

---

# Vad behöver primärvårdsläkaren veta om biologiska läkemedel?

KARI EKLUND OCH RITVA PELTOMAA

---

På 2000-talet har behandlingen av reumatiska sjukdomar förändrats väsentligt i och med de biologiska läkemedlen. Biologiska antireumatiska läkemedel har blivit så vanliga att varje primärvårdsläkare sannolikt kommer att träffa patienter som använder dem. Läkemedlen påverkar immunsystemet på ett grundläggande sätt så att dess aktivitet minskar på olika sätt och en alltför kraftig inflammatorisk reaktion dämpas. Avigsidan är att infektionsrisken kan öka. När en patient som använder ett biologiskt läkemedel söker för infektionssymtom på akutmottagningen måste saken tas på allvar. Om en patient som använder ett biologiskt antireumatiskt läkemedel har en infektion med feber bör läkemedlet tillfälligt sättas ut. Man måste också komma ihåg att biologiska läkemedel dämpar den inflammatoriska reaktionen och därför dämpar de också infektionssymtomen. Till exempel CRP-stegringen kan vara anspråkslös i förhållande till infektionens svårighetsgrad.

Behandlingen av reumatiska sjukdomar har förändrats radikalt under de senaste 20 åren. Behandlingsresultaten och därmed prognosen har förbättrats i synnerhet för patienter med reumatoid artrit och ankyloserande spondylit, och allt fler av dem kan leva ett nästan normalt liv. Särskilt två faktorer har medverkat till detta: dels aggressiv användning av traditionella syntetiska reumatologiska läkemedel, dels introduktion av biologiska läkemedel för behandling av reumatiska sjukdomar i början av 2000-talet. Behandlingen av reumatoid artrit har blivit allt mer målinriktad och målet är allt oftare remission, eller låg sjukdomsaktivitet om remission inte kan uppnås (1). Vid behandling av reumatoid artrit sätts medicineringsen in så fort diagnosen har ställts, och mycket ofta börjar man i Finland med en

kombination av tre antireumatiska läkemedel, den s.k. Reko-kombinationen (metotrexat, sulfasalazin och hydroxiklorokin), ofta med ytterligare tillsats av en peroral glukokortikoid i början (2). Om tillräckligt stort behandlings-svar inte uppnås med den traditionella kombinationen av syntetiska läkemedel utökas behandlingen med ett biologiskt läkemedel, vanligen en TNF-hämmare. Enligt nya rekommendationer från den europeiska reumatologiska organisationen EULAR kan det första biologiska läkemedlet vara en TNF-hämmare, men också tocilizumab eller abatacept, och i vissa fall kan rituximab komma i fråga.

## Biologiska antireumatiska läkemedel

Vad är alltså biologiska antireumatiska läkemedel? De biologiska antireumatiska läkemedlen är proteiner som liknar kroppens egna molekyler. De är stora och invecklade makromolekyler som inte kan syntetiseras kemiskt, utan det behövs levande celler för att framställa dem. Eftersom de biologiska läkemedlen är proteiner förstörs de i matspjälkningskanalen, och de ges därför som subkutan injektion eller intravenös infusion. Största delen av de biologiska läkemedlen är antikroppar till sin struktur. Fördelen med antikroppar är att de är mycket specifika. Bland miljoner substanser känner de enbart igen sina målproteiner. I de flesta fall är de syntetiska antireumatiska läkemedlens verk-

### SKRIBENTERNA

**Kari Eklund** är docent i reumatologi och specialist i reumatologi och inre medicin. Han verkar som avdelningsöverläkare och professor vid reumatologiska enheten vid HUCS Inflammationscentrum.

