

Aspekter på behandling med TNF-alfahämmare och andra biologiska immunmodulerande läkemedel

Biologiska läkemedel är preparat vars aktiva substans har producerats i eller renats fram ur material av biologiskt ursprung (levande celler eller vävnad). Molekylstrukturen hos biologiska läkemedel är känslig för förändringar i tillverkningsmetoden. Små strukturskillnader kan vara svåra att detektera och därför är en beskrivning av processen och processkontroller en viktig del för att säkerställa produktens kvalitet. Viss variabilitet mellan olika batcher förekommer och är oundviklig.

Immunmodulerande läkemedel är preparat som påverkar immunsystemet.

Numera finns det en växande mängd biologiska, immunmodulerande preparat för behandling av t.ex. reumasjukdomar, inflammatoriska tarmsjukdomar, hudsjukdomar, astma, näspolypos och vissa cancersjukdomar. 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 finns i "pipeline" och kan bli aktuella för flera sjukdomar i framtiden.

Ett antal kriterier skall vara uppfyllda för att behandling med dessa läkemedel skall vara aktuell. Medicinsk indikation ska väga tyngst vid val av läkemedel och verkningsmekanism och behandlande läkare har därför möjlighet att välja det läkemedel som medicinskt har störst sannolikhet att fungera effektivt och säkert för varje individ.

Exempel på aktuella läkemedel inom Region Örebro län

TNF alfahämmare		IL hämmare	
Infliximab	Flixabi Inflectra Remicade Remsima Zessly	Ustekinumab Tocilizumab Sekukinumab Dupilumab Mepolizumab Reslizumab Benralizumab Tezepelumab Ixekizumab Risankizumab Guselkumab Sarilumab	Sterala Roactemra Cosentyx Dupixent Nucale Cinquaero Fasenra Tezspire Taltz Skyrizi Tremfya Kevzara
Adalimumab	Amgevita Hulio Humira Hyrimoz Idacio Imraldi		
Golimumab	Simponi		
Certolizumabpegol	Cimzia		
Etanercept	Benepali Enbrel Erelzi		
CD20-hämmare			
Rituximab		Mabthera Rixathon Ruxience Truxima	
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 antibiotikabehandling under pågående utredning enligt ordinarie vårdriktlinjer är viktigt samt noggrann uppföljning och utvärdering av behandlingseffekten.

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

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 biologiska 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, har konjunktivit 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.

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. Det rekommenderas inte att behandla under sista trimestern eftersom dessa läkemedel då passerar placentan.

Om stark indikation för biologisk behandling med **TNF-alfahämmare** föreligger under hela graviditeten väljs Cimzia (certolizumabpegol).

För de flesta preparat rekommenderas ej amning under pågående behandling. Enstaka undantag förekommer. Man bör ta hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

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

Screening

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

Före insättning 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.

Malignitet

Ökad cancerrisk har inte påvisats vid behandling med **TNF-alfahämmare**.

Hos patienter med hudpsoriasis har ökad risk för aktiniska keratoser, skiv-epitelcancer och basaliom observerats. Dessa patienter kan dock även ha andra riskfaktorer. Vid konstaterad eller stark misstanke om malignitet, skall behandlingen med **TNF-alfahämmare** avbrytas.

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.

Pricktest ger oftast ett negativt resultat, framför allt om det inte finns en IgE-medierad reaktion.

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 hos patienter som behandlas med biologisk immunmodulerande behandling

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 biologiska 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 Munhåla.

Biosimilarer

Motsvarigheten till generiska läkemedel när det gäller biologiska läkemedel kallas biosimilarer. Dessa är dock ej helt identiska med originalpreparat.

Biosimilaritet visas genom direkt jämförande prekliniska och kliniska studier. De prekliniska studierna tittar på likheter i proteinstrukturen och de kliniska studierna ska visa att den nya produkten effektmässigt beter sig på samma sätt som referensprodukten. Däremot 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, förutom i situationer där det finns risk för felaktigt handhavande.

Godkännandeprocédur och säkerhet

Ansökan om godkännande sker på central nivå hos den europeiska myndigheten EMA. Godkännandet gäller då i alla EU-länder.

Utbytbarhet

Läkemedelsverket i Sverige har bestämt att utbyte på apotek av biologiska läkemedel ej får ske automatiskt. Utbytbarheten på apotek kommer dock att utredas.