

Infeksjonsrisiko ved bruk av selektivt immunmodulerende midler mot revmatoid artritt

Sammendrag

Bakgrunn. Nye medikamenter mot revmatoid artritt har gitt bedring i pasientenes funksjon og sykkelighet, men er forbundet med økt fare for infeksjoner. Tradisjonelle immundempende midler brukes ofte i kombinasjon med tumornekrosefaktor (TNF)- α -hemmere eller anti-CD20 (rituximab).

Kunnskapsgrunnlag. Oversikten bygger på søk i PubMed samt forfatterens egen erfaring med behandling av infeksjoner hos pasienter som mottar immunsuppressiv behandling.

Resultater. Tradisjonell immunmodulerende behandling gir økt infeksjonsfare. Sykdommen revmatoid artritt gir i seg selv økt risiko for infeksjoner. Det er holdepunkter for økt forekomst av infeksjoner både med ekstracellulære bakterier og med intracellulære mikroorganismer som mykobakterier inkludert *Mycobacterium tuberculosis* og virus hos pasienter som behandles med TNF- α -hemmere. Pasienter som skal starte med TNF- α -hemmere, skal derfor risikovurderes for tuberkulose. Rituximab kan gi økt infeksjonshyppighet, men langtidsobservasjoner er begrenset. Kombinasjonsterapi mellom ulike selektivt immunmodulerende medikamenter frarådes vanligvis på grunn av økt infeksjonsfare.

Fortolkning. Nyttien av TNF- α -hemmere og rituximabbehandling ved revmatoid artritt må veies mot den økte risikoen for infeksjoner. Symptomer, funn og laboratoriemessige karakteristika ved alvorlige infeksjoner kan påvirkes av immunmodulerende behandling og dermed gjøre den kliniske vurderingen vanskelig.

Erna Harboe
hare@sus.no
Infeksjonsseksjonen
Medisinsk divisjon
Stavanger universitetssjukehus

Jan Kristian Damås
Avdeling for infeksjonssykdommer
St. Olavs hospital

Roald Omdal
Seksjon for klinisk immunologi
Medisinsk divisjon
Stavanger universitetssjukehus

Stig S. Frøland
Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin
Medisinsk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Haakon Sjørnsen
Infeksjonsseksjonen
Medisinsk avdeling
Haukeland universitetssykehus

Revmatoid artritt er en autoimmun sykdom som klinisk karakteriseres av kronisk inflammasjon i ledd og som kan medføre betydelig funksjonstap og sykkelighet. En mindre andel av pasientene får også manifestasjoner fra andre organer som hud og lunger. Sykdommen er assosiert med kardiovaskulær sykdom og for tidlig død (1) Årsaken til revmatoid artritt er ukjent, men både genetiske og miljømessige faktorer spiller en rolle for utvikling av den kroniske inflammasjonen som i hovedsak er lokalisert til synovialhinnen. Revmatoid faktor og anticitrullinert protein-antistoffer (ACPA) er autoantistoffer som kan ses hos de fleste pasienter med revmatoid artritt og som er viktige i diagnostikken. Personer med en spesiell aminosyresekvens i *HLA-DRB1*-alleler gener (shared epitope) har en større risiko for å utvikle revmatoid artritt enn andre, og disse pasientene har ofte dannelse av revmatoid faktor og/eller ACPA (2). Dette tyder på en forstyrrelse av den normale T-cellefunksjonen, en kryssreaksjon mot mikrobielle antigener eller at andre defekter i immunsystemet er predisponerende faktorer. I synovialhinnen vil makrofager, kondrocytter og fibroblaster produsere proinflammatoriske cytokiner som interleukin (IL)-1 β , IL-6 og tumor nekrosefaktor (TNF)- α og føre til dannelse av proteolytiske enzymer som matriksmetalloproteinaser (MMP). Stimulerte osteoklaster øker beinresorpsjonen. Til sammen vil disse prosessene lede til destruksjon

av brusk og bein, noe som preger det kliniske bildet ved revmatoid artritt (3).

Hemming av den inflammatoriske prosessen med kortikosteroider og metotreksat har vært behandlingsmål. Selektive immunmodulatorer er en gruppe nye proteinmedikamenter fremstilt ved rekombinant teknologi (tab 1). Begrepet biologiske medikamenter er ofte brukt, men Tidsskriftet anbefaler uttrykket selektivt immunmodulerende legemidler (4). Antitumornekrosefaktor- α (anti-TNF- α) og anti-CD20 (rituximab) hører til blant disse medikamentene. TNF- α er et sentralt cytokin i inflammasjonsprosessen og er en viktig mediator i patogenesen ved revmatoid artritt. Rituximab er et monoklonalt kimerant antistoff som retter seg spesifikt mot CD20-positive B-celler. Disse medikamentene gir en potent antiinflammatorisk effekt som også har en hemmende effekt på infeksjonsforsvaret (tab 2).

