

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

Biologisk behandling: Need to know!

Af Ulrik Tarp*

En række lægemidler er blevet udviklet målrettet mod flere cytokiner og immunsystemets celler, der har betydning for sygdomsprocesser. Denne type nye præparater kaldes biologiske lægemidler.

Indikationsområder og anvendelse

De biologiske lægemidler har siden introduktion af TNF- α -hæmmere for 10 år siden på afgørende vis ændret behandlingen og behandlingsmålene for en række sygdomme. Biologiske lægemidler er registreret til anvendelse ved flere typer sygdomme, herunder reumatoid artrit, ankyloserende spondylartrit, psoriasisartrit, juvenil artrit, psoriasis og inflammatoriske tarmsygdomme.

Omkring halvdelen af de anvendte biologiske lægemidler i Danmark bruges inden for det reumatologiske område og heraf ca. halvdelen til behandling af reumatoid artrit. Der er aktuelt godt 6.500 danske patienter med reumatologisk sygdom i biologisk behandling. Antallet af patienter i behandling siden introduktionen i 1999 har været stærkt stigende (Figur 1).

* Reumatologisk afdeling, Århus Universitetshospital, Århus Sygehus

Effekt

Biologiske lægemidler tolereres generelt godt med relativt begrænsede bivirkninger. Lægemidlerne har god symptomlindrende og sygdomsmodificerende virkning. Således opnår ca. 2/3 af patienterne med reumatoid artrit tilfredsstillende sygdomskontrol med samtidig begrænsning af den varige ledskede bedømt ved radiologisk progression. Der foreligger nationale rekommendationer vedrørende behandlingsstart samt klinisk, biokemisk og radiologisk monitorering. Behandlingen er ofte langvarig (år).

Lægemidlerne administreres intravenøst hver 4.-8. uge (abatcept, tocilizumab, infliximab), hver 6.-12. måned (rituximab) eller subkutant hver, hver anden eller hver 4. uge (etanercept, adalimumab, certolizumab, golimumab).

Bivirkninger

Bakterielle infektioner

En øget risiko for infektioner er vist i flere kohortestudier. Der er således en 1-3 gange øget risiko for alvorlige infektioner blandt patienter med reumatoid artrit behandlet med methotrexat og TNF- α -hæmmere. Behandling med biologisk lægemiddel bør pauseres i tilfælde af infektion. Behandlingen kan genoptages, når infektionen er suffi-

cient færdigbehandlet, og patienten er uden sygdomstegn.

Tuberkulose

Der er øget risiko for reaktivering af latent tuberkulose blandt patienter behandlet med TNF- α -hæmmere.

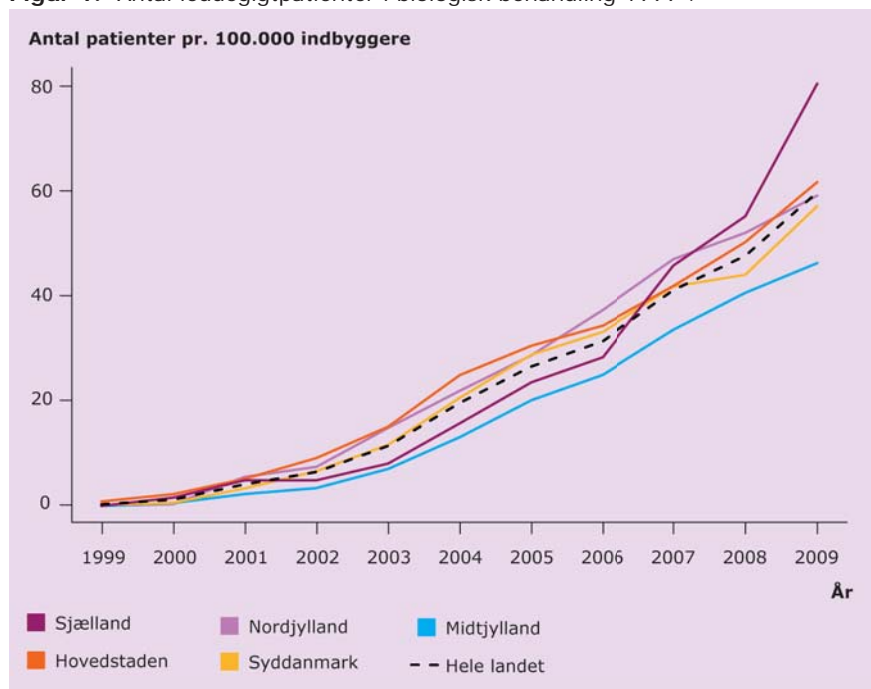
Screening forud for behandling med biologisk lægemiddel og antituberkuløs behandling ved tegn på latent tuberkulose har begrænset forekomsten. Tuberkulosescreening bør omfatte anamnese, herunder mulig eksposition, ophold i højendemiske tuberkuloseområder og klinisk mistanke om tuberkulose. Der bør udføres røntgenundersøgelse af thorax samt *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA)-test (er der ikke adgang hertil, anvendes Mantoux-hudtest).

