

# Aspekter på behandling med immunmodulerande biologiska och icke biologiska läkemedel

**Vid frågor om symtom som kan vara kopplade till potentiella biverkningar eller vid infektion tas med fördel kontakt med förskrivande läkare.**

## Medicinsk onkologisk behandling

Inom onkologi behandlas cancer med läkemedel. De äldsta preparaten är traditionella cytostatika med olika verkningsmekanismer och har ibland svåra generella biverkningar framför allt på snabbt regenererande vävnad.

Under de senaste 20 åren har det godkänts många läkemedel med mer specifika målmolekyler.

En läkemedelsgrupp utgörs av **monoklonala antikroppar** mot olika epitoper där de stora diagnosgrupperna är bröstcancer, GI-cancer och lymfom. De läkemedelsnamnen slutar alltid på -mab.

En annan grupp är hämmare av olika signalvägar där behandlingen ibland har revolutionerat prognosen för vissa diagnoser. Exempel på detta är **tyrosinkinashämmare** som erbjuder behandlingsmöjlighet mot tidigare behandlingsresistenta cancerdiagnoser, exempelvis njurcancer. De läkemedelsnamnen slutar på -ib.

Påverkan av immunsystemet med **checkpointhämmare** förbättrar prognosen radikalt för många cancerdiagnoser exempelvis malignt melanom. Nya indikationer och godkännanden, oftast i kombination med cytostatika, kommer hela tiden.

**Bispecifika antikroppar** och **CAR-T-terapi** är godkända för lymfom och hematologiska maligniteter.

## Andra behandlingsområden

Det finns en växande mängd biologiska och icke biologiska, immunmodulerande preparat för behandling av t.ex. reumatiska sjukdomar, inflammatoriska tarmsjukdomar, hudsjukdomar, astma och näspolypos. Förskrivningen bör göras av specialistkompetenta läkare med särskild kunskap inom området, eventuellt via multidisciplinär konferens.

I gruppen biologiska immunmodulerande läkemedel ingår bland annat

TNF-alfahämmare, IgE-hämmare, IL-hämmare, CD20-hämmare, men många andra biologiska immunmodulerande läkemedel lanseras fortlöpande och kan bli aktuella för flera sjukdomar i framtiden.

**JAK-hämmare** är icke biologiska immunmodulerande läkemedel i och med att de är mindre och enklare molekyler som syntetiseras på traditionellt sätt och som ofta kan tillverkas i tablettform. De verkar genom att blockera aktiviteten hos enzymet januskinas som spelar en viktig roll i inflammationsprocessen. JAK-hämmare används för att behandla flera kroniska inflammatoriska sjukdomar.

### Exempel på aktuella läkemedel inom Region Örebro län

| CD20-hämmare                      |  |
|-----------------------------------|--|
| rituximab                         | MabThera<br>Ruxience                     |
| Selektiva immun-suppressiva medel |  |
| abatecept                         | Orencia                                  |
| TNF $\alpha$ -hämmare             |  |
| etanercept                        | Benepali<br>Erelzi                       |
| infliximab                        | Flixabi<br>Remicade<br>Remsima           |
| adalimumab                        | Amgevita<br>Hyrimoz<br>Idacio<br>Imraldi |
| certolizumabpegol                 | Cimzia                                   |
| golimumab                         | Simponi                                  |
| Interleukinhämmare                |  |
| dupilumab (IL-4/IL-13)            | Dupixent                                 |
| tralokinumab (IL-13)              | Adtralza                                 |
| lebrikizumab (IL-13)              | Ebglyss                                  |
| ustekinumab (IL-12/IL-23)         | Stelara<br>Pyzchiva<br>Uzpruvo           |

| Interleukinhämmare             |                     |
|--------------------------------|---------------------|
| tocilizumab (IL-6)             | RoActemra<br>Tyenne |
| sekukinumab (IL-17)            | Cosentyx            |
| ixekizumab (IL-17)             | Taltz               |
| sarilumab (IL-6)               | Kevzara             |
| guselkumab (IL-23)             | Tremfya             |
| risankizumab (IL-23)           | Skyrizi             |
| bimekizumab (IL-17)            | Bimzex              |
| JAK-hämmare                    |                     |
| tofacitinib                    | Xeljanz             |
| baricitinib                    | Olumiant            |
| upadacitinib                   | Rinvoq              |
| filgotinib                     | Jyseleca            |
| Övriga monoklonala antikroppar |                     |
| natalizumab                    | Tysabri             |
| belimumab                      | Benlysta            |
| vedolizumab                    | Entyvio             |
| IgE-hämmare                    |                     |
| omalizumab                     | Xolair              |

## Viktiga medicinska aspekter

### Infektionskänslighet

Patienter under pågående behandling med **TNF-alfahämmare** har minskad förmåga att svara med adekvat CRP-stegring och feber vid infektion.