Formålet med denne oversiktsartikkelen er å belyse infeksjonsfaren ved moderne behandling av revmatoid artritt med TNF- α -hemmere og rituximab der disse medikamentene kombineres med tradisjonelle immundempende medikamenter.

Kunnskapsgrunnlag

Oversikten bygger på søk i PubMed med søkeordene «rheumatoid arthritis», «safety», «infections» som ble brukt i kombinasjon med de ulike medikamentenes virkestoffer. Det ble gjort en manuell gjennomgang av referanselister til relevante artikler. Artikkelen baseres også på forfatterens egen erfaring med behandling av infeksjoner hos pasienter som mottar immunsuppressiv behandling. Søket ble sist oppdatert mars 2012.

Hovedbudskap

- Det er økt forekomst av virale og bakterielle infeksjoner ved behandling med anti-TNF- α og rituximab
- Reaktivering av tuberkulose og virale infeksjoner kan opptre ved anti-TNF- α -behandling
- Langtidsobservasjoner ved annen selektivt immunmodulerende behandling enn anti-TNF- α er begrenset
- Symptombildet ved infeksjonssykdom kan være endret ved immunmodulerende behandling

Tabell 1 Oversikt over anti-TNF- α - og rituximabmedikamenter til behandling av revmatoid artritt og eksempler på vanlige vedlikeholdsdoseringer i henhold til Felleskatalogen. i.v. = intravenøst, s.c. = subkutant

Virkestoff	Salgsnavn	Proteinets funksjon	Virkningsmekanisme	Adm. form	Vedlikeholdsdosering
Infliximab	Remicade	Kimært anti-TNF- α -antistoff	TNF- α -hemming	i.v.	3 mg/kg hver 8. uke
Etanercept	Enbrel	p75-TNF reseptor-IgG-fusjonsprotein	TNF- α -hemming	s.c.	25 mg 2 ggr per uke
Adalimumab	Humira	Humant anti-TNF- α -antistoff	TNF- α -hemming	s.c.	40 mg hver 2. uke
Certolizumab prego	Cimzia	Humant anti-TNF- α -antistoff	TNF- α -hemming	s.c.	200 mg hver 2. uke
Golimumab	Simponi	Humant anti-TNF- α -antistoff	TNF- α -hemming	s.c.	50 mg en gang per md
Rituximab	Mabthera	Kimært antistoff mot CD20+	B-celledepleksjon	i.v.	2 x 1 000 mg hver 6. md

Infeksjonsrisiko

Selv om de kliniske manifestasjonene ved revmatoid artritt skyldes et overaktivt immunsystem, er det noen holdepunkter for at sykdommen i seg selv disponerer for infeksjoner. Det er vanskelig å skille infeksjonsrisiko ved revmatoid artritt fra terapiassosiert infeksjonsrisiko. Tall fra ubehandlede pasienter med revmatoid artritt er naturligvis fra eldre publikasjoner. Det er imidlertid flere tidlige rapporter som viser økt fare for infeksjoner i bein/ledd, lunge og hud hos pasienter med revmatoid artritt sammenliknet med befolkningen for øvrig (5, 6). Det er vist at disse pasientene har økt dødelighet på grunn av infeksjoner (6). Relativt få kontrollerte studier har beskrevet graden av økt infeksjonsfare, men sammenliknet med den generelle befolkningen er risikoen for pneumoni og alvorlige infeksjoner dobbelt så stor, bløtvevsinfeksjoner er tredoblet, mens forekomsten av osteomyelitt og septisk artritt var 10–20 ganger så stor (5, 6). Pasienter med alvorlig revmatoid artritt synes også å være mer utsatt for infeksjoner enn pasienter med moderat sykdom (7).

Selektivt immunmodulerende legemidler

TNF- α -hemmere

Det er registrert flere TNF- α -hemmere til behandling av revmatoid artritt (tab 1). Metotreksat er anbefalt som kombinasjonsterapi sammen med alle TNF- α -hemmere fordi kombinasjonen er mer effektiv og til en viss grad hindrer danning av antikimært antistoff når det gis sammen med infliximab (8). Danningen av et slikt antistoff kan gi infusjonsreaksjon og økt nedbrytning av infliximab.

Ofte bruker pasientene med revmatoid artritt også en lav dose kortikosteroider samtidig.