Kronisk hepatitis B og C

Reaktivering af kronisk hepatitis B er set under behandling med TNF- α -hæmmere med meget varierende klinisk forløb, eventuelt akut fulminant leversvigt. Patienter bør undersøges for kronisk hepatitis B og C forud for behandling med biologisk lægemiddel og eventuelt behandles med antivirale midler.

Hjerteinsufficiens

Infliximab har i høje doser medført

Figur 1. Antal leddegigtpatienter i biologisk behandling 1999-.

Kilde: Danbio Årsrapport 2009

øget dødelighed blandt patienter med kronisk hjerteinsufficiens (NYHA-klasse III og IV) med ventrikel ejektionsfraktion (EF) mindre end 0,35. Der er ikke påvist øget dødelighed ved TNF- α -hæmmerbehandling (infiximab, adalimumab) blandt patienter med reumatoid artrit og Crohns sygdom.

Neoplasmer

Registerundersøgelser har ikke demonstreret øget mortalitet blandt mere end 12.000 patienter med reumatoid artrit behandlet med TNF- α -hæmmere sammenlignet med patienter behandlet med syntetiske antireumatika.

Risikoen for udvikling af malign sygdom har i metaanalyser af patienter i kliniske studier (korttidsstudier) indikeret mulighed for øget risiko for neoplasme inden for måneder efter initiering af behandling. Observatoriske studier har dog ikke kunnet replikere denne korttidsrisikooøgning, og undersøgelser med 6 års opfølgning blandt patienter i TNF- α -behandling har ikke kunnet påvise øget cancerisiko. Hos patienter med tidligere malign sygdom bør der udvises forsigtighed ved TNF- α -hæmmerbehandling. Der anbefales 5 års recidivfrihed før

initiering. Data fra det engelske biologiske register demonstrerede ikke øget risiko for recidiv af den maligne sygdom blandt 177 patienter, der blev behandlet med TNF- α -hæmmer. Det må dog understreges, at det ikke er risikofrit at behandle alle reumatoid artrit patienter med tidligere malignitet med TNF- α -hæmmere.

Vaccination

Der anbefales årlig vaccination mod

influenza, idet TNF- α -hæmmerbehandlede patienter har en øget risiko for komplicerende bakteriel infektion. Behandling med TNF- α -hæmmere og andre biologiske lægemidler synes ikke at influere på immunresponset. Hos patienter med lungesygdom bør vaccination med 23-valent pneumokovaccine overvejes.

Operative indgreb

Ved elektive operative indgreb bør der pauseres med de biologiske lægemidler på grund af risikoen for infektion. Infektionsrisikoen har dog varieret, hvorfor konsensusbaserede anbefalinger ikke er mulige. En pragmatisk løsning er at pausere behandling med biologisk lægemiddel 4-5 halveringstider præoperativt svarende til præoperativ pause for etanercept og adalimumab på 1-2 uger, infiximab på 2-8 uger, certolizumab på 2-4 uger, golimumab 1-2 måneder, tocilizumab 4-8 uger og abatacept 2-8 uger. Behandlingen kan genoptages efter veloverstået operation, når eventuelle sting er fjernet, og der er ikke tegn på mangelfuld sårheling eller infektion.