**Ritva Peltomaa, MD** är specialist i reumatologi och verkar som tf avdelningsöverläkare vid reumatologiska polikliniken vid HUCS Inflammationscentrum.

ningsmekanism inte känd i detalj, medan vi vet exakt hur de biologiska läkemedlen fungerar. Det betyder inte att vi känner till alla de följder som till exempel neutralisering av en viss inflammatorisk transmittorsubstans för med sig. Med biologiska antireumatiska läkemedel kan vi inverka på immunsystemets funktion på djupet. Med läkemedlens hjälp kan vi minska antalet substanser som orsakar inflammation eller förhindra deras funktion, eller så kan vi inverka direkt dämpande på immunsystemets centrala celler, T- eller B-lymfocyterna. De allra första biologiska antireumatiska läkemedlen band och neutraliserade tumörnekrosfaktor alfa (TNF-alfa), och därför kallas de TNF-hämmare. De utgör fortfarande den största gruppen biologiska antireumatiska läkemedel. Fem olika TNF-hämmare står till vårt förfogande. Patienten injicerar själv fyra av dem (adalimumab, etanercept, golimumab och certolizumab) och en ges intravenöst (infiximab). Undersökningar visar att alla TNF-hämmare är i stort sett lika effektiva. De skiljer sig mest med avseende på verkningsstiden och därmed på hur ofta de tas. Etanercept har den kortaste halveringstiden och tas en gång i veckan, medan patienten injicerar golimumab med fyra veckors intervall. Förutom TNF-alfa kan vi förhindra inverkan av två andra cytokiner, interleukin (IL)-6 (tocilizumab) och IL-1 beta (anakinra). Interleukin-6 stimulerar kraftigt akutfassväret i levern, och neutralisering av IL-6 med tocilizumab sänker därför starkt CRP-nivån. Neutralisering av interleukin-1-beta har inte visat sig vara lika effektivt som t.ex. TNF-hämmarna, och därför har denna behandlingsprincip använts i mindre utsträckning vid reumatoid artrit. Vid sidan av att neutralisera cytokiner kan vi påverka immunsystemet också på cellnivå. Abatacept hindrar aktiveringen av T-lymfocyter genom att det blockerar den antigenpresenterande cellens s.k. kostimuleringsignal. Rituximab binder sig till ytan av CD20-positiva B-lymfocyter och minskar deras antal.

Biologiska antireumatiska läkemedel används speciellt vid behandling av reumatoid artrit, ankyloserande spondylit och ledpsoriasis. I Finland får ca 15–20 procent av patienterna med reumatoid artrit något biologiskt läkemedel. Det innebär att också primärvårdsläkare allt oftare möter patienter som använder biologiska antireumatiska läkemedel. Dessa läkemedel används också vid behandling av bindvävsjukdomar.

**Tabell I. Biologiska antireumatiska läkemedel.**

TNF-hämmare	
Infiximab	(Remicade®)
Adalimumab	(Humira®)
Etanercept	(Enbrel®)
Golimumab	(Simponi®)
Certolizumab	(Cimzia®)

  

IL-6-antagonist	
Tocilizumab	(RoActmera®)

  

IL-1-antagonist	
Anakinra	(Kineret®)

  

Blockering av T-lymfocyternas aktivering	
Abatacept	(Orencia®)

  

Blockering eller deplektion av B-lymfocyter	
Belimumab	(Benlysta®)
Rituximab	(MabThera®)

Belimumab är en monoklonal antikropp som hindrar aktiveringen av B-lymfocyter. Medlet har visats ha effekt vid behandling av systemisk lupus erythematosus (SLE) (4). Sjukdomens allvarligaste manifestationer (progredierande njursjukdom eller SLE i centrala nervsystemet) har än så länge lämnats utanför behandlingen, eftersom forskningsevidens för effekt vid dessa indikationer saknas (4). Också vissa vaskuliter kan behandlas med biologiska läkemedel. Rituximab är godkänt för behandling av ANCA-positiva vaskuliter (granulomatös polyangit och mikroskopisk polyangit). I tabell I ingår de biologiska läkemedel som för närvarande används och målen för deras effekt.