TNF- α er en sentral komponent i forsvarret mot intracellulære mikrober. Flere epidemiologiske studier har vist økt forekomst av infeksjoner med intracellulære mikrober som *M tuberculosis*, atypiske mykobakterier, ulike sopparter (histoplasmose, coccidioidomykose og aspergillose), cytomegalovirusinfeksjoner og infeksjoner med *Listeria monocytogenes* hos pasienter som behandles med TNF- α -hemmere (9, 10). I de første rapportene var det en betydelig overvekt av tilfeller med tuberkulose, mens nyere studier viser at i populasjoner med lav forekomst av tuberkulose er infeksjoner med atypiske mykobakterier de hyppigst forekommende (11).

Det er flere indisier som støtter en årsaksammenheng mellom TNF- α -hemmere og tuberkulose, både nysmitte og reaktivering. For det første er det økt forekomst av tuberkulose ved behandling med etanercept og infliximab i forhold til estimert bakgrunnsrate i revmatoid artritt-populasjonen (10, 12, 13). For det andre ser man økt forekomst hos pasienter som tidligere har hatt eller vært eksponert for tuberkulose. For det tredje finner man høyere forekomst av sykdomsformer assosiert med immunsuppresjon, som ekstrapulmonal tuberkulose og disseminert tuberkulose (12). I enkelte studier er det vist sammenfall i tid mellom start av infliximab og utvikling av aktiv tuberkulose (10), noe som tyder på en årsaksammenheng mellom bruk av anti-TNF- α -antistoff og reaktivering av latent tuberkulose. Det er imidlertid også et økt antall tilfeller av tuberkulose som oppstår uavhengig av tidspunktet for start av behandlingen både for infliximab og etanercept, noe

som kan tyde på at disse medikamentene også øker risikoen for nyvervet sykdom.

I flere studier er det påvist økt forekomst av tuberkulose ved bruk av infliximab i forhold til etanercept (10, 12, 13), selv om disse ikke er sammenliknet direkte i kliniske studier. Monoklonale antistoff binder seg raskt og irreversibelt til membranbundet TNF- α , mens TNF-reseptor-IgG-fusjonsprotein (etanercept) ikke har denne egenskapen. Bindingen av anti-TNF- α -antistoffer til cellemembranen vil kunne lede til apoptose. Mykobakterielle granulomer representerer et livslangt vert-patogen-forhold som begrenser både inflammasjon og disseminering av de fortsatt viable mykobakteriene (14). Det er ikke usannsynlig at uttalt apoptose av granuloceller vil føre til disintegrasjon av tuberkulomet og reaktivering av latent tuberkulose. Dette kan også forklare den høye forekomsten av ekstrapulmonal og disseminert tuberkulose som man ser ved bruk av anti-TNF- α -antistoff (12). Inntil videre har man likevel valgt å anse at den økte infeksjonsrisikoen er lik for alle TNF- α -hemmerne.

Det er også en bekymring for at det er økt forekomst av infeksjoner med ordinære ekstrapulmonale bakterier ved bruk av TNF- α -hemmer. Spesielt har man sett en økning i nedre luftveisinfeksjoner og alvorlige hud- og bløtdelsinfeksjoner (9, 11, 15). Disse observasjonene ble støttet av Winthrop og medarbeidere som viste at invasive infeksjoner med *Staphylococcus aureus*, som ofte er involvert i hud- og bløtvevsinfeksjoner, var den hyppigst rapporterte gruppen av alvorlige infeksjoner ved bruk av selektivt immunmodulerende medikamenter (TNF- α -hemmere, abatacept og rituximab) (11). En metaanalyse viste ingen økt risiko for alvorlige infeksjoner ved anbefalt dose infliximab (3 mg/kg), men viste økt risiko ved høye doser infliximab (10 mg/kg) og tilsvarende resultater for høye doser adalimumab (16). I dagens kliniske praksis er det anbefalt å øke dosen infliximab (opptil 7,5 mg/kg) ved inadekvat respons. Det er grunn til å anta at dette vil kunne medføre en ytterligere økning i risikoen for både tuberkulose og andre alvorlige bakterielle infeksjoner. I en nylig publisert Cochrane-metaanalyse fant man signifikant økt risiko for alvorlige infeksjoner hos pasienter som brukte certolizumab pegol (OR 3,51, KI 1,59–7,79), men ikke for de øvrige TNF- α -hemmerne (17).

