

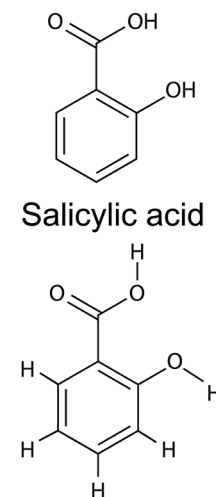
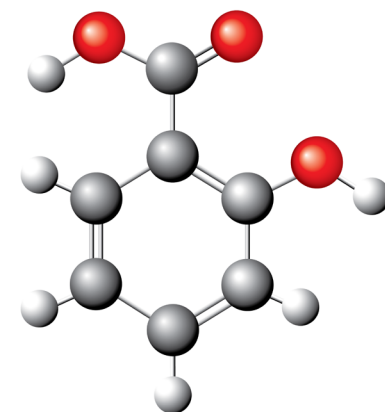
# Biologiska och immunmodulerande läkemedel: Allmänbildning för allmänläkare

Läkemedelskommittén Halland

Maj 2023

# Kemiska läkemedel

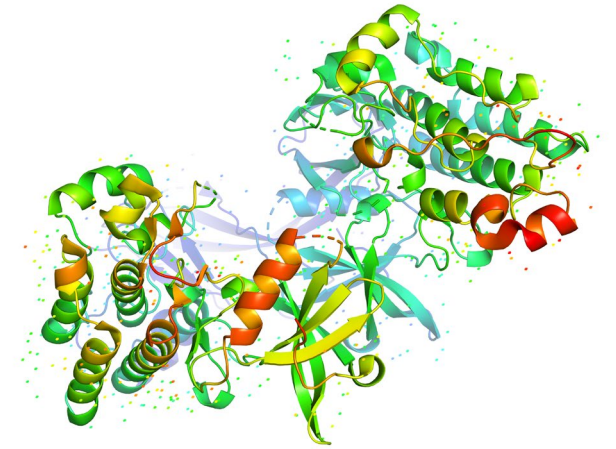
- Framställs syntetiskt
- Alltid samma struktur, oavsett batch eller tillverkare





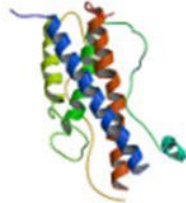
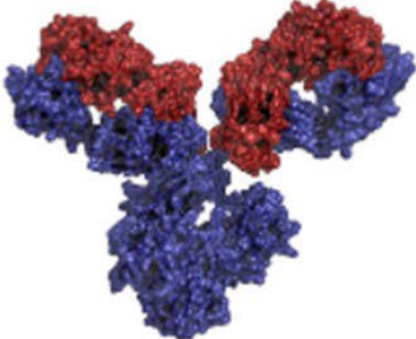
- Samma aktiva substans tillverkad av olika företag: generika
- Ofta automatiskt utbyte på apotek

# Biologiska läkemedel

- Proteiner – liknar kroppens egna molekyler
- Aktiv substans produceras av levande celler eller extraheras ur vävnad
- Spjälkas i GI-kanalen – parenteral beredning
  
- Känsliga för förändringar i tillverkningsmetod – ibland större skillnad mellan batcher från samma företag, än mellan batcher från olika företag
- Samma aktiva substans tillverkad av olika företag: biosimilarer
- Ej utbyte mellan biosimilarer på apotek – men detta kan komma att förändras



# Kemiska läkemedel - Biologiska läkemedel

Kemiska läkemedel	Biologiska läkemedel		
 <p data-bbox="461 825 687 915">Acetylsalicylsyra ~ 180 Dalton</p>	 <p data-bbox="817 825 1016 915">Insulin ~ 5,700 Dalton</p>	 <p data-bbox="1156 825 1368 968">Tillväxthormon 191 aminosyror ~ 22,000 Dalton</p>	 <p data-bbox="1572 825 1987 968">Monoklonala antikroppar (mAb) ~ 1,300 aminosyror ~ 150,000 Dalton</p>
Generika	Biologiskt läkemedel (litet)		Biologiskt läkemedel (stort)
Samma struktur	Mycket likartad struktur		

1. Prugnaud JL. Br J Clin Pharmacol. 2007;619-620.

# Miljöaspekter: Kemiska och biologiska läkemedel



## Kemiska läkemedel:

- Många substanser kan påverka natur, djurliv och människa
  - Utsläpp vid tillverkning
  - Felaktig hantering av överblivet läkemedel
  - Utsöndring via urin och avföring: reningsverken kan inte rena allt

## Biologiska läkemedel:

- Spjälkas i GI-kanalen – som regel ej utsöndring av aktiv substans/metabolit
- Kan som regel renas bort i reningsverk

# Biologiska läkemedel - EJ immunmodulerande

- Lågmolekylärt heparin (Innohep, Fragmin)
- GLP-1-analoger (liraglutid, semaglutid, dulaglutid)
- Insulin
  - (Ex. Insulin aspart Sanofi biosimilar till NovoRapid, Insulin lispro Sanofi biosimilar till Humalog)
- Antidoter till NOAK (Praxbind och Ondexxya)
- PCSK9-hämmare (Repatha, Praluent)
- CGRP1-analoger (ny typ av migränbehandling)
  
- Creon – pankreaspulver utvunnet ur svinpankreas

# Kemiska immunmodulerande läkemedel



- Kortison
- NSAID/COX-hämmare
- Cytostatika och cytotoxiska läkemedel
  - Cancer: doxorubicin, docetaxel, cisplatin
  - Transplantation: takrolimus, ciklosporin, mykofenolsyra (CellCept), azatioprin
  - Inflammatorisk/autoimmun sjukdom: **metotrexat**, sulfasalzin, ciklosporin, azatioprin