Initialt ansågs **TNF-alfahämmare** och **CD20-hämmare** ge en ökad infektionsrisk, men i och med ökad erfarenhet har detta omvärderats och risken numera tonats ner.

Med dagens kunskap anses det ändå att behandling med **TNF-alfahämmare** temporärt bör sättas ut vid infektion.

För patienter som behandlas med **rituximab (CD20-hämmare)** och uppvisar allvarligare infektionstecken bör kontakt tas med behandlingsansvarig klinik. Snabbt insättande av antibiotika eller antiviral behandling under pågående utredning enligt ordinarie vårdriktlinjer är viktigt samt noggrann uppföljning och utvärdering av behandlingseffekten.

Antikroppsbasead infektionsdiagnostik (för t.ex. *Borrelia*) kan påverkas både genom uteblivet och försenat antikroppssvar mot nya antigen hos patienter som står på rituximab. Diskutera gärna med infektionsläkare eller klinisk mikrobiolog vid oklara fynd.

För **IL-6 hämmarna tocilizumab (Roactemra) och sarilumab (Kevzara)** påverkas CRP tydligare än för TNF-alfahämmare och rituximab. Detta innebär att en patient kan ha en svår infektionssjukdom, vara afebril och inte reagera med förhöjt CRP.

Vid cancerbehandling kan man tillfälligtvis sätta ut cancerläkemedlet och kontakta ansvarig vårdgivare om patienten inte mår bra.

Patienter som söker med infektionssymtom kan ha stått på ett biologiskt immunmodulerande läkemedel sedan länge och därmed glömma att berätta detta. Tänk på att aktivt fråga om detta vid anamnestagande. Behandla aldrig med antibiotika utan att ha odlat först. Informera patienten om att återinsätta det biologiskt immunmodulerande läkemedlet en vecka efter avslutad antibiotikabehandling.

För **IgE-hämmare** och **IL-4, 5, 13-hämmarna** gäller att patienter med befintliga maskinfektioner ska behandlas innan behandling med aktuella medel påbörjas. Om patienten blir infekterad under behandling och inte svarar på maskmedel ska temporär utsättning av aktuellt biologiskt läkemedel övervägas. För **IL-hämmaren dupilumab (Dupixent)**, har konjunktivit och keratitrelaterade reaktioner rapporterats, framför allt hos patienter med atopisk dermatit. Därför ska tidigare ögonbesvär efterfrågas vid insättning. Patienter

som utvecklar konjunktivit kan behandlas med standardbehandling, men ögonspecialist bör också konsulteras.

Besvär med konjunktiviter förefaller gälla även för de nyare alternativen vid atopisk dermatit, **tralokinumab (Adtralza)** och **lebrikizumab (Ebglyss)**. För Ebglyss finns också en kommentar gällande herpes zoster.

För dupilumab (Dupixent) har även behandlingsframkallad eosinofili rapporterats hos några patienter.

### Graviditet och amning

Gravida kvinnor som behandlas med biologiska immunmodulerande läkemedel ska bedömas av obstetriker. Administrering av biologiska immunmodulerande läkemedel till gravida kvinnor ska endast övervägas om den förväntade fördelen för modern är större än den eventuella risken för fostret.

Generellt sett kan **TNF-alfahämmare** behållas under första och andra trimestern.

Om stark indikation för biologisk behandling med **TNF-alfahämmare** föreligger under hela graviditeten så är certolizumabpegol (Cimzia) och adalimumab bäst studerade. Behandling med abatacept (Orencia), tocilizumab, belimumab (Benlysta), ustekinumab och sekukunumab (Cosentyx) kan fortsätta fram till konstaterad graviditet.

Man bör ta hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan. För de flesta biologiska preparat går amning bra, men detta bör diskuteras med ansvarig läkare.

För barn som har exponerats för biologiska immunmodulerande läkemedel under fosterlivet gäller att man bör undvika levande försvagade vaccin de första 6 levnadsmånaderna. Avdödade vaccin kan ges enligt program [nationell-vagledning-levande-vaccin-immunhammande.pdf \(rikshandboken-bhv.se\)](#)

### Screening

Vid behandling med **TNF-alfahämmare** rubbas balansen mellan immunförsvaret och patogen med en ökad risk för reaktivering av en latent tuberkulosinfektion.