Tabell 2 Eksempler på infeksjoner ved anti-TNF- α - og rituximabbehandling. Listen er ikke fullstendig

Virkningsmekanisme	Hyppe infeksjoner	Sjeldne infeksjoner
TNF- α -hemming	Pneumoni, bronkitt, sinusitt, hud- og bløtvevsinfeksjoner, osteomyelitt, urinveisinfeksjoner, kolecystitt, tuberkulose, abscesser, reaktivering av hepatitt B, influensa, herpes zoster-infeksjon, herpes simplex-infeksjon	Infeksjon med atypiske mykobakterier, pneumocystose, histoplasmose, koksidiomykose, cytomegalovirusinfeksjon, listeriose, aspergillose, kryptokokkose
B-celledepleksjon	Pneumoni, bronkitt, øvre luftveisinfeksjoner, pyelonefritt	Progressiv multifokal leukoencefalopati, reaktivering av hepatitt B

Reaktivering av hepatitt B er velkjent hos organtransplanterte og hos pasienter som gjennomgår kreftbehandling. Erfaringen med behandling med TNF- α -hemmere hos revmatoid artritt-pasienter med gjennomgått hepatitt B (hepatitt B-overflateantigen-negative, anti-hepatitt B-kjerne-positive) eller kronisk hepatitt B (hepatitt B-overflateantigen-positive) er begrenset, men det er mange kasuistiske beskrivelser av dette (18). Prospektive studier har vist at samtidig antiviral behandling av hepatitt B-overflateantigen-positive pasienter som får TNF- α -hemmer, beskytter mot reaktivering av hepatitt B (19, 20). Studiene har imidlertid kort observasjonstid på omkring to år.

Rituximab

Rituximab er et monoklonalt kimært antistoff som retter seg spesifikt mot CD20-positive celler, dvs. B-celle-maligniteter samt friske B-celler. Medikamentet er godkjent for behandling av non-Hodgkins lymfom, kronisk lymfatisk leukemi og alvorlig revmatoid artritt. Ved revmatoid artritt benyttes rituximab i kombinasjon med metotreksat hos pasienter som har hatt terapivikt på annen medikasjon, inklusive TNF- α -blokkade. Den første randomiserte, kontrollerte studien med revmatoid artritt-pasienter ble publisert i 2004. Denne viste signifikant effekt av to infusjoner av rituximab og kortikosteroider i kombinasjon med metotreksat eller syklofosfamid. Pasientene ble fulgt i 48 uker, og det ble ikke observert signifikant økning av alvorlige infeksjoner (21). Senere er det publisert studier for kombinasjonsbehandling med metotreksat og rituximab med tilsvarende resultater hos behandlingsresistente pasienter, men der observasjonstiden er enda kortere. Raten for alvorlige infeksjoner oppgis til 3,2–3,7 per 100 pasientår for placebo, mot 4,7–5,2 per 100 pasientår for rituximab (22, 23).

En metaanalyse av ni rituximabstudier med 2 578 pasienter som representerte 5 013 pasientår, viste stabile tall for totalt antall infeksjoner (88,7 per 100 pasientår) og alvorlige infeksjoner (6,8 per 100 pasientår) også hos de 133 pasientene som hadde fått fem kurer. Det er imidlertid verdt å merke seg at man bare har observasjonsdata på mer enn fem år hos 97 pasienter (24). Det var ingen overhyppighet av tuberkulose eller opportunistiske infeksjoner. De vanligste infeksjonene var øvre luftveisinfeksjoner, urinveisinfeksjoner og bronkitt, mens pneumoni representerte den hyppigste alvorlige infeksjonskomplikasjonen. De fleste studiene rapporterer infeksjoner basert på lokalisasjon og alvorlighet, men ikke til agensnivå.

Reaktivering av hepatitt B er best kjent hos lymfompasienter som mottar rituximabbehandling i kombinasjon med andre cytostatika, men er også beskrevet hos pasienter med revmatoid artritt (25).

Progressiv multifokal leukoencefalopati som skyldes reaktivering av latent JC-poly-

omavirus er en sjelden opportunistisk infeksjon som er beskrevet i relasjon til rituximabbehandling både hos lymfompasienter og hos pasienter med revmatoid artritt (26).

Diskusjon

Pasienter med revmatoid artritt har i seg selv en liten overhyppighet av infeksjoner som tiltar ved immunmodulerende behandling. Risiko for nysmitte med infeksjoner og reaktivering av infeksjoner skyldes ulike immunologiske mekanismer. Ved kroniske virale infeksjoner som f.eks. herpesgruppen, hepatitt B og hepatitt C vil anti-TNF- α -behandling som påvirker det cellulære forsvaret, gi økt sjanse for reaktivering, mens rituximab vil kunne påvirke nivået av beskyttende antistoffer som f.eks. hepatitt B-antistoff. Hvorvidt rituximab og anti-TNF- α -behandling påvirker mulighetene for en ny infeksjon ved smitteeksponering, er usikkert.