## **OBS!** Interaktion **metotrexat** och **penicilliner!**

- Rådgör med behandlingsansvarig klinik eller akutmottagning: Uppehåll metotrexat? Annat antibiotikum?
- Infektionen i sig kan vara skäl för behandlingsuppehåll
- Tänk på interaktionen även vid icke-febril behandlingsindikation: erytema migrans, katt-/hundbett, UVI

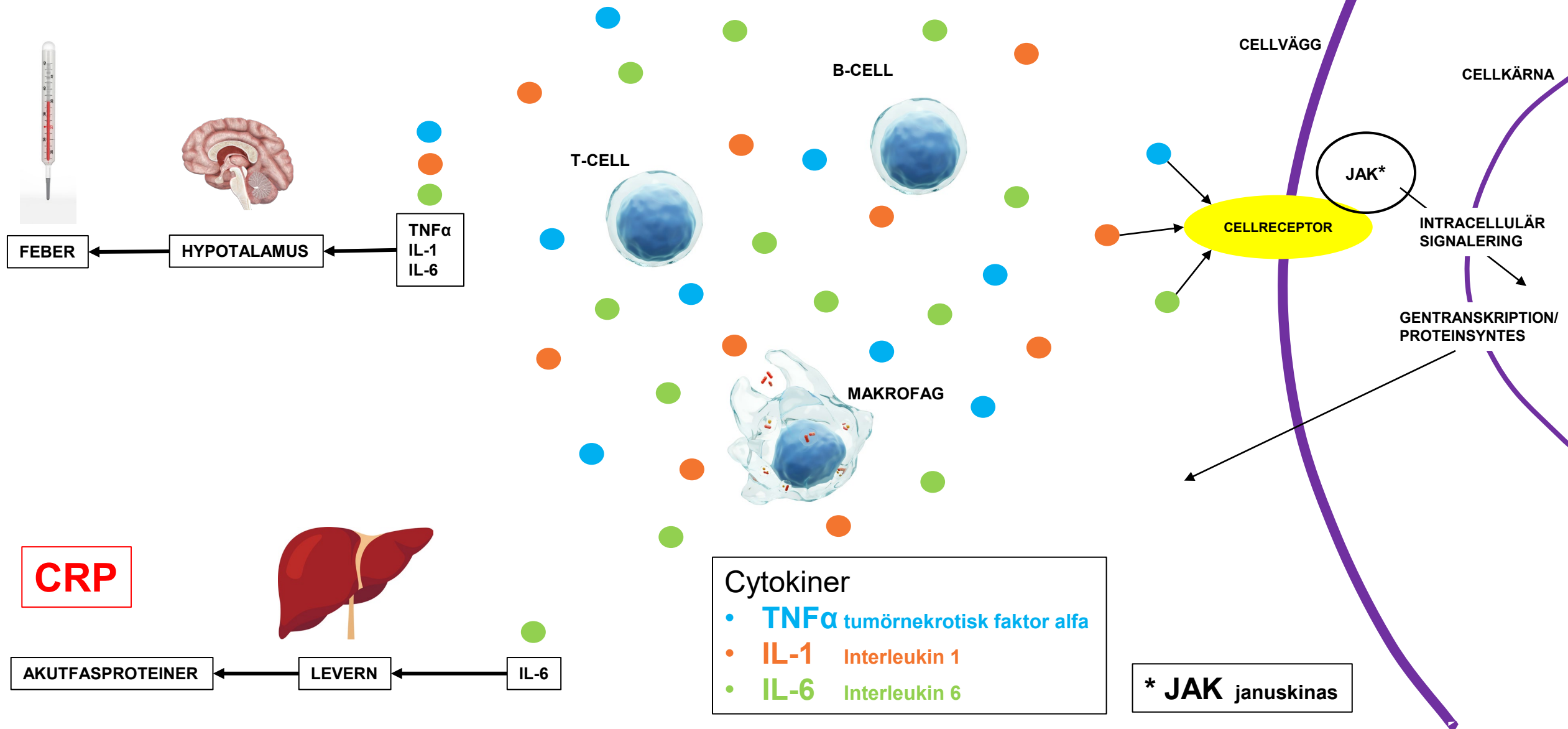
# **Biologiska immunmodulerande läkemedel**





# **Biologiska immunsupprimerande läkemedel**

# Immunförsvaret: kort repetition (utvalda delar och gravt förenklat...)



# Immunförsvaret: kort repetition (utvalda delar och gravt förenklat...)

- **T-cell** T-hjälparceller, cytotoxiska-T-celler, minnes-T-celler m. fl.
- **B-cell** → plasmacell, bildar antikroppar
- **Makrofag**. "Städare". En av de främsta producenterna av cytokinerna  $\text{TNF}\alpha$ , IL-1 och IL-6
- **Cytokin**. Signalsubstans i inflammationskaskaden. Produceras av flertalet celler i immunförsvaret. Binder till receptorer på cellytan av immunförsvarets celler och på vävnadscellers yta.
  - Tumörnekrotisk faktor alfa ( **$\text{TNF}\alpha$** )
  - Interleukin (**IL-1, IL-6**)
- **Intracellulära enzymer** delaktiga i att förmedla signaler från cytokiner vidare inne i cellen
  - Januskinasfamiljen (**JAK**)

