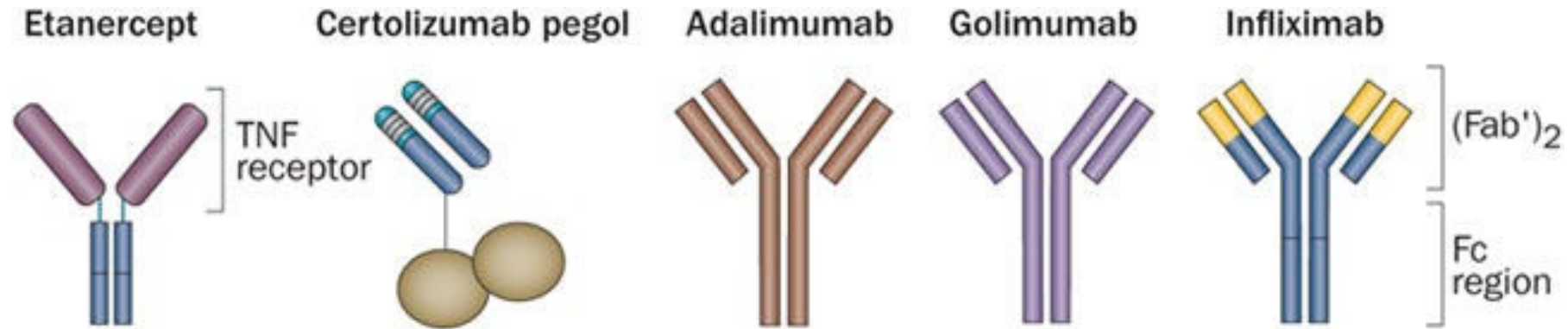


# Huidige biologicals bij RA





# Anti-TNF

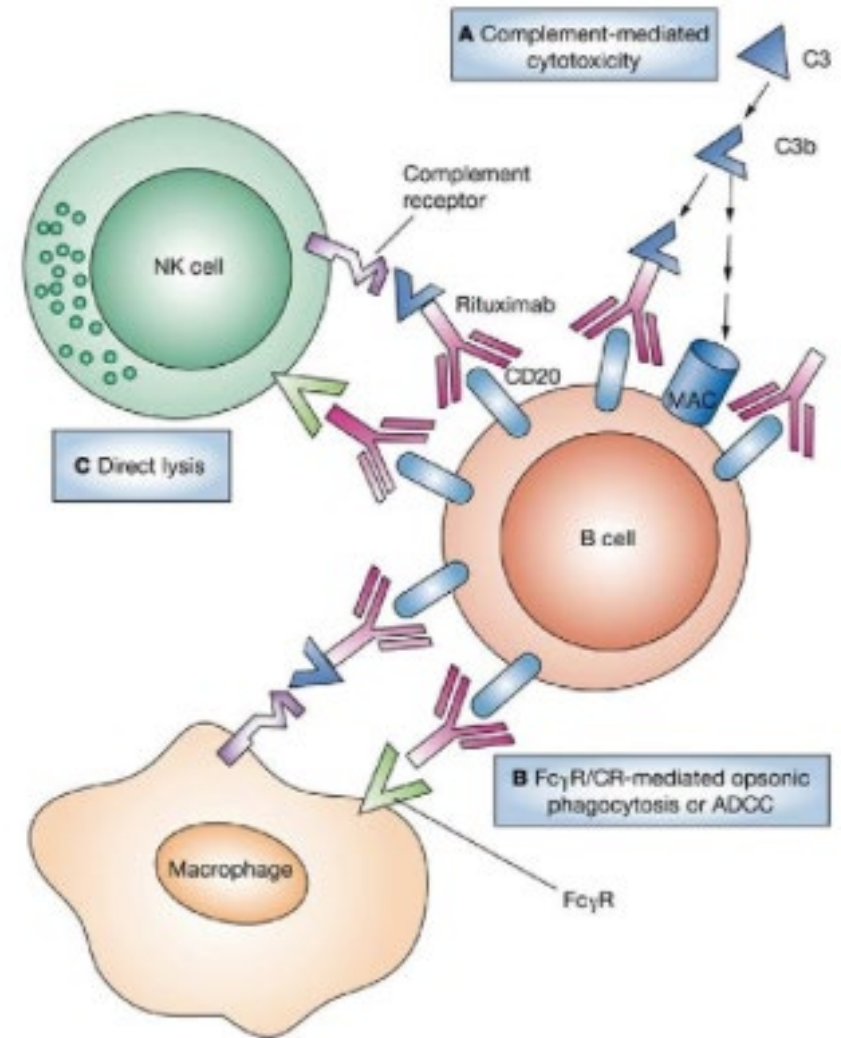


- Eerste biologicals voor RA
- Revolutie in de behandeling en een echte *game-changer* voor patienten!
- Effectief bij ca. 2/3 van de patienten
- Certolizumab pegol: veilig gedurende gehele zwangerschap!



# Anti-CD20 (rituximab)

- B cell depletie
- Langdurig effect; soms wel 2-3 jaar!
- Geeft geen depletie van plasmacellen
- Betere effecten in ACPA<sup>+</sup> RA





# Anti-IL-6R (tocilizumab)

## Joint inflammation

### Synovial cell

Proliferation → pannus formation  
VEGF ↑ → neovascularization  
Matrix metalloproteinase ↑  
→ cartilage and joint destruction  
RANKL ↑  
→ osteoclast differentiation

## Systemic inflammation

### Hepatocyte

CRP ↑  
Serum amyloid A ↑  
→ amyloid A amyloidosis  
Fibrinogen ↑  
→ hypercoagulation  
Hepcidin ↑  
→ anemia of chronic inflammation