De dominerende bakterielle infeksjonene hos pasienter med revmatoid artritt er pneumoni, urinveisinfeksjoner, bløtvevs- og beininfeksjoner (5, 27, 28). Erfaringen fra pasienter med immunsvikt viser at svikt i humoral immunitet gir en overhyppighet av infeksjoner med ekstracellulære kapselkledde bakterier som *Haemophilus influenzae* og *Streptococcus pneumoniae* og enkelte virus i enterovirusgruppen. Tilsvarende gir svikt i cellulær immunitet en disposisjon for infeksjoner med virus, sopp, *Pneumocystis jirovecii* og intracellulære bakterier (29).

Ved bruk av rituximab får en del av pasientene fall i nivåene av immunoglobuliner. Forekomsten av infeksjoner med kapselkledde bakterier lar seg ikke vurdere fordi infeksjonene ikke rapporteres på agensnivå, men blant de alvorlige infeksjonene som forekommer ved bruk av rituximab er infeksjoner i luftveiene de vanligste (30). Det er en klinisk erfaring at noen pasienter med gjentatte episoder med luftveisinfeksjoner og lave immunoglobulinnivåer etter behandling med rituximab har effekt av gammaglobulinsubstitusjon. Tilsvarende erfaringer er rapportert fra lymfompasienter med ikke-nøytropen feber etter kombinasjonsbehandling med rituximab og cytostatika (31). Det foreligger en samling av kasuistikker med progressiv multifokal leukoencefalopati hos pasienter som ble behandlet med rituximab (26). Dette er en tilstand som oftere ses hos pasienter med nedsatt cellulær immunitet (f.eks. hiv) og illustrerer at mønsteret av infeksjoner ved ulike former for immunosuppresjon ikke alltid lar seg forutsi. I kliniske studier vil behandlingen med TNF- α -hemmer og rituximab bli sammenliknet mot standardbehandling, som oftest er en kombinasjon av metotreksat og kortikosteroider. Når infeksjonsrisikoen drøftes for behandlingsindikasjoner som tradisjonelt ikke har mottatt immunmodulerende behandling, vil denne behandlingen måtte sammenliknes med risikoen ved placebo (32).

Det er ikke etablerte retningslinjer for in-

feksjonsutredning av pasienter der det planlegges behandling med anti-TNF- α eller rituximab utover den anbefalte screeningen for tuberkulose (33). Infeksjonsutredning som etter vår oppfatning kan være aktuell oppsummeres i ramme 1.

Selektivt immunmodulerende behandling og tuberkulose

Det er en overhyppighet av tuberkulose ved anti-TNF- α -behandling hos pasienter med revmatoid artritt, mens en tilsvarende overhyppighet så langt ikke er vist for rituximab. Folkehelseinstituttet har utarbeidet egne retningslinjer for forebygging og profylaktisk behandling mot tuberkulose hos revmatoid artritt-pasienter som skal starte anti-TNF- α -behandling. Disse er nå under revisjon (33). Retningslinjene gir råd om opptak av målrettet sykehistorie, fullstendig klinisk undersøkelse, røntgen av lunger og tuberkulinundersøkelse før start med anti-TNF- α -preparater.

Dersom det er mistenkt latent tuberkulose, skal forebyggende behandling gis og fortrinnsvis være avsluttet før behandling med TNF- α -blokker startes. Denne gis enten som seks måneders behandling med isoniazid alene, eller som tre måneders kombinasjonsbehandling med isoniazid og rifampicin. I den kliniske vurderingen må det tas hensyn til at forebyggende behandling aldri vil kunne gi full beskyttelse mot utvikling av aktiv sykdom. Hvilken rolle Interferon-gamma Release Assays (IGRA-tester) har i forhold til screening av latent tuberkulose hos denne pasientgruppen, er ikke endelig fastslått. Både tuberkulin- og IGRA-tester kan være falskt negative hos pasienter som mottar immundeprimende behandling, og resultatet må tolkes i lys av klinisk mistanke. Dersom IGRA-testen QuantiFERON TB Gold er negativ eller inkonklusiv hos en pasient med sterk klinisk mistanke om latent tuberkulose, kan man gå videre med T-SPOT.TB som utføres etter avtale ved Folkehelseinstituttet. Denne prøven regnes som mer sensitiv hos immunosupprimerte (34). Det anbefales behandling av latent tuberkulose før start av anti-TNF- α , og dette bør etter vår oppfatning også vurderes hos pasienter der det er planlagt rituximab eller annen kraftig immunosuppressiv behandling der slike tilstander er kjent.