### Eventuella nackdelar med användningen av biologiska läkemedel

Biologiska läkemedel dämpar effektivt immunsystemets aktivitet och på så sätt också de reumatiska sjukdomarnas aktivitet. Avigsidan är att infektionsrisken kan öka när immunsystemet är mindre aktivt. Behandlingen av reumatiska sjukdomar är i viss mån en balansgång mellan minskade symtom och ökad infektionsrisk orsakad av att immun-

---

systemet dämpas. I det följande presenteras vissa eventuella nackdelar med biologiska läkemedel. Också mera sällsynta biverkningar kan förekomma.

### *Infektionsrisk*

Infektionsrisken vid användning av biologiska läkemedel har nyligen förtjänstfullt behandlats i en finländsk översiktsartikel (5). Tuberkulosrisken är ökad hos patienter som använder TNF-hämmare. Vanligen är det fråga om aktivering av en gammal infektion. TNF-hämmarna minskar kroppens förmåga att bilda granulomvävnad och därför kan tbc-bakterier som länge har varit latenta frigöras och orsaka infektion. Eftersom kroppen av samma orsak inte kan begränsa infektionen till lungorna ser man vid behandling med TNF-hämmare atypiska tuberkulösa infektioner, så som lymfkörteltuberkulos och miliär tuberkulos. TNF-hämmarna minskar också makrofagernas förmåga att döda intracellulära bakterier, vilket gör att risken för intracellulära infektioner så som listerios är något ökad. Infektionsrisken hos patienter som får rituximab eller abatacept verkar vara något lägre än hos de som får TNF-hämmare (5).

### *Neurologiska problem*

MS-liknande symtom och fynd har beskrivits i samband med TNF-hämmare. Om sådana symtom förekommer bör patienten remitteras till reumatolog eller helst direkt till neurolog, eftersom symptomen måste utredas noga och man oftast blir tvungen att avbryta behandlingen med TNF-hämmare. Aktivering av JC-virus som döljer sig i centrala nervsystemet har beskrivits hos patienter som står på rituximab, vilket kan leda till progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Detta är mycket sällsynt men komplikationen är allvarlig, eftersom det inte finns någon bra behandling för PML och dödligheten är upp till 20–50 procent (6). I de fall som har beskrivits är den bakomliggande sjukdomen oftast SLE eller någon annan bindvävssjukdom och patienterna har haft kraftig immunsuppressiv behandling.

### *Risken för maligna sjukdomar*

Ökad risk för maligniteter har varit ett orosmoln så länge som biologiska läkemedel har varit i användning. Biologiska läkemedel orsakar inte i sig malign celltransformation, men farhågan är att immunsystemet inte kan förstöra maligna celler som uppkommer på

något annat sätt. De första kliniska undersökningarna antydde att lymfomrisken kunde vara ökad hos patienter som använder TNF-hämmare. Andra stora registerstudier har inte kunnat bestyrka detta (7). Bedömningen av lymfomrisken försvåras av att långvarig aktiv reumatoid artrit i sig ökar denna risk. Vad beträffar hudcancer verkar speciellt risken för icke-melanotiska hudtumörer vara i någon mån förhöjd (7). För närvarande verkar risken för solida tumörer som karcinom inte vara ökad. Tidigare ansågs en genomgången malign sjukdom vara kontraindikation för biologiska läkemedel, men nu för tiden kan behandling sättas in till exempel efter fem år och efter samråd med patienten. Rituximab kan också användas för patienter som tidigare har behandlats för lymfom.