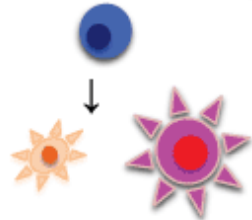
### Megakaryocyte

Albumin ↓ → hypoalbuminemia  
Platelet production ↑  
→ thrombocytosis

IL-6

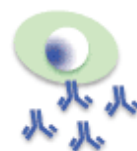
## Immunological priming

### CD4 T cell



Treg << Th17  
→ autoimmunity

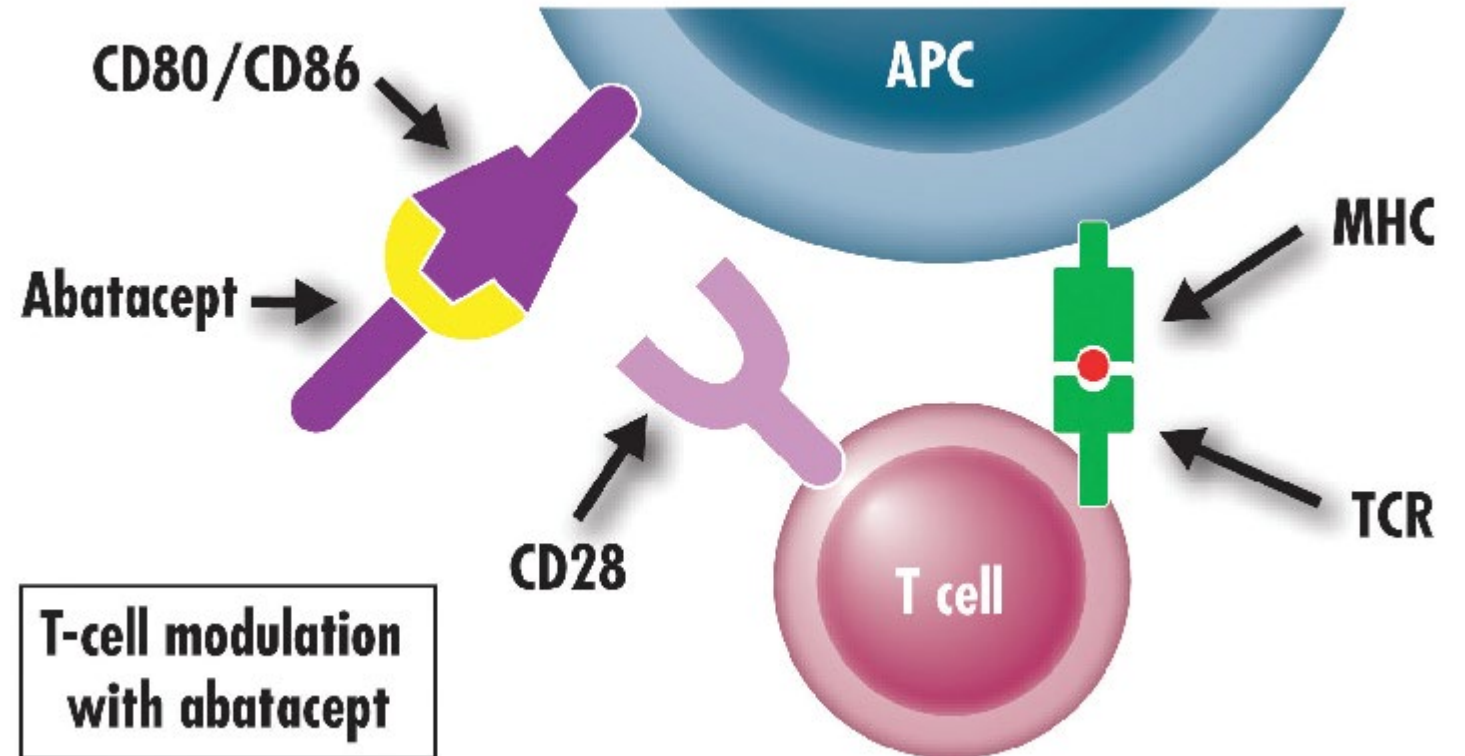
### B cell



Hypergammaglobulinemia  
Autoantibody (RF, ACPA) production



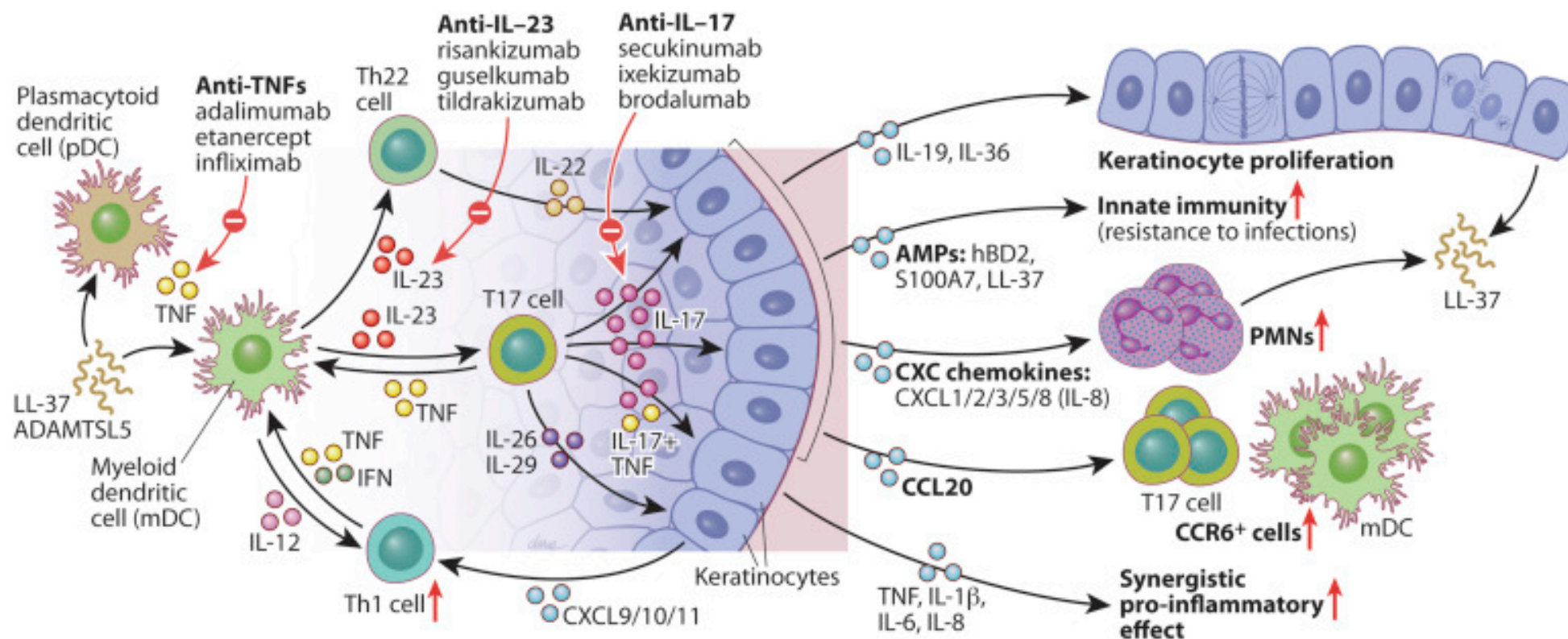
# CTLA4-Ig (abatacept)