Screening og behandling ved hepatitt B

Det er ikke etablert norske retningslinjer for screening for hepatitt B-virus før start av rituximab eller TNF- α -hemmende behandling, men man bør kjenne hepatitt B-status hos alle pasienter som skal motta kraftig immundeprimende behandling. Anti-hepatitt B-overflateantistoffer anses å ha en protektiv rolle ved denne virussykdommen. Det finnes dokumentasjon for at f.eks. rituximab kan indusere reaktivering av hepatitt hos pasienter som har gjennomgått hepatitt B og tidligere vært hepatitt B-overflateantigen-negative (19). En reaktivering vil kunne

Ramme 1

Aktuell infeksjonsutredning før behandling med TNF- α -hemmer og rituximab

- Klinisk og laboratoriemessig undersøkelse for aktiv og latent tuberkulose¹
 - Røntgen thorax
 - Mantouxprøven
 - IGRA-test (Interferon-gamma Release Assay test)
- Anamnese for tidligere infeksjonsrisiko
- Status for vaksiner
- Anamnese for infeksjoner med herpes zoster og herpes simplex
- Hivantistoff/antigen-kombinasjonstest vurderes
- Hepatitt B-serologi: Hepatitt B-overflateantigen, anti-hepatitt B-overflateantigen, anti-hepatitt B-kjerne-test
 - Ved positiv hepatitt B-overflateantigen eller anti-hepatitt B-kjerne-test tas i tillegg polymerasekjedereaksjonstest (PCR) til hepatitt B-virus-DNA-kvantitering
 - Anti-hepatitt-overflateantigen-negative vurderes for vaksiner
- Hepatitt C-serologi: anti-hepatitt C-virus
 - Ved positiv anti-hepatitt C-virusprøve tas i tillegg PCR-undersøkelse til hepatitt C-virus-RNA-kvantitering

¹Hvorvidt det er økt risiko for nysmitte og aktivisering av latent tuberkulose ved rituximab, er ukjent, og dette punktet kan derfor vurderes individuelt hos disse pasientene

medføre hepatotoksisitet. Pasienter som har gjennomgått eller har kronisk hepatitt B, bør følges med målinger av leverenzymmer og hepatitt B-virus-DNA under immundempende behandling. Hepatitt B-overflateantigen-positive pasienter bør få antiviralt middel mot hepatitt B ved bruk av selektivt immunmodulerende behandling (19, 20, 35). Dokumentasjonen for valg av antiviralt middel og behandlingens lengde hos pasienter med revmatoid artritt er liten og blir dermed i stor grad erfaringsbasert (18). Bivirkninger og faren for resistensutvikling under terapi må veies mot gevinsten av immunmodulerende behandling, som ofte er livslang.

Screening og behandling ved hepatitt C

Det bør utføres screening for hepatitt C-virus før start av rituximab eller TNF- α -hemmende behandling. Antistoffer mot hepatitt C har ikke en beskyttende effekt ved hepatitt C-infeksjon. Ved påviste antistoffer må det utføres polymerasekjedereaksjonstest (PCR) mot hepatitt C-virus for å fastslå om det foreligger en gjennomgått eller en kronisk hepatitt C. Behandlingen av en pasient med revmatoid artritt eller annen kronisk inflammatorisk tilstand med samtidig hepatitt C er komplisert

fordi immunmodulerende midler, som f.eks. metotreksat, kan ha hepatotoksiske bivirkninger. Hepatotoksisitet ved TNF- α -hemmende behandling hos pasienter med samtidig hepatitt C er sjelden, men kan bli alvorlig.

Det er nylig publisert en oversiktsartikkel der man systematisk gjennomgikk 37 publiserte artikler som inkluderte 153 pasienter med hepatitt C (91 med revmatoid artritt) som fikk ulike TNF- α -hemmere. Gjennomsnittsobservasjonstid for de 91 revmatoid artritt-pasientene på TNF- α -hemmere var 13,2 måneder. Denne artikkelen viste at etanercept var mest brukt blant pasientene med hepatitt C (59 pasienter). Blant disse ble det verifisert hepatitt C-forverring under pågående behandling hos én pasient (36), mens stabil hepatitt C-sykdom (stabile nivåer av transaminaser og hepatitt C-virus-RNA) ble sett hos 50 av 59 pasienter som ble behandlet med etanercept. Forfatterne mener at sikkerhetsprofilen ved samtidig hepatitt C-infeksjon og TNF- α -hemmende behandling er akseptabel, men understreker samtidig at det mangler kontrollerte langtidsstudier som kan gi et endelig svar på dette. Pasienter med hepatitt C som skal behandles med rituximab eller TNF- α -hemmende behandling, bør fortrinnsvis behandles for hepatitt C i forkant. Dersom man etter streng vurdering av indikasjon velger å starte behandling hos en pasient med kronisk hepatitt C, bør pasienten undersøkes med leverbiopsi i forkant av start og ved forverring. Videre må det i oppfølgingen av pasientene tas leverenzymmer og hepatitt C-virus-PCR til kvantitering (37).

