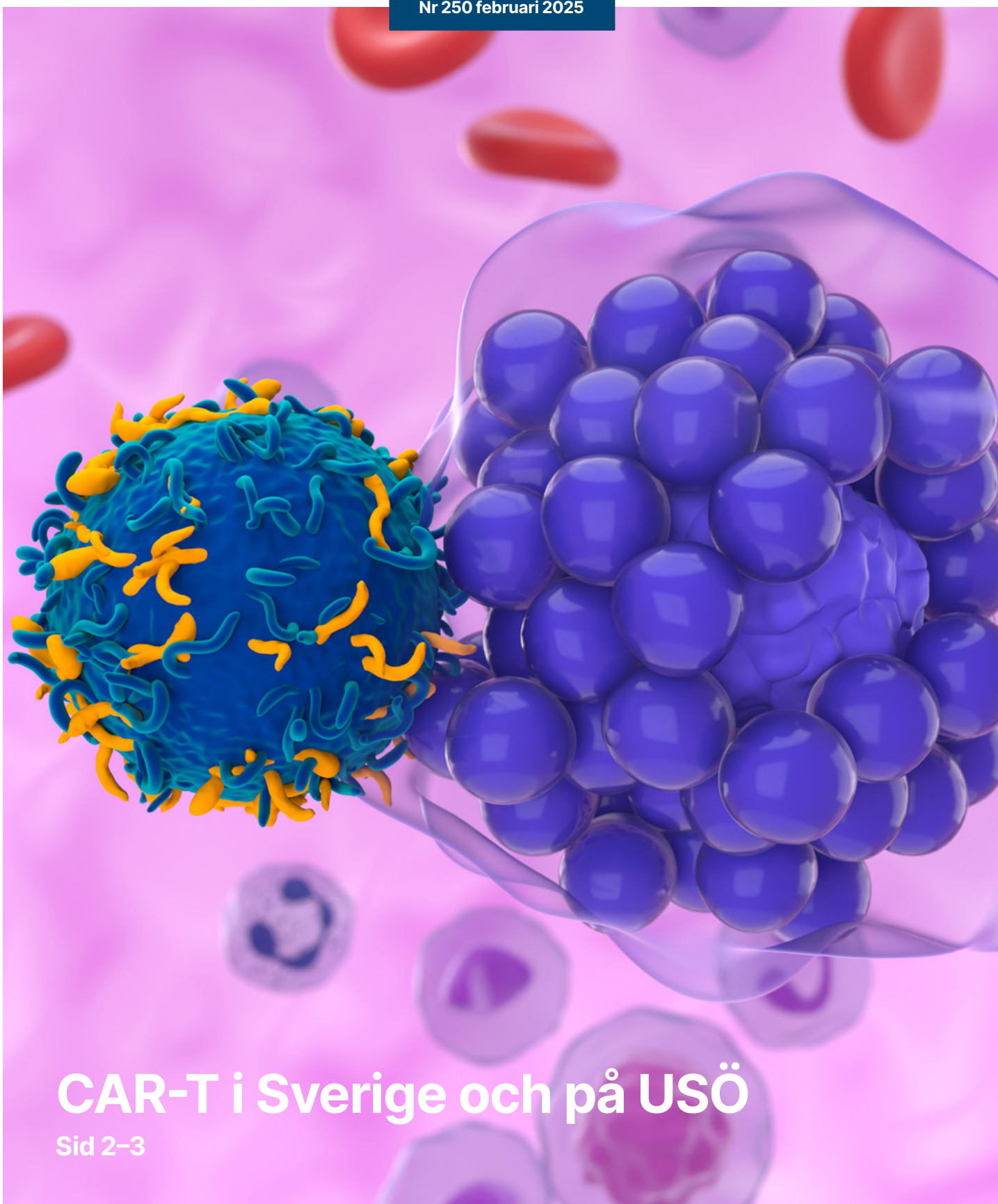


Rapport om

Läkemedel

LÄKEMEDELSKOMMITTÉN I REGION ÖREBRO LÄN

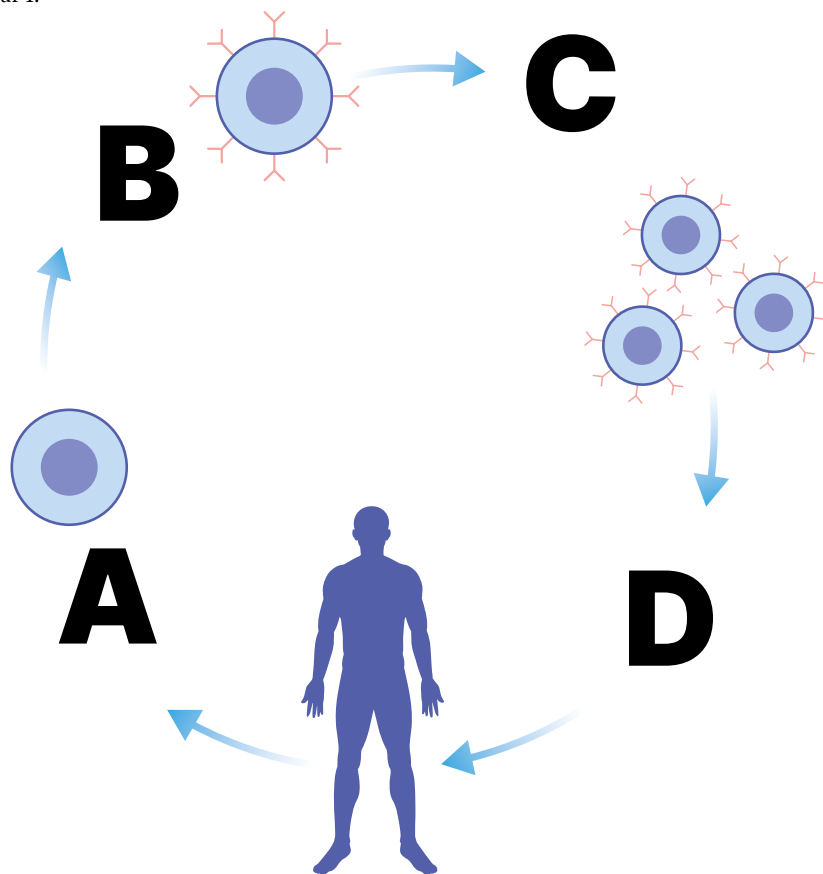
Nr 250 februari 2025



CAR-T i Sverige och på USÖ

Sid 2–3

Figur 1.



CAR-T i Sverige och på USÖ

Text: Helén Merckell, Apotekare, Läkemedelscentrum

CAR-T-läkemedel är en ny typ av immunterapi som går ut på att man med hjälp av en virusvektor tillför genetisk information till T-celler inhämtade från patienten. Detta medför att T-cellerna kommer att uttrycka en syntetisk chimär antigenreceptor (CAR) som kan hitta specifika antigen på tumörceller och sedan förstöra dem. Läkemedlet ges som engångsbehandling och ska nu börja användas vid USÖ.

CAR-T-läkemedel tillhör en läkemedelsgrupp som kallas "avancerade terapiläkemedel" (eng. Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP). ATMP innefattar cellterapi, genterapi och vävnadstekniska produkter. För mer information, se artikel

[Kort om vad CAR-T-läkemedel är, Rapport om läkemedel nr 238 \(regionorebrolan.se\).](#)

Behandling med CAR-T på USÖ

USÖ har precis genomgått en kvalificeringsprocess tillsammans med läkemedelsföretaget Kite för att starta upp behandling med de två CAR-T-läkemedlen Yescarta och Tecartus. Yescarta är godkänt för användning vid storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och Tecartus för mantelcellsslymfom (MCL) och akut lymfatisk leukemi (ALL). Tidigare har patienterna fått åka till Uppsala eller Stockholm för att få dessa behandlingar.