- Mogelijk meer effectief in ACPA<sup>+</sup> RA
- Bijwerkingen zijn meestal mild



# Anti-IL-17 en anti-IL-12/23 bij SpA



- Anti-IL-17 (o.a. secukinumab, ixekizumab en brodalumab)
- Anti-IL-12/23 (ustekinumab)



# Verhoogde kans op infecties en gemaskeerd beloop van infecties

- Verhoogde kans op gebruikelijke infecties, vooral bij oudere patiënten (o.a. luchtweginfecties, urineweginfecties, cellulitis)
- Specifieke infectieuze complicaties:
  - Anti-TNF: herpes zoster, tuberculose
  - Anti-IL-17 (secukinumab): candida
  - Anti-CD20 (rituximab): PML/JC virus activatie
  - Anti-IL-6R (tocilizumab): **sterke daling CRP/BSE → gemaskeerd verloop infectie**
- Tijdens behandeling
  - Contact opnemen bij koorts en staken biological bij koorts/infectie; laagdrempelig starten met antibiotica



# Screening op infecties en reisadviezen

Vooraf aan start biologicals, screenen op:

Actieve infecties

TBC (anti-TNF)

Hepatitis B en C

Vaccinatie

Influenza vaccinatie

Overweeg pneumococcon vaccinatie

Reisadviezen

Contra-indicatie levende vaccins (gele koorts)

Medicatie koel bewaren





# Risico op maligniteiten

## Anti-TNF:

- Verhoogd risico op huidkanker anders dan melanoom
- Risicogroep: overmatige zonexpositie
- Geen duidelijk aangetoond verhoogd risico op lymfoom
- Maligniteit in voorgeschiedenis geen absolute contra-indicatie

## Overige biologicals:

- Minder data en ook minder sterk verband



# Zwangerschap en borstvoeding

- Weinig data over effect fertiliteit, embryogenese, borstvoeding
- TNF blockers kunnen veilig worden gebruikt in eerste trimester; certolizumab pegol (Cimzia): veilig gedurende gehele zwangerschap (vrijwel geen passage over de placenta) en tijdens borstvoeding
- Overige biologicals: weinig data → liefst al staken bij zwangerschapswens, maar in ieder geval stoppen na positieve zwangerschapstest (echter altijd *personalized medicine* bij ernstige therapie-refractaire ziekte)



# Take home messages

- Biologicals blokkeren specifieke ontstekingsfactoren die een dominante rol spelen in ontstekingsziekten (cytokines/cellen)
- *Game-changers* binnen de reumatologie
- Over het algemeen weinig bijwerkingen (zeker tov conventionele DMARDs)
- Gebruik van biologicals leidt tot een verhoogd risico op en een gemaskeerd beloop van infecties (tocilizumab!)
- Anti-TNF (certolizumab pegol) veilig tijdens zwangerschap en borstvoeding



# Vragen?



[s.w.tas@amsterdamumc.nl](mailto:s.w.tas@amsterdamumc.nl)