Andre kroniske virale infeksjoner

Alle kroniske virale infeksjoner tas i betraktning når behandling med anti-TNF- α og rituximab vurderes. En hivpositiv pasient vil f.eks. i utgangspunktet ha økt risiko for infeksjoner som vil forsterkes av behandlingen, og indikasjonen må derfor vurderes svært nøye. Generelt reserveres behandlingen for stabile hivpasienter med CD4-tall > 200 per ml. Pasienter som tidligere har hatt utbrudd med herpes simplex eller herpes zoster må få informasjon om at disse kan reaktiveres under behandling. Dette representerer imidlertid ikke en kontraindikasjon mot oppstart, og det anbefales heller ikke profylakse før det eventuelt har vært gjentatte utbrudd (38).

Vaksiner

Vaksinasjonsstatus bør kontrolleres før oppstart av behandling med immunmodulerende terapi. Pasienter med revmatoid artritt som får slik terapi blir immunosupprimerte og skal ikke ha levende vaksiner. Levende vaksiner (MMR-vaksine og vaksiner mot varicella zoster-virus, gulfeber og poliomyelitt (gitt oralt)) må gis 3–4 uker før oppstart av behandling. Inaktiverte vaksiner kan trygt gis under behandling, men behandlingen kan redusere immunresponsen. Etter seponering oppnås full immunrespons etter tre måneder,

etter seks måneder for rituximab. Aktuelle inaktiverte vaksiner er influensa-, pneumokokk- og hepatitt B-vaksine. Uvaksinerte bør vaksineres med disse tre vaksinene (38).

Symptomer og håndtering av infeksjoner

Immunmodulerende medikamenter påvirker både det kliniske symptombildet og laboratoriefunn ved alvorlige infeksjoner. Akuttfaseaktantene påvirkes av endringer av cytokinnivåene av IL-1, IL-6, TNF- α og interferon- γ (39). Ved hemming av cytokiner kan f.eks. feberresponsen utebli og CRP- og SR-responsen hemmes. Forhøyet CRP kan ses ved revmatoid artritt-aktivitet, og det kan derfor være vanskelig å skille dette fra en infeksjonstilstand. Leukocytantallet kan stige ved samtidig administrasjon av prednisolon. Lave nivåer med immunglobuliner som resultat av rituximabbehandling kan påvirke senkningsreaksjonen. Det kan derfor være vanskelig for en kliniker å fange opp symptomene på en alvorlig infeksjon.

Flere av disse medikamentene gis som infusjoner med uker eller måneders mellomrom, og det er vår erfaring at bruken av slike medikamenter ikke alltid fanges opp når pasienten kommer til lege med infeksjonssymptomer. Videre er det slik at flere av pasientene får sin immunmodulerende behandling på revmatologiske avdelinger som er organisert som atskilte institusjoner fra lokal- og regionalsykehusene. Dette vil ofte medføre at kompliserende infeksjoner behandles på andre sykehus og avdelinger enn der den immunmodulerende behandlingen institueres. En overgang til felles elektronisk pasientjournal vil i fremtiden kunne redusere dette problemet. Så langt vi kjenner til, er det ikke etablert noe register som systematisk fanger opp kompliserende infeksjoner ved selektivt immunmodulerende behandling av revmatoid artritt-pasienter i Norge slik det f.eks. er i Sverige (40). Kombinasjonsterapi med ulike selektivt immunmodulerende medikamenter frarådes vanligvis på grunn av økt infeksjonsfare.

Diagnostikk og behandling av opportunistinfeksjoner hos immunosupprimerte pasienter er vanskelig og krever samarbeid mellom revmatolog, infeksjonsmedisiner og mikrobiolog.