# Immunförsvaret: kort repetition (utvalda delar och gravt förenklat...)

- **TNF $\alpha$**  central i att starta signalkaskad av cytokiner, hormoner och cellrespons, till skydd mot hot som mikroorganismer, toxiner, skada, tumörceller
- **IL-6** → lever: syntes av akutfasproteiner **CRP**, direkt påverkan på B- och T-celler
- **IL-1 + IL-6 + TNF $\alpha$**  → hypotalamus → **FEBER**
- **JAK1** intracellulär inflammatorisk cytokinsignalering, **JAK3** immunövervakning och lymfocytfunktion

# Exempel på läkemedelsgrupper och indikationer

- TNF $\alpha$ -hämmare
    - RA, juvenil idiopatisk artrit, ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, psoriasis, hidradenitis suppurativa, ulcerös kolit, Crohns, uveit
  - IL-hämmare
    - RA, juvenil idiopatisk artrit, giktartrit, psoriasis, astma, ulcerös kolit, covid-19
  - Olika B-cellshämmare
    - RA, SLE, Wegeners, pemfigus vulgaris, MS, lymfom, myelom
  - Olika T-cellshämmare
    - RA, psoriasisartrit, (T-cellslymfom)
  - JAK-hämmare - EJ biologiskt läkemedel
    - RA, juvenil idiopatisk artrit, ankyloserande spondylit, psoriasisartrit, atopisk dermatit, alopecia areata, ulcerös kolit
- Reumatologi
  - Dermatologi
  - Lungmedicin
  - Gastroenterologi
  - Oftalmologi
  - Hematologi
  - Neurologi
  - Infektionsmedicin

# Biologiska och immunsupprimerande läkemedel

Exempel på läkemedel ur respektive grupp

- TNF $\alpha$ -hämmare
  - Biosimilarer finns
  - infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel)
- IL-hämmare
  - RoActemra, Stelara, Cosentyx, Nucala, Fasenra, Dupixent
- Olika B-cellshämmare
  - Rituximab (Mabthera), Ocrevus, Benlysta
- Olika T-cellshämmare
  - Orencia, Entyvio
- JAK-hämmare – EJ biologiskt läkemedel
  - Xeljanz, Olumiant, Rinvoq

# Immunförsvaret: kort repetition (utvalda delar och gravt förenklat...)

**Livsviktigt system som ibland kan ställa till med stor skada**

- Inflammatorisk, autoimmun sjukdom: **inflammatoriskt påslag som vidmakthålls** lokalt eller systemiskt
- Cancer och infektion som HIV, TBC: **kroniskt inflammatoriskt påslag** - ger katabolism, kakexi
- Akut infektion: **cytokinstorm** - sepsis, covid-19



# Biologiska immunsuppressiva läkemedel: Risker



- Infektion



- Vaccination

# Infektion och immunsuppressiva läkemedel

- Större risk/sårbarhet för infektion
- Sämre förmåga att bekämpa infektion
- Även opportunistiska infektioner
- Lindrigare, otydliga eller inga infektionssymtom – inte alltid feber, crp



# Infektion och immunsuppressiva läkemedel

- Lägre tröskel för att misstänka och behandla bakteriell infektion!
- Odlafrikostigt!
- **Rådgör med ansvarig klinik eller akutmottagning!**
  - Indicerat/möjligt med uppehåll i behandlingen?
  - Indikation för bedömning på akutmottagning?



# Vaccination och immunsuppressiva läkemedel



- Rutinmässig vaccination inför behandlingsstart, bland annat pneumokockvaccination
- Vid pågående behandling med immunsupprimerande läkemedel:
  - Sämre effekt av avdödade vacciner
  - **OBS! Levande vacciner kontraindicerade**
    - Exempel levande vacciner: rota, BCG, MPR, vattkoppor, gula febern, Zostavax/bältros, (bältros: Shingrix EJ levande vaccin)
- **Vaccination av närstående** - minska exponering för ex. influensa, varicella

- Terapirekommendationer Halland [Kapitel Vacciner: Allmän del, avsnitt Vaccination vid immundefekt och immunsuppression](#)

# Immunsuppression och pneumokockvaccination

- December 2021: Beslut om nationellt vaccinationsprogram mot pneumokocker för vissa riskgrupper
- Avgiftsfritt för patient inom vaccinationsprogrammet