Kortfattat kommer processen att se ut så här (se figur 1): På Aferes-mottagningen plockas patientens lymfocyter ut och skickas till Kites produktionsanläggning i Amsterdam (A). Där modifieras T-cellerna med hjälp av en virusvektor som bär på CAR-gener (B). Sedan odlas de modifierade T-cellerna tills man fått det antal som patienten behöver (C). Cellerna skickas tillbaka som en suspension i en fryst infusionspåse vilken utgör det färdiga läkemedlet. Läkemedlet tas emot och kontrolleras av personal från Läkemedelscentrum och Örebro biobank och förvaras sedan i en kryofrys i -160°C tills patienten är redo att få sin behandling.

Personal från Stamcellslab hämtar läkemedlet och tinar upp det på Hematologsektionen där läkemedlet sedan ges via infusion (D).

Godkända ATMP

Det finns totalt fyra CAR-T som är godkända för användning i Sverige, se tabell 1, samt tre andra läkemedel som klassas som ATMP, se tabell 2. Alla universitetssjukhus är inte kvalificerade för alla behandlingar, men de olika behandlingscentrumen tar emot patienter från andra regioner, se figur 2. Förutom att behandling ges med de marknadsgodkända läkemedlen genomförs flera kliniska prövningar med ATMP i Sverige.

CAR-T	Godkänd indikation
Yescarta	diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)
Kymriah	akut lymfatisk leukemi (ALL) <i>upp till 25 år</i>
Tecartus	mantelcellsslymfom (MCL) och akut lymfatisk leukemi (ALL) <i>från 26 år</i>
Breyanzi	diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL)

Tabell 1. Tillgängliga CAR-T samt godkänd indikation, vilket innebär marknadsgodkännande från europeiska läkemedelsmyndigheten samt rekommendation från NT-rådet.