Erna Harboe (f. 1968)

er ph.d. innenfor klinisk immunologi, spesialist i indremedisin og infeksjonssykdommer og avdelingsoverlege ved Medisinsk avdeling, Stavanger universitetssykehus. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Jan Kristian Damås (f. 1968)

er spesialist i infeksjonsmedisin og indremedisin og overlege. Han er professor i infeksjonssykdommer ved Institutt for kreftforskning og molekylær medisin, NTNU. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter. >>>

Roald Omdal (f. 1950)

er spesialist i revmatologi og i indremedisin og overlege. Han er professor ved Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt konsultasjonshonorar og reisestøtte fra Roche Norge, eksperthonorar fra Norsk pasientskadeerstatning og foredragshonorar fra Roche Norge, Schering-Plough og Sanofi-Aventis.

Stig S. Frøland (f. 1940)

er professor emeritus, spesialist i indremedisin og infeksjonssykdommer og tidligere seksjonsleder. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar og reisestøtte fra mange ulike legemiddelfirmaer.

Haakon Sjørnsen (f. 1947)

er spesialist i infeksjonsmedisin og indremedisin og overlege. Han er professor ved Institutt for indremedisin, Universitetet i Bergen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur

- Gullick NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25: 469–83.
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1205–13.
- Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344: 907–16.
- Gjersvik P, Bretthauer M. Unngå biologiske legemidler. *Tidsskr Nor Legeforen* 2010; 130: 1846–7.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287–93.
- Mutru O, Laakso M, Isomäki H et al. Ten year mortality and causes of death in patients with rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 290: 1797–9.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR et al. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2294–300.
- Bendtsen K, Geborek P, Svenson M et al. Individualized monitoring of drug bioavailability and immunogenicity in rheumatoid arthritis patients treated with the tumor necrosis factor alpha inhibitor infliximab. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3782–9.
- Dixon WG, Watson K, Lunt M et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2368–76.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261–5.
- Winthrop KL, Yamashita S, Beekmann SE et al. Mycobacterial and other serious infections in patients receiving anti-tumor necrosis factor and other newly approved biologic therapies: case finding through the Emerging Infections Network. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1738–40.
- Keane J, Gershon S, Wise RP et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098–104.
- Wallis RS, Broder M, Wong J et al. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: correction. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1254–5.
- Co DO, Hogan LH, Kim SI et al. Mycobacterial granulomas: keys to a long-lasting host-pathogen relationship. *Clin Immunol* 2004; 113: 130–6.
- Listing J, Strangfeld A, Kary S et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403–12.
- Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1136–45.
- Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 2: CD008794.
- Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D. Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 983–9.
- Tamori A, Koike T, Goto H et al. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol* 2011; 46: 556–64.
- Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1352–5.
- Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 2572–81.
- Cohen SB, Emery P, Greenwald MW et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2793–806.
- Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1390–400.
- van Vollenhoven RF, Emery P, Bingham CO 3rd et al. Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. *J Rheumatol* 2010; 37: 558–67.
- Pyrpasopoulou A, Douma S, Vassiliadis T et al. Reactivation of chronic hepatitis B virus infection following rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 31: 403–4.
- Carson KR, Evens AM, Richey EA et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood* 2009; 113: 4834–40.
- Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 327–46.
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 387–93.
- Pizzo PA. Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893–900.
- Salliot C, Dougados M, Gossec L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 25–32.
- Cabanillas F, Libby I, Pavia O et al. High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Ann Oncol* 2006; 17: 1424–7.
- Fluge O, Bruland O, Risa K et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS ONE* 2011; 6: e26358.
- Folkhelseinstituttet. Behandling med TNF-alfa-blokkere og risiko for tuberkulose – råd om vurdering, forebygging og behandling. Forebygging og kontroll av tuberkulose. Supplement til smittevern nr. 7/2007. www.fhi.no/dav/38ad33caf5.pdf [3.7.2012].
- Folkhelseinstituttet. Anbefalinger for bruk av Interferon-gamma Release Assays (IGRA) ved diagnostikk av tuberkulose i Norge. www.fhi.no/dav/ceca2b2f2.pdf [3.7.2012].
- Buch MH, Smolen JS, Betteridge N et al. Updated consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 909–20.
- Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A et al. Safety of anti-tumor necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1700–11.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335–74.
- Keyser FD. Choice of biologic therapy for patients with rheumatoid arthritis: The infection perspective. *Curr Rheumatol Rev* 2011; 7: 77–87.
- UpToDate. Acute phase reactants. www.uptodate.com/contents/acute-phase-reactants?source=search_result&search=crp+infection&selectedTitle=1%7E150#H14 [3.7.2012].
- Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Time-dependent increase in risk of hospitalisation with infection among Swedish RA patients treated with TNF antagonists. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1339–44.

Mottatt 6.2. 2012, første revisjon innsendt 24.4. 2012, godkjent 21.6. 2012. Medisinsk redaktør Jon Amund Kyte/Kristin Viste.