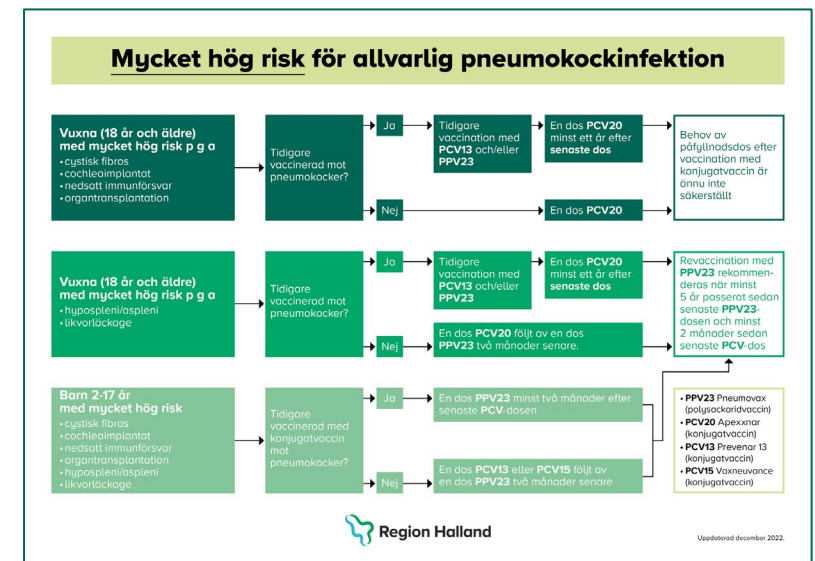
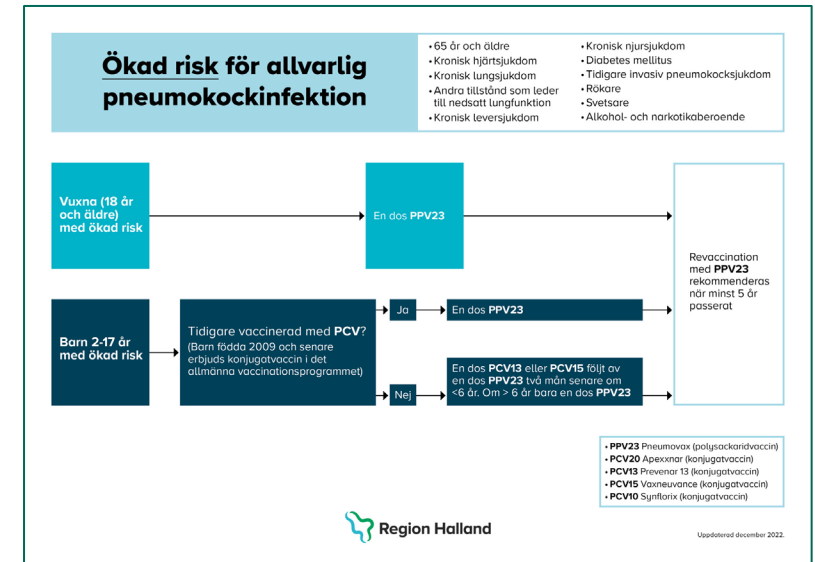
Två olika typer av pneumokockvaccin

Polysackaridvaccin, PPV (Pneumovax)

- Vid **ökad risk** för allvarlig pneumokockinfektion
- PPV sämre skyddseffekt vid nedsatt immunförsvaret

Konjugatvaccin, PCV (Apexxnar)

- Vid **mycket hög risk** för allvarlig pneumokockinfektion
- Terapirekommendationer Halland [Kapitel Vacciner](#)
- [Vacciner mot sjukdomar \(bokstavsordning\), avsnitt Pneumokocker](#)
- [Pneumokockvaccination – Regionövergripande rutin Region Halland](#)



# Vaccination: Spädbarn som exponerade för immunosuppression via modern



- **OBS! Vaccination på BVC!**
- Exponering via graviditet och/eller amning
- I normalfallet ej levande vaccin under de första levnads månaderna
- Vägledning finns i Rikshandboken
- Aktuella vaccinationer: rotavirus, TBC, tidigare lagd MPR, vattkoppor
- Det varierar mellan specialiteterna hur välinformerad den behandlade modern är!

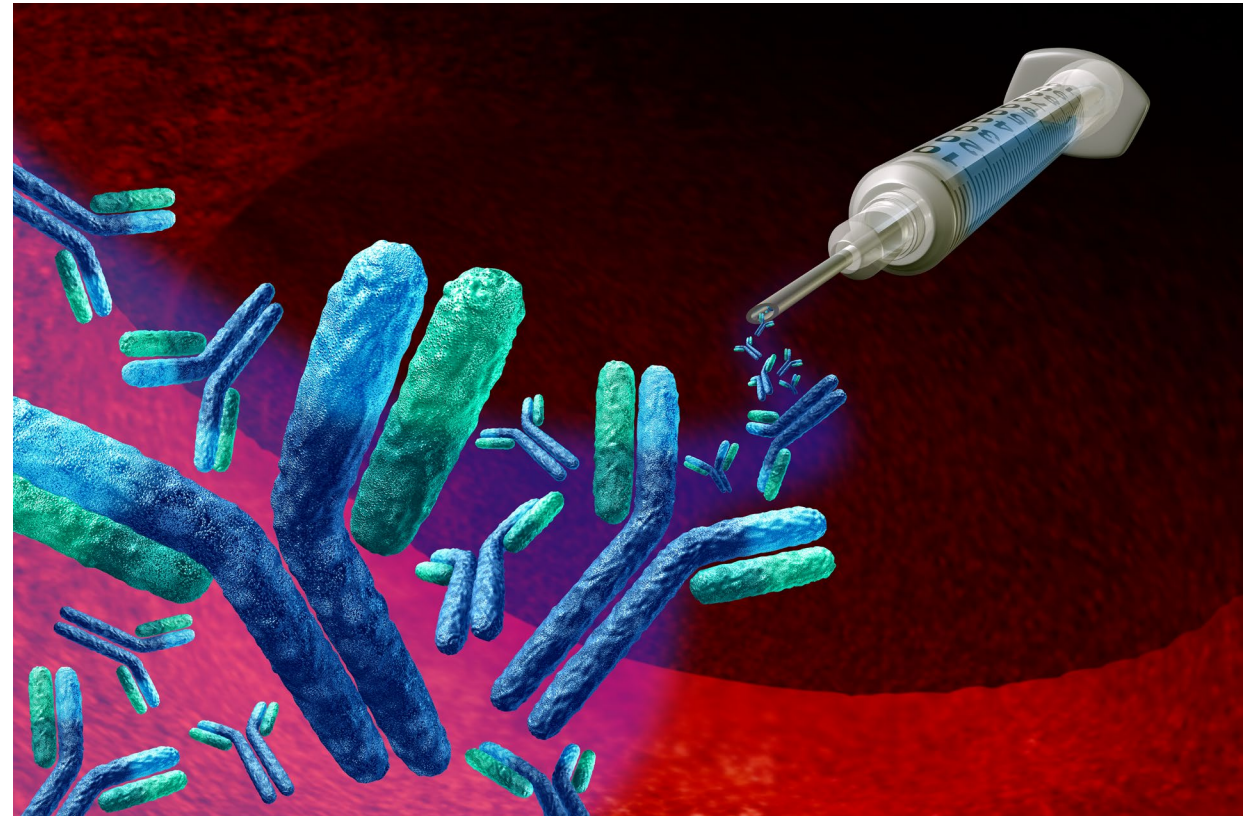
- Terapirekommendationer Halland Kapitel Vacciner: [Inledning – Allmän del, avsnitt Vaccination av barn som exponerats för immunmodulerande läkemedel under graviditet och/eller amning](#)
- Rikshandboken: [Vägledning för vaccination med levande försvagat vaccin, av barn som under graviditeten eller vid amning exponerats för immunmodulerande läkemedel](#)