ATMP övriga	Godkänd indikation
Zolgensma	spinal muskelatrofi (SMA)
Luxturna	hereditär retinaldystrofi
Libmeldy	metakromatisk leukodystrofi (MLD)

Tabell 2. Tillgängliga övriga ATMP samt godkänd indikation, vilket innebär marknadsgodkännande från europeiska läkemedelsmyndigheten samt rekommendation från NT-rådet.

Antal genomförda behandlingar

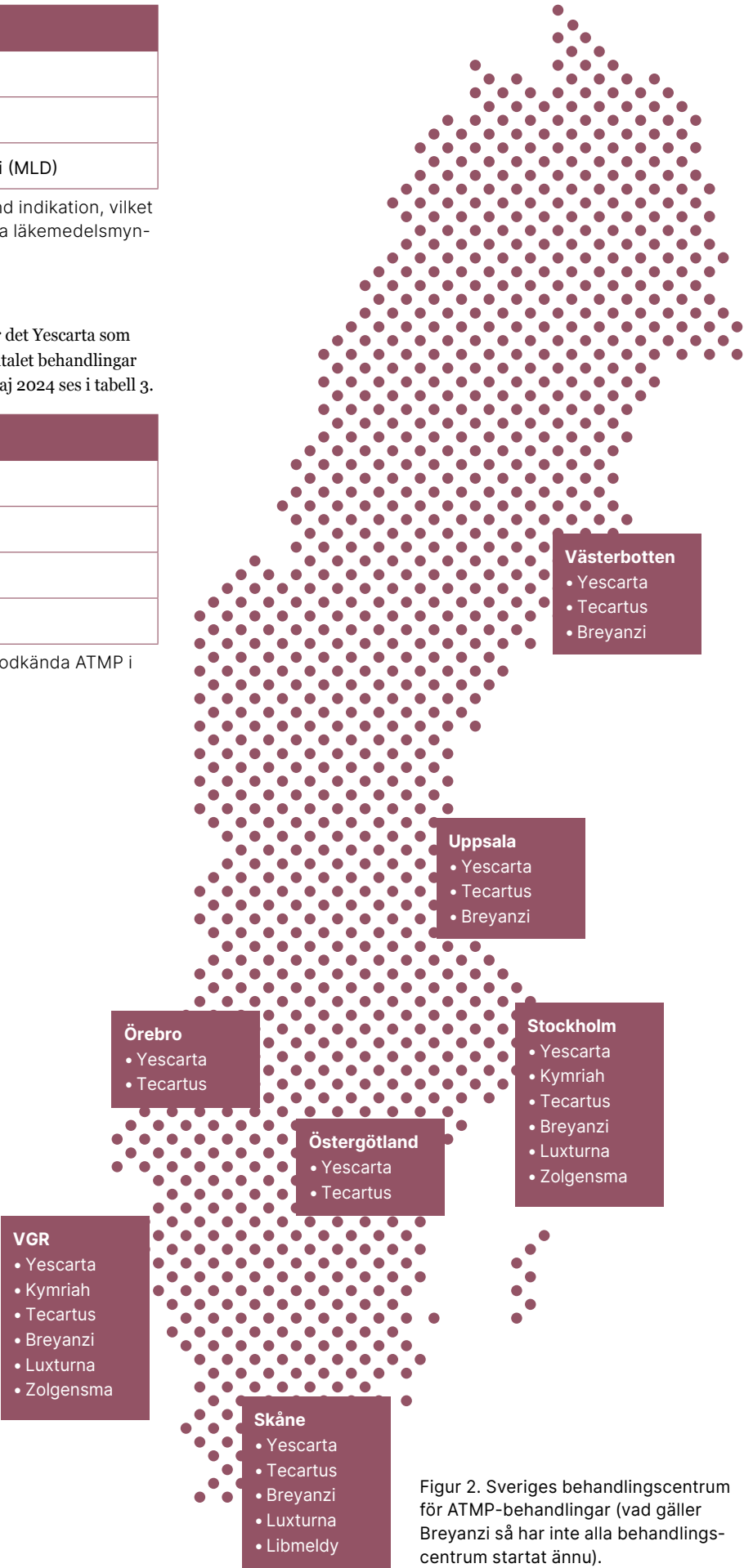
CAR-T är de ATMP som används mest, och hittills är det Yescarta som ensam står för mer än hälften av behandlingarna. Antalet behandlingar med marknadsgodkända läkemedel fram till april/maj 2024 ses i tabell 3.