Graviditet

Begrænsede data er tilgængelige på dette område. Hverken dyreundersøgelser eller prospektive humane un-

Tabel 1. Biologiske lægemidler.

TNF- α -hæmmere

Adalimumab	Humaniseret monoklonalt antistof mod TNF- α
Certolizumab	Fab-fragment af humaniseret TNF- α -inhibitor monoklonalt antistof
Etanercept	Humaniseret solubelt rekombinant TNF- α -fusionsprotein
Golimumab	Humaniseret monoklonalt antistof mod TNF- α
Infiximab	Kimært mus-human monoklonalt antistof mod TNF- α

Anden virkningsmekanisme

Abatacept	Ekstracellulær CTLA4-domæne fusionsprotein, der selektivt inhiberer T-celle-co-stimulation
Anakinra	Human rekombinant interleukin-1-receptor-antagonist
Rituximab	Kimært monoklonalt anti-CD20-antistof, der depleterer B-celler
Tocilizumab	Humaniseret monoklonalt anti-interleukin-6-receptor-antistof

dersøgelser har demonstreret toksicitet ved eksponering for TNF- α -hæmmere under graviditeten.

Internationalt rekommanderes, at TNF- α -hæmmerne (adalimumab, etanercept, infliximab) kan anvendes indtil udebleven menstruation eller positiv graviditetstest. Med baggrund i den begrænsede viden understreges det dog, at behandlingen skal ophøre, så snart graviditeten er konstateret. Behandling med abatacept og rituximab anbefales ophørt hhv. 10 uger og 12 mdr. før graviditet.

Konklusion

Biologiske lægemidler, hvoraf TNF- α -hæmmerne er de mest anvendte, har været banebrydende i behandlingen

af flere lidelser, herunder reumatoid artrit. Lægemidlerne er gennemgående veltolererede med begrænsede bivirkninger. Vigtigst er en let øget risiko for alvorlige infektioner samt reaktivering af latent tuberkulose og kronisk hepatitis B. Relevant screening for disse lidelser bør foretages forud for behandlingsinitiering. I tilfælde af infektion under biologisk behandling bør behandlingen pauseres og først genoptages, når infektionen er velbehandlet. Der anbefales pause i forbindelse med større elektive operative indgreb.

Patientvejledninger vedr. de anvendte biologiske lægemidler inden for reumatologien kan hentes på DANBIO-

Dansk Reumatologisk Databases hjemmeside (www.danbio-online.dk/vejledning/patientinformation).

Referencer

Læs artiklen med referencer på www.irf.dk

Der er fortsat liv i IRF, selvom institutchefen siger farvel

Af Steffen Thirstrup

Som mange sikkert allerede har erfaret, stopper jeg som chef for IRF 1. juni 2011. Jeg flytter til en stilling som chef for Lægemiddelstyrelsens afdeling for lægemiddelgodkendelse.

Samtidig har mange rygter om IRF's fremtid svirret i luften. Blandt andre har Lægeforeningen og Danske Regioner udtrykt ønske om, at »samle kræfterne« i et nationalt evalueringsinstitut. Nogle kunne se min afgang som en reaktion på disse tanker. Jeg synes imidlertid, det er vigtigt at understrege, at jeg ikke flygter fra IRF, men har valgt at sige ja til de mange udfordringer, som ligger i min nye stilling. Så der er mere tale om et tilvalg end et fravalg fra min side. IRF's oprettelse, tilknytning til Lægemiddelstyrelsen og ikke mindst fremtid er ene og alene en politisk beslutning. Og jeg er ikke bekendt med, at der aktuelt er planer om at nedlægge IRF. Så her er det »business as usual«, og stillingen som institutchef forventes genop-

slået på den anden side af sommerferien.