# Biologiska immunsuppressiva läkemedel: Risker

- TNF-hämmare
  - Reaktivering latent TB
  - Reaktivering kronisk hepatit C
  - Ökad sårbarhet intracellulär infektion, ex listeria
  - Ingen påtagligt ökad cancerrisk (undantaget icke-melanocytär hudcancer)
- IL-hämmare
  - Reaktivering latent TB
  - Lipidstegring - svarar på sedvanlig lipidbehandling
  - Ingen påtagligt ökad cancerrisk (undantaget icke-melanocytär hudcancer)
- JAK-hämmare – EJ biologiskt läkemedel
  - Reaktivering latent TB, reaktivering zoster
  - Lipidstegring - svarar på sedvanlig lipidbehandling
  - Jämfört med TNF-hämmare: ökad risk för allvarliga kardiovaskulära problem, cancer, venös tromboembolism, allvarliga infektion och död ([Janusinfo: JAK-hämmare för behandling av måttlig till svår reumatoid artrit](#))
  - Viktigt att väga risk mot nytta - inte ett alternativ för alla patienter!

# Biologiska immunsuppressiva läkemedel: Avslutningsvis

- **OBS!**
  - Misstänkt infektion
  - Antibiotikabehandling
  - Vaccination
- **Tänk till en gång extra!**
- **Rådfråga!** Ansvarig klinik eller akutmottagning



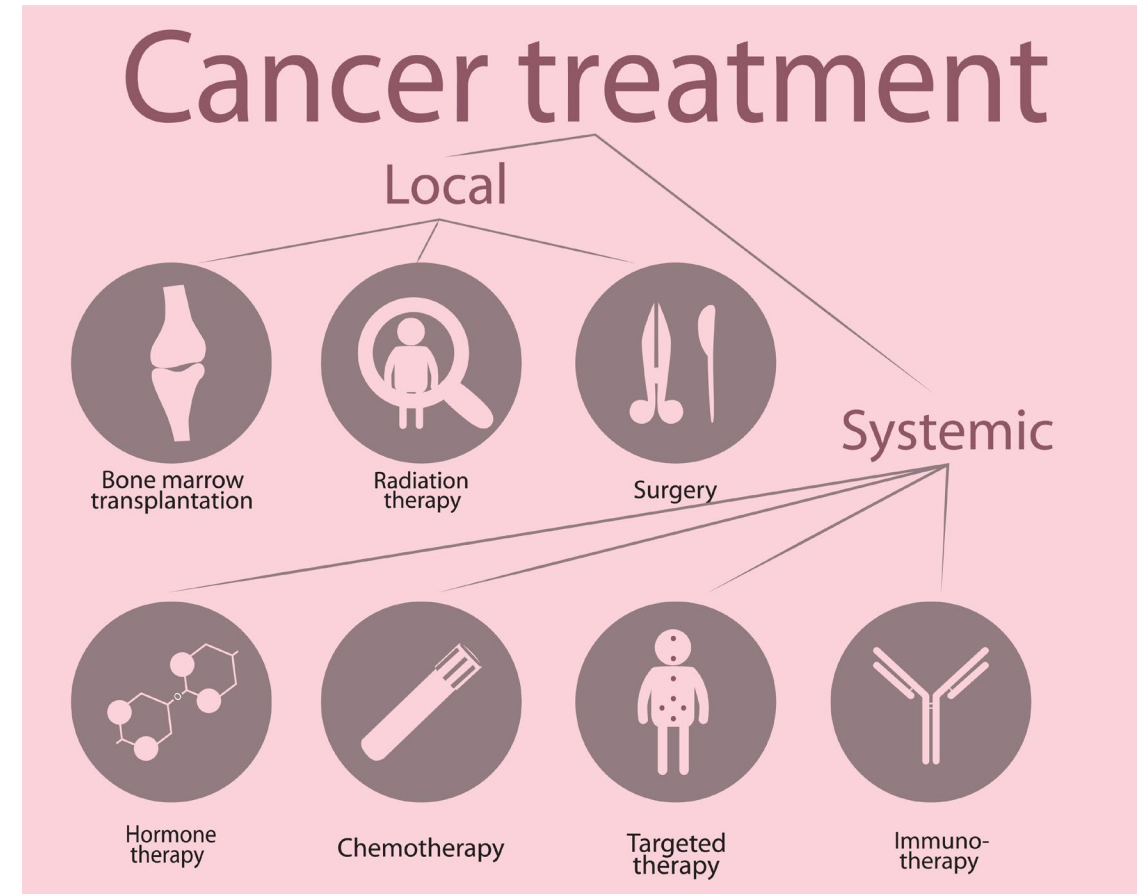
- Tillkommer kontinuerligt nya indikationer och läkemedel
- Inte möjligt att hålla sig uppdaterad kring vilka läkemedel som ger en kraftig, riskfylld immunhämning