Läkemedel	Antal behandlingar
CAR-T	drygt 140
Zolgensma	9
Luxturna	8
Libmeldy	1

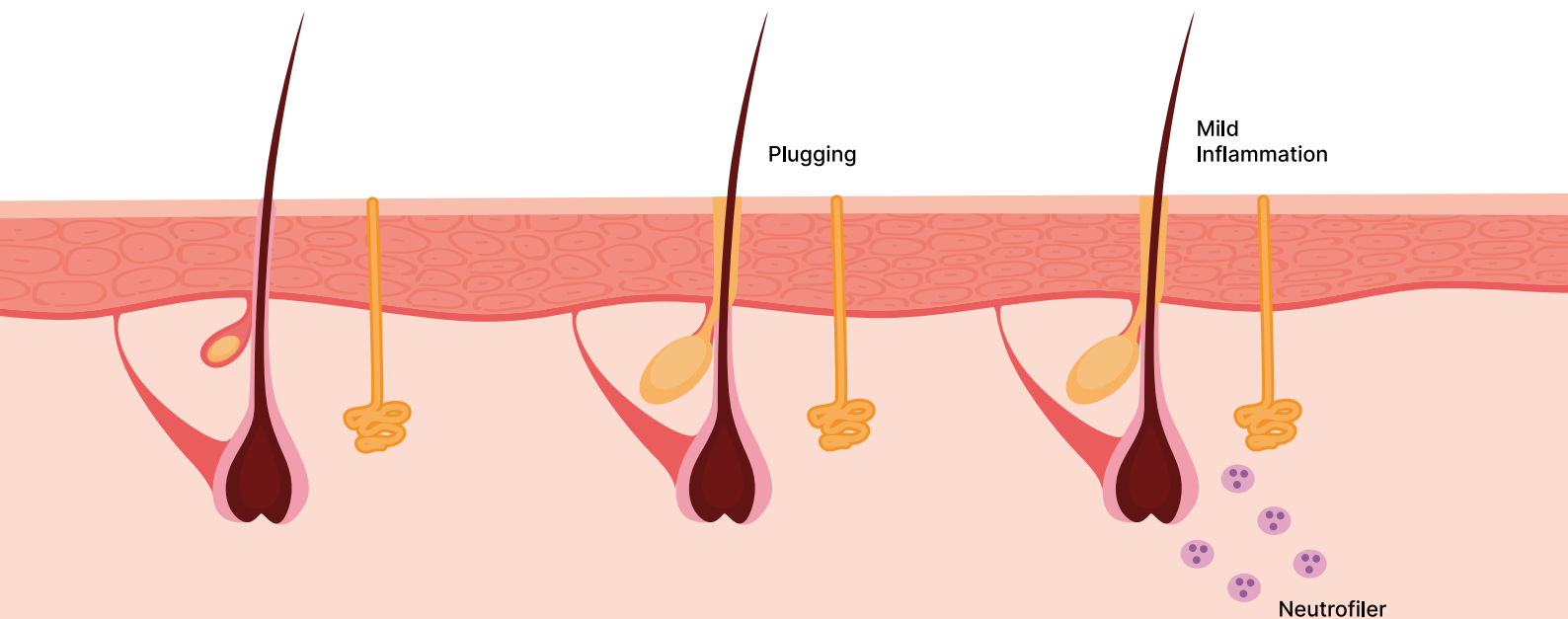
Tabell 3. Antalet behandlingar med marknadsgodkända ATMP i Sverige fram till april/maj 2024.

Referenser:

ATMP annual report 2024 (atmpsweden.se)
Kunskapsunderlag 2024 (regionvasterbotten.se)



Figur 2. Sveriges behandlingscentrum för ATMP-behandlingar (vad gäller Breyanzi så har inte alla behandlingscentrum startat ännu).



Hidradenitis suppurativa

– från hudsjukdom till autoimmun systemsjukdom

Text: Maria Palmetun Ekbäck, Överläkare och dermatolog, Läkemedelscentrum och Hudkliniken USÖ

Den franske kirurgen Velpeau identifierade och beskrev tillståndet med bölder i armhålor och ljumskar som en egen sjukdom 1839. Medicinaren Verneuil, också han fransman, myntade begreppet Hidrosadenite Phlegmoneuse, dvs Hidradenitis Suppurativa år 1854. Det sägs att han i samband med en obduktion såg en patient som var väldigt angripen av sjukdomen och att han antog att det var svettkörtlarna som var angripna. Sjukdomen kom under flera år att kallas för Verneuils sjukdom.

1939 beskrev den amerikanske dermatologen Brunsting, utifrån flera histologiska observationer, att sjukdomen utgick ifrån de apokrina svettkörtlarna (svettkörtlar lokaliserade till axiller samt genitalt och analt).