### **En patient med biologisk medicinering på akutmottagningen**

Alla biologiska läkemedel dämpar immunsystemets funktion. Därför bör infektionssymtom hos en patient som får biologiska läkemedel alltid tas på allvar. Det är också viktigt att minnas att infektionerna kan vara atypiska hos dessa patienter. Hos patienter som använder TNF-hämmare är förmågan att bilda granulovävnad nedsatt och därmed också t.ex. förmågan att begränsa tuberkulos. Därför kan vi se atypiska tuberkulosinfektioner som körteltuberkulos, benmärgstuberkulos och spridda infektioner (5). Om en allvarlig infektion har konstaterats bör den biologiska läkemedelsbehandlingen tillfälligt avbrytas. Det är förstuds inte alltid möjligt eftersom injektionsintervallet kan vara upp till fyra veckor. De biologiska läkemedlen inte bara predisponerar för infektioner utan de dämpar också immunsystemets svar på infektionen, vilket innebär att infektionsparametrar som CRP och sänkingsreaktionen inte alltid stiger så mycket som de annars skulle göra. Särskilt läkemedel som minskar nivån av IL-6, exempelvis tocilizumab, minskar också kraftigt nivån av CRP och sänkingsreaktionen. CRP kan således vara helt normal t.ex. i de första stadierna av sepsis.

### **En patient med biologisk antireumatisk medicinering på mottagningen**

Allt oftare kommer patienter som använder biologiska antireumatiska läkemedel på kontroll till sin husläkare. Kontrollerna på reumatologiska polikliniken kan inskränka sig

---

till en gång om året, om allt har gått bra. Vad bör man alltså beakta? Hur patienten mår i allmänhet är naturligtvis viktigt. Är det något speciellt, har patienten mått bra? Det är bra att i synnerhet fråga om det har förekommit neurologiska symtom som domningar i benen eller liknande. Eventuella infektionssymtom bör också efterfrågas. Natlig svettning, avmagring och temperaturstegring kan vara tecken på infektion, t.ex. tuberkulos, men också lymfom kan ge sådana symtom. Lungorna bör auskulteras eftersom t.ex. reumatoid artrit kan vara förknippad med interstitiell lungsjukdom. Lymfkörtlarna palperas eftersom tuberkulos kan förekomma begränsad till dem. Vid den kliniska undersökningen är det bra att också inspektera huden, särskilt på ryggen medan lungorna auskulteras eftersom det är svårt för patienterna att själva göra det. Man kontrollerar också att patienten mår bra med avseende på den reumatiska sjukdomen. Den är inte alltid i remission ens hos dem som använder biologiska läkemedel. Det är inte motiverat att fortsätta med den dyra medicineringsen om den inte är till nytta, och sådana patienter bör remitteras till reumatolog för bedömning av läkemedelsbehandlingen. Om patientens reumatiska sjukdom har aktiverats under den biologiska läkemedelsbehandlingen måste man överväga om orsaken kan vara en infektion eller om läkemedlet har mist sin effekt. Säkerhetsproverna för medicineringsen kontrolleras med tre månaders intervall hos dem som använder biologiska läkemedel, vid behov oftare. Om patienten har en bakteriell infektion som kräver antibiotikabehandling eller en infektion med hög feber (över 38 °C) bör det biologiska läkemedlet sättas ut så länge infektionen pågår. Onödiga läkemedelsuppehåll bör dock undvikas, eftersom det finns risk för att patienten immuniseras mot det biologiska läkemedlet och effekten då går förlorad.

## Särskilda situationer

### *Vaccinationer*

Innan ett biologiskt läkemedel sätts in bör man vanligen säkerställa att vaccinationskyddet är fullgott. Också efter insatt behandling rekommenderas t.ex. årlig influensavaccination. Levande vacciner får inte ges under den biologiska läkemedelsbehandlingen p.g.a. den infektionsrisk som vaccinet orsakar. Vissa länder kräver vaccination mot gula febern vid inresa. Då är ett alternativ att sätta ut det biologiska läkemedlet före och efter vaccinationen. Om resan bara går till turistmål

där smittrisen är liten kan det räcka med ett stämpelförsett intyg för immigrationsmyndigheterna på engelska om varför vaccination inte har getts. Detta förfarande kan dock medföra vissa risker och de bör bedömas noggrant. Skyddet mot mässling (antingen genomgången sjukdom eller MPR-vaccination) bör också säkerställas innan det biologiska läkemedlet sätts in.