# **Biologiska immunstimulerande läkemedel**

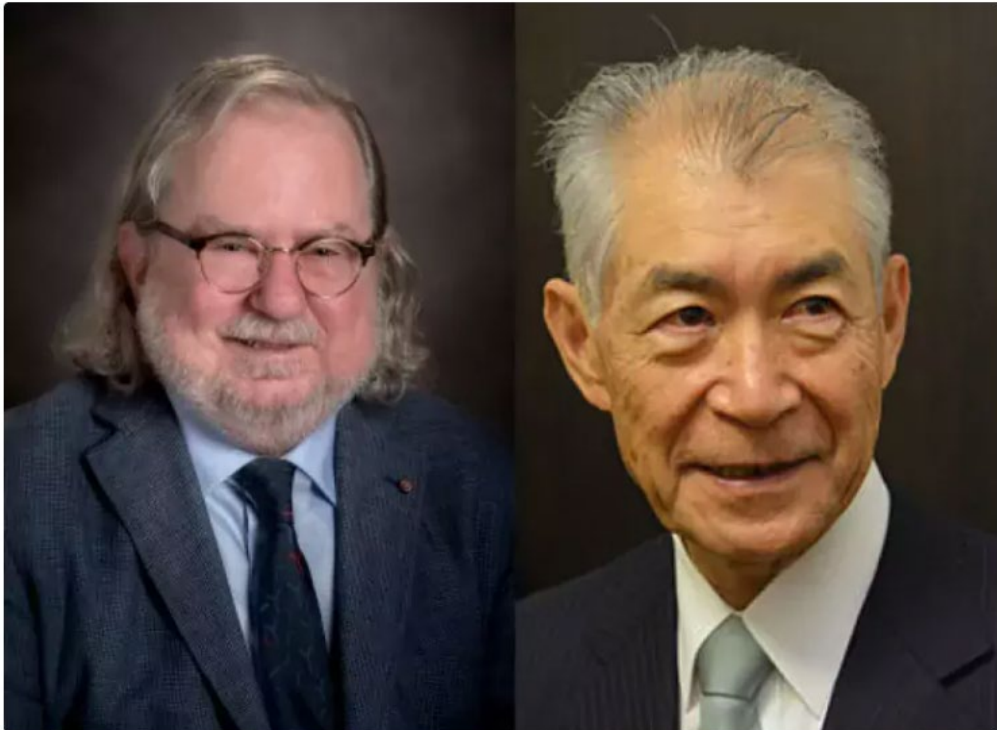
# Biologiska immunstimulerande läkemedel

- **Cancerbehandling**
- **Immunterapi** – att trimma immunförsvaret så att det blir bättre på att bekämpa tumörceller



# Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2018 till James P. Allison och Tasuku Honjo