Doktorerna Shelley och Cahn genomförde år 1955 en studie med hjälp av belladonna-tejp som under ett par veckor fick sitta på försökspersonerna som hade Hidradenitis Suppurativa (HS). Doktorerna kunde identifiera keratinpluggar samt inflammerade och dilaterade svettkörtelgångar och drog då slutsatsen att orsaken till HS var en hormonell dysreglering av de apokrina körtlarna som gjorde att hårfolliklarna blev igensatta och inflammerade, vilket i sin tur ledde till en sekundär infektion.

Tre år senare kunde de amerikanska dermatologerna Anderson och Dockerty visa att de apokrina körtlarna endast var angripna om det förelåg en omfattande inflammation i ekrina svettkörtlar, talgkörtlar, hårfolliklar och blodkärl. Detta kunde senare bekräftas av de engelska patologerna Yu och Cook.

HS har också felaktigt kommit att kallas för akne inversa, men grundorsaken till HS är inte en dysfunktionell sebumproduktion som i aknesjukdomen, vilket den danske dermatologen Jemec och de danska patologerna Thomsen och Hansen kunde visa.

Sjukdomen har således kommit att kallas för Hidradenitis Suppurativa som Verneuil föreslog i mitten av 1800-talet. Hidros betyder svett och aden körtel. HS är alltså en kronisk

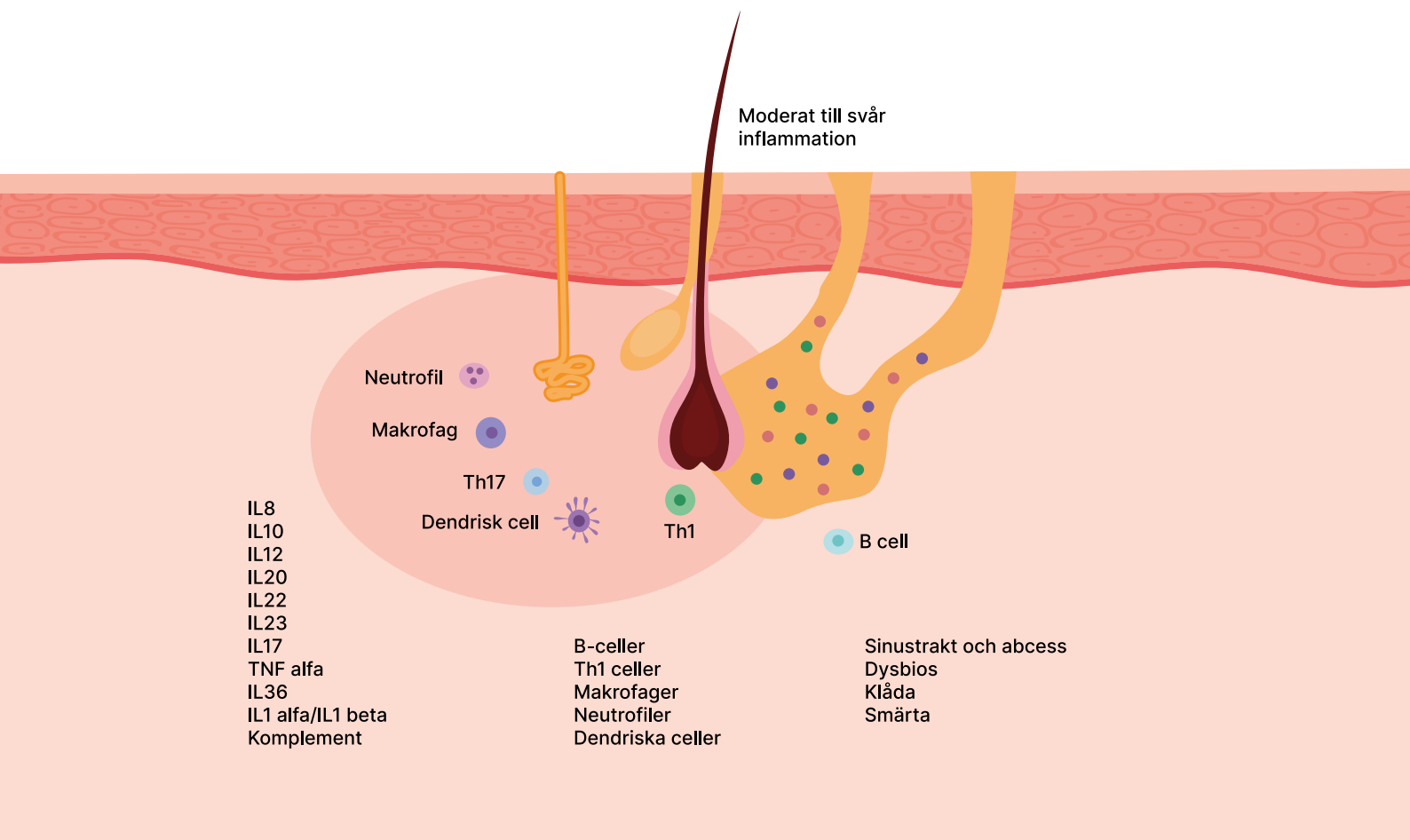
inflammatorisk sjukdom som utgår från hårfolliklarna i områden med apokrina körtlar och predilektionsställen är: axiller, ljumskar, perineum och crena ani, men kan ses under bröst, på bröst och glutéer.