Före insättande av **TNF-alfahämmare** ska TBC samt hepatit B, C och HIV uteslutas genom screening och en sammanvägd riskbedömning för infektioner hos den aktuella patienten göras.

### Vaccination av vuxna patienter

**TNF-alfahämmare** kombineras ofta med andra läkemedel som påverkar immunförsvaret. Patienter ska vaccineras mot pneumokocker och patienter under 26 år bör även vaccineras mot HPV. Patienterna kan vaccineras med icke

levande vacciner utan risk och med sannolikt tillräcklig effekt. Patienter som behandlas med **TNF-alfahämmare** utgör en riskgrupp och ska ha årlig kostnadsfri influensavaccination. Inga särskilda försiktighetsåtgärder krävs vid vaccination mot covid-19.

Behandling med **JAK-hämmare** medför en ökad risk för herpes zoster (bältros) och vaccination mot bältros (Shingrix) kan övervägas innan behandlingsstart. Vid osäkerhet om patienten haft vattkoppor behöver man inte kontrollera varicella-serologi, utan bältrosvaccination kan ges även till icke-immun.

Det föreligger en ökad risk för invasiv meningokocksjukdom vid behandling med **komplementhämmaren ekulizumab** och patienter bör vaccineras mot både meningokocker serogrupp ACWY och B före behandlingsstart.

### Malignitet

Vid konstaterad eller stark misstanke om malignitet, brukar behandlingen med avancerad immunmodulerande behandling avbrytas. Ökad cancerrisk har inte påvisats vid behandling med **TNF-alfahämmare**.

### Allergiska reaktioner

Dessa varierar i grad och svårighet från t.ex. urtikaria, lindriga hudutslag, klåda, erytem och flush till angioödem, anafylaxi, svårare serumsjukebild, vaskulit, fixt hudutslag och cytokine release syndrome.

Vid omedelbara svåra reaktioner bör man undvika läkemedlet. En allergisk reaktion kan uppträda pga utveckling av antikroppar mot de monoklonala antikroppar som patienten får. Man kan byta till en human variant eller till annan grupp om det finns. Utifrån graden av reaktionen, tar man ställning till om patienten ska prova medlet igen (gäller patienter med lindriga och sena reaktioner).

### Kirurgiska ingrepp

Inför kirurgi är det viktigt att ta ställning till patientens läkemedelsbehandling. Vi rekommenderar kontakt mellan kirurg och behandlande läkare för individuell bedömning.

### Tandvård

Patienter som behandlas med immunmodulerande läkemedel räknas inte generellt till de högriskgrupper som behöver antibiotikaproyfax. Vid större ingrepp i käke eller käkkirurgi rekommenderas kontakt mellan tandläkare och behandlande läkare för individuell bedömning. Patienter med immunsuppressiv läkemedelsbehandling har rätt till särskilt tandvårdsbidrag (STB), se kapitel Mun- och tandsjukdomar.

## Biosimilarer

Motsvarigheten till generiska läkemedel när det gäller biologiska läkemedel kallas biosimilarer. En biosimilar ska uppvisa långtgående likheter med originalpreparatet och i princip är den diskrepans mellan originalpreparatet och biosimilaren, som tolereras för godkännande, i nivå med den variabilitet som finns mellan olika batcher av originalprodukten.

Biosimilaritet visas genom direkt jämförande prekliniska och kliniska studier. De prekliniska studierna tittar bland annat på likheter i proteinstrukturen och biologisk in-vitro aktivitet, medan de kliniska studierna ska visa att den nya produkten effektmässigt beter sig på samma sätt som referensprodukten i patientpopulationen. Det behövs inte fullständiga kliniska studier som styrker den nya produktens effekt inom alla indikationsområden. Om man visar likvärdighet i kliniska studier på huvudindikationen finns möjlighet att extrapolera till övriga indikationer.

De kliniska erfarenheterna av switch från originalpreparat till biosimilar visar att det oftast fungerar utan komplikationer. Läkemedelsverket avråder inte från enkel eller multipel switch.

### Utbytbarhet

Läkemedelsverket i Sverige har bestämt att utbyte på apotek av biologiska läkemedel ej får ske automatiskt. Utbytbarheten på apotek är under utredning.