## Immunologisk checkpoint-inhibering - Checkpointhämmare

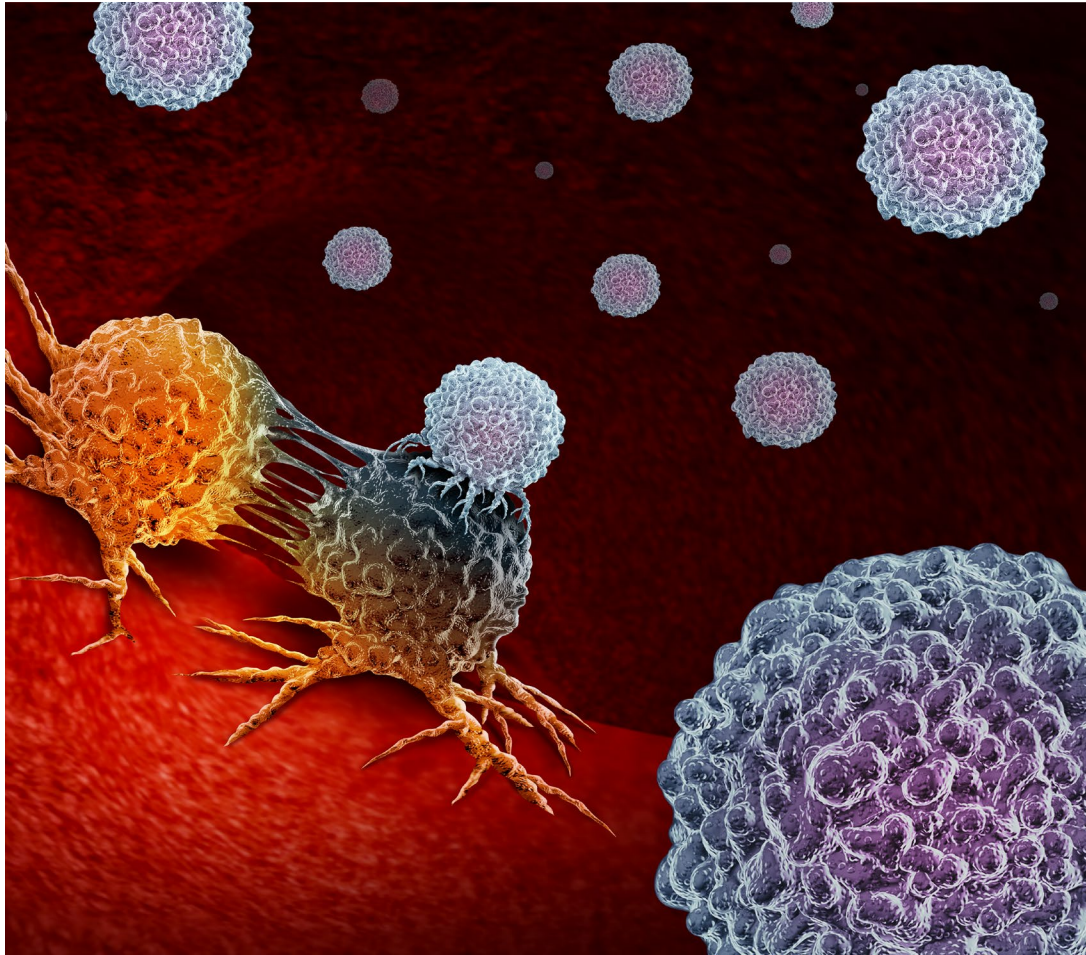


”...att förstärka immunförsvarets inneboende förmåga att angripa tumörceller”

[Nobelprisbelönad upptäckt – ett forskningsområde som utvecklas snabbt | Karolinska Institutet Nyheter \(ki.se\)](#)

James P. Allison och Tasuku Honjo fick Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2018. Foto: Nobel Prize Foundation.

# Checkpointhämmare



- Immunologisk checkpoint-inhibering: att behandla cancer genom att hämma immunförsvarets bromsmekanismer
- Traditionell cancerbehandling - *terapi i sig* angriper tumörcellerna
- Checkpointhämmare - lättar på immunförsvarets naturliga bromsar, så att *immunförsvaret* bättre ska upptäcka och angripa tumörcellerna

# Checkpointhämmare

Checkpointhämmare blockerar molekyler på T-celler – molekyler som normalt sänder en nedreglerande signal in till T-cellen

I dagsläget tre angreppspunkter/läkemedelsgrupper:

- **CTLA-4-hämmare**
  - CTLA-4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
- **PD-1-hämmare**
  - PD-1 – programmed cell death protein 1
- **PD-L1-hämmare**
  - PD-L1 – programmed cell death protein ligand 1

CTLA-4 oftast i kombination med PD-1/PD-L1

PD-1/PD-L1 som monoterapi eller i kombination med CTLA-4 eller annat cancerläkemedel

# Checkpointhämmare: läkemedel och indikationer

Måltavla	Exempel produktnamn	Exempel indikationer
CTLA-4	Yervoy	Melanom, njurcancer, lungcancer
PD-1	Keytruda, Opdivo, Jemperli	Melanom, njurcancer, lungcancer, Hodgkins, blåscancer, huvud-/halscancer, coloncancer, endometriecancer
PD-L1	Tecentriq, Imfinzi	Njurcancer, lungcancer, (trippelnegativ) bröstcancer, blåscancer, levercellscancer, matstrupscancer

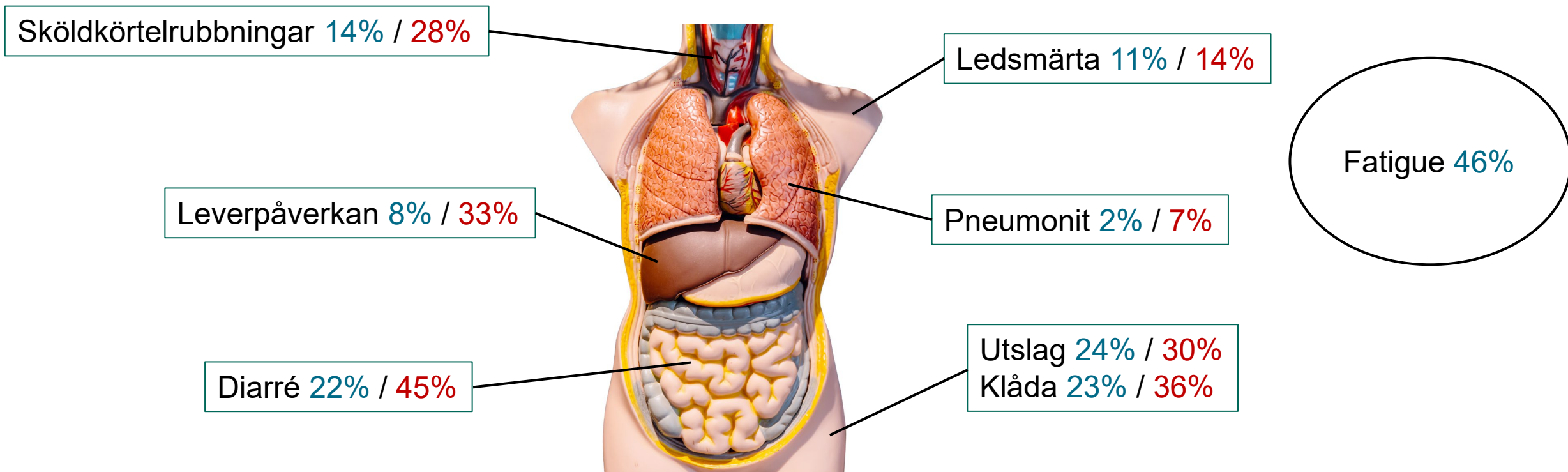
Kärt barn har många namn

- Checkpointhämmare
- Immune checkpoint inhibitors (ICI)
- Immuncheckpoint-inhibitorer (ICPi)
- Immunkontrollpunktshämmare