Två fenotyper

Två fenotyper har identifierats:

- Follikulär vanligast - lindrigare förlopp
- Inflammatorisk progressiv (strikturer/fistelgångar)

Trots att sjukdomen har studerats och beskrivits sedan 1830-talet var det först på slutet av 1990-talet som publikationerna tog fart.



Varför är det viktigt att känna till sjukdomen?

Den är vanligare än man trott. Prevalensen av HS i Europa uppskattas till 1 % med incidens kring 6 per 100 000 person/år. En finsk epidemiologisk studie publicerad 2024 skattar prevalensen till 4 % (4,8 % för kvinnor och 2,5 % för män).

Det tar lång tid till diagnos och i olika studier anges en delay mellan 3–10 år. De som har värst besvär förefaller vänta längst med att söka hjälp. Samsjuklighet föreligger också och det finns ett högt sjukskrivningstal i patientgruppen.

HS är 2 gånger vanligare hos kvinnor i de flesta folkgrupper. Anamnestiskt anger patienter att besvärerna debuterar i puberteten. Medelålder för debut i studier ligger på 22 år.

Etiologi

Etiologin är multifaktoriell. I 30–40 % av fallen finns sjukdomen i släkten. Orsaken är en mutation i gammasekretaskomplexet-GSC/Notch signalvägen och inflammationsfunktion.

En ärftlig dysfunktion av keratinocyterna anses också föreligga i vissa fall.

Även om sjukdomen kan förekomma hos normalviktiga förefaller övervikt leda till ett svårare tillstånd. Detta på grund av att övervikt kan orsaka en förändrad hormonell balans, lågradig inflammation och ökad hudkontakt och friktion, vilket bidrar till follikulär hyperkeratos och ocklusion.

Rökning påverkar hudstrukturen genom att stimulera follikulär hyperplasi och follikulär ocklusion, påverka svettkörtelaktiviteten och producera inflammatoriska reaktioner.

Hormonella faktorer: Flare (uppblossning) finns beskrivet hos en del kvinnor i samband med menstruation.

Bakterier spelar roll i sjukdomsförloppet, men det är inte en primär infektiös sjukdom.

Mekaniska faktorer: Friktion, skav, åtsittande kläder kan förvärra symtomen.

Svettning: En hypotes är att svettning underlättar follikelruptur.

Händelseförlopp i huden

- Hyperkeratinisering av follikelmynningar (stora svarta komedoner)
- Ocklusion av hårfollikel
- Dilatering och ruptur av hårfollikeln
- Inflammation i omgivande vävnad
- Böld
- Fistelgång

Samsjuklighet

- Kardiometabola syndromet (hypertoni, diabetes typ II, hyperlipidemi)
- Nodulocystisk akne
- Pilonidalsinus
- IBD, fra. Crohn
- Psoriasis
- Reumatoid artrit och entesiter
- SLE
- PCOS
- Spondyloartropatier
- Psykiatrisk samsjuklighet



Hurley I

Många experter anser att HS är en systemisk inflammatorisk sjukdom på grund av den samsjuklighet som finns beskriven. Den relativa risken för HS är nio gånger större om en person har samtidig IBD. Kutan Crohn är en viktig differentialdiagnos, speciellt om det föreligger perianala förändringar. Patienter med IBD och HS är oftare rökare och har ett värre status. Prevalensen av Spondylartropatier (SpA) vid HS varierar i olika studier. En europeisk multi-nationell studie utgående från "The European Spondylarthropathy Study Group (ESSG)" har uppskattat prevalensen av SpA till 3,7 % i gruppen av patienter som har HS.

Ovanliga syndrom som kan ses vid samtidig HS:

- SAPHO syndrom: synovit, akne, pustulos, hyperostos och osteit
- Pyoderma gangrenosum
- Behçet's disease
- PAPASH syndrom - pyogen artrit, pyoderma gangrenosum, akne och Hidradenitis Suppurativa
- PASH syndrom - pyoderma gangrenosum, akne och Hidradenitis Suppurativa

- Follikulär ocklusionstriad - Hidradenitis Suppurativa, akne konglobata och "dissecting cellulitis of the scalp"

Skattning av svårighetsgrad

Det finns olika skattningsverktyg, men det som är mest använt och enklast kliniskt är Hurleyskattningen.