### *Operationer*

Det finns fortfarande rätt lite forskningsevidens om hur biologiska läkemedel inverkar på risken för postoperativa infektioner. Tidigare gjordes långa uppehåll i medicineringsen, men för närvarande är det rekommenderade uppehållet relativt kort. Om patienten inte tidigare har haft operationskomplikationer som sårinfektioner eller liknande rekommenderas en veckas uppehåll före och efter operationen, och att såret har vuxit ihop efter operationen och det inte finns tecken på sårinfektion.

### *Graviditet*

Enligt nuvarande rekommendationer bör patienterna inte bli gravida under behandling med biologiska antireumatiska läkemedel. Säkerhetstiden är sex månader med antikroppar och två veckor med etanercept. Det finns lite evidens för att de biologiska läkemedlen skulle vara farliga under graviditet, och det är till exempel inte ovanligt att biologisk behandling fortsätter under hela graviditeten vid Crohns sjukdom. Det är tänkbart att rekommendationen ändras i framtiden, men för närvarande rekommenderas alltså uppehåll med det biologiska läkemedlet.

---

## Sammanfattning

Allt fler patienter med reumatiska sjukdomar får nu för tiden biologiska läkemedel och det är troligt att varje läkare träffar patienter som använder läkemedlen. Trots att de flesta av dem som använder läkemedlen mår bra rekommenderas en viss vigilans med avseende på infektioner och andra eventuella komplikationer.

**Kari Eklund**  
kari.eklund@hus.fi

**Ritva Peltomaa**  
ritva.peltomaa@hus.fi

*Bindningar:*

*Kari Eklund:*

*Kongresser: MSD, UCB och Pfizer*

*Medicinsk sakkunnig för Roche, Pfizer och MSD*

*Forskningsunderstöd: Pfizer*

*Ritva Peltomaa:*

*Kongresser: Actelion, Roche, BMS och GSK*

*Medicinsk sakkunnig för UCB, Roche och BMS*

## Referenser

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW ym. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631–637.
2. Möttönen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M ym. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. *FIN-RACo trial group. Lancet* 1999;353:1568–73.
3. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, Emery P, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Nam J, Ramiro S, Winthrop K, de Wit M, Aletaha D, Betteridge N, Bijlsma JW, Boers M, Buttgerit F, Combe B, Cutolo M, Damjanov N, Hazes JM, Kouloumas M, Kvien TK, Mariette X, Pavelka K, van Riel PL, Rubbert-Roth A, Scholte-Voshaar M, Scott DL, Sokka-Isler T, Wong JB, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar;73:492–509.
4. Merrill JT1, Buyon JP2, Utset T3. A 2014 update on the management of patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44:e1-2. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.09.013. Epub 2014 Sep 30. Repo H, Salonen JH och Leirisalo-Repo M. *Finlands Läkartidning* 8/2009 årg 64, 697–705.
6. Brew BJ1, Davies NW, Cinque P, Clifford DB, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other forms of JC virus disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:667–679. doi: 10.1038/nrne.rol.2010.164.
7. Ramiro S1, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, van der Heijde D, Winthrop K, Landewé R. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:529–535. doi: 10.1136/annrheum-dis-2013-204575. Epub 2014 Jan 8.

---

## Summary

### **What the GP should know about biological drugs**

*Treatment of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis has changed dramatically over the last 20 years, allowing many patients to live a nearly normal life. In Finland, a combination of several synthetic antirheumatic drugs is common. If treatment with such synthetic drugs fails, therapy with biological antirheumatic drugs is started. Biological drugs are complex molecules made by living cells. They reduce the effect of proinflammatory cytokines such as TNF-alpha, IL-6, or IL-1beta. They can also target certain B lymphocytes or can inhibit the activation of T-cells. Their most common adverse effect is an increased risk of infection.*