Jeg vil gerne benytte denne lejlighed til at sige en stor tak til alle IRF's faste og meget engagerede medarbejdere samt alle andre, som har bidraget til IRF's mangeartede aktiviteter. Her tænker jeg fx på alle vores undervisere og medlemmer af diverse arbejds- og styregrupper. Uden jer ville IRF ikke være den velansete og troværdige institution, som IRF er blevet gennem de sidste 12 år. Det er derfor også med en vis ro i sindet, jeg overlader den daglige ledelse til en midlertidig chef, som ene og alene skal varetage den daglige ledelse og administration. IRF's faglige medarbejdere og Institutets netværk kan og vil fortsat stå for at levere producentuafhængig lægemiddelinformation og være en central samarbejdspartner for de regionale lægemiddelkonsulenter.

Jeg siger tak for samarbejdet, det har været en stor fornøjelse.



IRF's præparat- og studieanmeldelser på hjemmesiden www.irf.dk

Hver gang, der kommer et nyt præparat på markedet, laver IRF en præparatanmeldelse med fokus på effekt, bivirkninger og pris. Ligeledes vurderes nye studier, der formodes at kunne få indflydelse på lægens ordinationspraksis. Tilmeld dig vores gratis nyhedsmail på hjemmesiden www.irf.dk eller send en mail til irf@dkma.dk.

De nyeste anmeldelser er:

P-piller og venøs tromboemboli
Levonorgestrel er 1. valg, medmindre helt specielle forhold gør sig gældende.
1. juni 2011

Antihypertensiva og risiko for cancer
1. valgs-antihypertensiva kan bruges uden risiko for cancer.
31. maj 2011

Trobalt (retigabin)
Bivirkninger og pris mindre gunstige end øvrige antiepileptika.
27. maj 2011

Ca-tilskud med og uden D-vitamin og risiko for kardiovaskulære tilfælde
Re-analyse af Women's Health Initiative og meta-analyse.
17. maj 2011

Læs mere på www.irf.dk

Graviditet og antidepressiva

Af Marianne Møller, Helle Holst og Steffen Thirstrup, IRF

Gennem det seneste par måneder har der igen været fokus på sjældne alvorlige bivirkninger hos spædbørn som følge af moderens brug af antidepressiva.

Svær depression under graviditet er en kompliceret tilstand. Den unuanerede medieomtale, hvor der mangler fokus på antal hændelser hos behandlede i forhold til hændelser hos ubehandlede, kan være medvirkende til øget risiko for underbehandling af svært depressive gravide kvinder. Medicinering af den gravide bør ideelt ske i samråd med en specialkyndig. Endvidere bør valg af antidepressiva foretages i samråd med den gravide, da der aktuelt ikke er nogle præparater, der er helt uden bivirkninger.

IRF har gennemgået den tilgængelige evidens for de forskellige antidepressiva under graviditet og anbefaler fortsat SSRI'erne sertralin og citalopram eller det tricykliske antidepressivum nortriptylin, såfremt non-farmakologisk behandling ikke er tilstrækkeligt.

Seponering af behandlingen bør, hvis behandling fortsat er velindiceret, ikke være et alternativ. Hos hovedparten af mødre, der stopper SSRI-behandling af frygt for at skade barnet, ses både psykiske og fysiske symptomer, og der er øget risiko for tilbagefald af depression ved seponering sammenlignet med fortsat behandling (hazard ratio på 5).

Herudover er ubehandlet depression hos moderen i sig selv associeret med en række risikofaktorer for det ufødte, såvel som det nyfødte, barn.

IRF har netop lavet en ny litteraturgennemgang med fokus på denne risiko ved seponering af antidepressiva hos svært depressive gravide for at understrege, at seponering ikke er et alternativ. Denne gennemgang kan findes på www.irf.dk.

IRF's grundige gennemgang af risikoen ved – og rekommendationen af – antidepressiva under graviditet, kan fortsat læses på www.irf.dk (Ændrede retningslinjer/Antidepressiv medicin og graviditet). Dine patienter kan desuden læse mere om dette emne på www.medicinmedfornuft.dk

Referencer

Læs artiklen med referencer på www.irf.dk