- Hurley I: Enstaka noduli och bölder.
- Hurley II: Abscesser med fistelgångar och hypertrofiska ärr.
- Hurley III: Diffust utspridda abscesser och konglomerat av inflammatorisk vävnad samt kommuniserande fistelgångar.

Behandling Hurley I-II

- Skinoren 2 gånger per dag, kontinuerlig behandling.
- Dalacinliniment 2 gånger per dag (3-månadersperioder) bör kombineras med bensoylperoxid.
- Injektion Kenacort 10 mg/ml intralesionellt tidigt i det inflammatoriska skedet (dvs röd noduli). Om förändringen är varfylld så är det ingen idé.
- Tetralysal 300 mg x 2 i 3 månader.

- (Deroofing (öppna en böld med stansbiopsi och eller curettage av inflammerad vävnad) – görs på hudmottagning.
- Rökstopp-rökstutärstöd och läkemedel för att underlätta rökstopp vid behov.
- Viktminskning vid övervikt- dietisthjälp/ överviktskirurgi.
- Smärtstillande – NSAID.

När ska patienter remitteras till Hudklinik?

Osäkerhet angående diagnosen och om patienten inte svarar på behandling vid Hurley I-(II), samt svårare tillstånd såsom svårare form av Hurley II och Hurley III.

Behandling på sjukhusklinik:

- Behandlingsplan på Hudklinik: individanpassad, utifrån status och samsjuklighet.
- Hormonell (antiandrogen) behandling om premenstruell uppblossning föreligger, ges i form av spironolakton/finasterid/metformin, östrogendominerat p-piller (diskussion med gyn).



Hurley III

- Isotretinoin kan prövas om det framför allt är mycket talgproduktion och samtidig akne, men har inte god effekt på själva HS-sjukdomen.
- För Acitretin finns beskrivet effekt vid den follikulära varianten.
- Biologiska läkemedel- adalimumab, sekukinumab, bimekizumab har alla visat sig ha effekt i studier. Adalimumab är förstahandsmedel och sekukinumab eller bimekizumab kan prövas om förstahandsmedlet inte haft effekt eller om biverkningar föreligger.
- Solvezink vid lågt zinkvärde.
- Läkemedel mot diabetes vid samtidig diabetes typ II. Insulin dock ej så lämpligt vid obesitas eller PCOS.
- Konventionell kirurgi - remiss kirurgen.
- Viktkontroll - Högt BMI den starkaste riskfaktorn för svåra symtom - Remiss dietist/obesitaskirurgi.
- Rökstopp (läkemedelsbehandling + remiss för rökslutarstöd).
- "Speciallösningar" och läkemedel off label kan behövas i komplicerade fall.
- CO₂ laseroperation – sekundärläkning.

CO₂ laser är en "pluskniv". Den kan skära och förånga och sluter mindre kärl, vilket gör att det blir mindre blödning. Detta underlättar kirurgin och man ser tydligare vilka strukturer man har att göra med. Området ska sekundärläka, vilket är en del i själva behandlingen.

Möjliga komplikationer

- Sekundär infektion kan uppstå efter laserkirurgi, speciellt om patienten har ett svårt tillstånd.
- Hypergranulerad vävnad som gör att läkningen fördröjs.
- Pyogena granulom – lättblödande förändringar.
- Lymfödem framför allt genitalt i vulva – ovanligt.
- Skivepitelskancer – ovanligt.
- Anemi vid kroniska svåra HS-tillstånd som inte behandlas.

Referenslista till artikeln finns på:

<https://vardgivare.regionorebrolan.se/vardriktlinjer-och-kunskapsstod/lakemedel/publikationer/rapport-om-lakemedel/>



CLINT – centrum för läkemedelsinformation i T-län

Samband mellan SSRI-behandling och förmaksflimmer?

FRÅGA

65-årig man med paroxysmalt förmaksflimmer. Har under det senaste året varit episodfri. P.g.a. depression sätts han in på escitalopram 10 mg. Under det första behandlingsdygnet med escitalopram återfaller han i flimmer och avbryter därför behandlingen med escitalopram. Finns det ett konstaterat samband mellan SSRI-behandling och återinsjuknande i flimmer?

SVAR

Det finns indikationer på ett samband mellan användning av citalopram/escitalopram och förmaksflimmer. Denna biverkan tycks dock vara mycket sällsynt. Det finns heller ingen interaktion med patientens övriga läkemedel som kan förklara uppkomsten av flimmer. Om behandling med escitalopram är fortsatt indikerad bör plasmakoncentrationsbestämning göras och återinsättning av escitalopram ske med låg dos (5 mg) och med långsam dosstitering, med extra kontroll av patientens EKG.

Vidare bör man överväga att rapportera denna biverkan till Läkemedelsverket. Detta rekommenderas starkt, eftersom det i så fall handlar om en ny biverkan.

SVAR

Escitalopram har en snabb absorption med tid till maximal koncentration (Tmax) om ca 4 timmar vid upprepad dosering. Eliminationshalveringstiden är ca 30 timmar, och steady state-koncentrationer uppnås efter ca 1 veckas behandlingstid. [1]

Escitalopram är S-enantiomeren av racemiskt citalopram. Verkningsmekanism och biverkningsprofil för de båda läkemedlen är snarlika. [1,2]

Kardiovaskulära biverkningar av escitalopram förekommer, vanligast är takykardi med en frekvens om 0,1-1 %. Förmaksflimmer listas dock inte som biverkan i produktresumén. [1]

Dessutom är escitalopram starkt kopplat till Torsades de Pointes, som dock är en ventrikulär rytmstörning [3].

I en brittisk studie från 2015 undersöktes korrelation mellan antidepressiv behandling och uppkomst av kroniskt förmaksflimmer (cAF) hos 116 125 patienter som nyligen påbörjat behandling med antidepressiva läkemedel. Hos de patienter som behandlades med SSRI kunde man inte påvisa någon statistiskt ökad risk för att utveckla cAF (CI 0.89–1.24). [4]

Enligt EU:s biverkningsdatabas Vigibase finns det totalt 46 255 biverkningsrapporter för escitalopram, varav 87 rör förmaksflimmer [5]. Man bör dock beakta att denna databas består av biverkningsrapporter från såväl hälso- och sjukvårdspersonal som allmänhet, och att något kausalsamband inte har utretts för de registrerade biverkningarna. Siffrorna bör således användas med försiktighet.

För att utreda sannolikheten kring huruvida ett symptom är orsakat av läkemedelsbiverkan, så kan man använda sig av Naranjokriterierna [6]. I detta fall blir resultatet att patientens förmaksflimmer är en möjlig (possible) läkemedelsbiverkan.

Av patientens övriga läkemedel finns förmaksflimmer rapporterat som biverkan av alfuzosin, men frekvensen är okänd [7]. Några

INNEHÅLL

SID 2-3

CAR-T i Sverige och på USÖ

SID 4-7

Hidradenitis suppurativa – från hudsjukdom till autoimmun systemsjukdom

SID 8

CLINT – centrum för läkemedelsinformation i T-län

Nästa nummer av Rapport om Läkemedel kommer i april 2025.

kliniskt relevanta interaktioner föreligger heller inte mellan escitalopram och patientens övriga läkemedel [8].

Farmakologiskt resonemang:

Patientens förmaksflimmer debuterade snabbt efter insättning av escitalopram, innan steady state-koncentration har uppnåtts. Om det i det aktuella fallet rör sig om en koncentrationsberoende biverkan (typ A-biverkan) så kan det hos patienten föreligga faktorer som ger en oväntat hög maximal plasmakoncentration. I sådana fall kan man överväga koncentrationsbestämning av S-citalopram. Detta görs av Karolinska Universitetslaboratoriet [9]. Eventuell återinsättning av escitalopram bör göras i lägre dos (förlagsvis 5 mg) med långsam dosstitering och med extra EKG-kontroller och monitorering enligt ovan. Om en koncentrationsmätning utförs, kan vi hjälpa till med tolkning av den; höga koncentrationer kan tyda på en avvikande metabolism t.ex. på grund av genetiska avvikelser. I så fall behövs information om koncentrationen av både citalopram och dess metabolit (som brukar anges i remissvaret).

En rapport om misstänkt läkemedelsbiverkan bör också övervägas. Detta görs via Läkemedelsverkets hemsida; <https://www.lakemedelsverket.se/sv/rapportera-biverkningar>

Referenslista till artikeln finns på: <https://vardgivare.regionorebrolan.se/vardriktlinjer-och-kunskapsstod/lakemedel/publikationer/rapport-om-lakemedel/>

Redaktionsråd

Överläkare Maria Palmétun Ekbäck
Klinisk farmakolog Michael Andresen
Informationsläkare Kristina Bohlin
Informationsläkare Gustaf Joachimsson
Informationsläkare Jens Lindqvist
Informationsapotekare Maria Calles
Redaktör: Apotekare Maria Calles,
maria.calles@regionorebrolan.se

Ansvarig utgivare

Överläkare Maria Palmétun Ekbäck,
verksamhetschef Läkemedelscentrum
och ordförande i Läkemedelskommittén
Region Örebro län

Adress

Läkemedelskommittén
Läkemedelscentrum
Universitetssjukhuset
701 85 Örebro

Telefon

019-602 06 07

Webb

www.regionorebrolan.se/lakemedel



Region Örebro län