# Checkpointhämmare: biverkningar

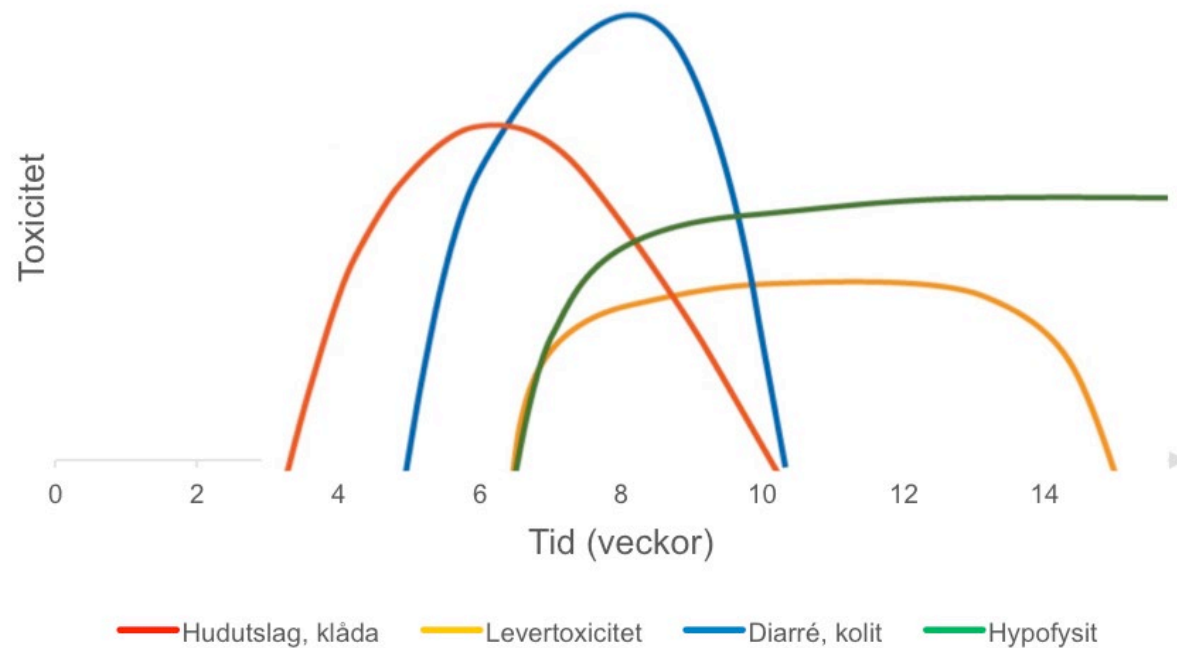
- Bromsen på T-cellerna är viktig för att förebygga autoimmunitet
- Checkpointhämmare → autoimmuna biverkningar

Biverkningsfrekvens vid **singelbehandling PD-1** / **kombinationsbehandling CTLA-4 och PD-1**



# Checkpointhämmare: Biverkningar

Toxicitet vid immunbehandling med checkpointhämmare



- ”Vanligen uppträder toxicitet inom några dagar till några veckor till de första månaderna efter behandlingsstart, men de kan även utvecklas långt efter att behandlingen avslutats.”
- ”Symtomen kan komma och gå under en längre period.”
- ”Biverkningar i samband med kombinationsbehandling uppkommer ofta tidigare.”

- Text och bild hämtade från [Immunrelaterade biverkningar vid behandling med checkpointhämmare - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/immunrelaterade-biverkningar-vid-behandling-med-checkpoint-hammare)



# Checkpointhämmare: hur hantera biverkningar?

- Ska INTE hanteras av primärvården!

## Immunterapi

När man får immunterapi finns det risk för allvarliga biverkningar. Dessa ska upptäckas så tidigt som möjligt och därför är det viktigt att du kontaktar sjukhuset om du får något av följande symtom:

- Pneumonit: biverkning i lungorna som ger nyuppkommen torrhosta och andnöd.
- Diarré/kolit: biverkning i tarmarna som ger ökat antal avföringar eventuellt tillsammans med magsmärter, blod i avföringen eller mörk och illaluktande avföring.
- Nefrit: biverkning i njurarna som ger mörkfärgad urin, skummande urin eller mycket grumlig urin.
- Hormonrubbingar: biverkning i hormonproducerande körtlar. Svåra att känna igen: huvudvärk, ovanligt kraftig trötthet, smärtor bakom ögonen, depression, synrubbingar.
- Dermatit: biverkning i huden som ger rodnad och utslag, ofta med klåda. Vätskande sår är ett allvarligare tecken.
- Polymialgia reumatika och artrit: biverkning i lederna.
- Neurit: biverkning i nervsystemet som påverkar t.ex. medvetandegrad samt styrka och känsel i armar och ben.

- Hämtat från: [Immunrelaterade biverkningar vid behandling med checkpointhämmare - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/kunskapsbanken/immunrelaterade-biverkningar-vid-behandling-med-checkpoint-hammare)

Bäste kollega,

Denna patient har inlett behandling med immunterapi. Vi vill därför uppmärksamma dig på att immunterapi kan medföra biverkningar som påminner om autoimmuna sjukdomar. Det är viktigt att dessa biverkningar upptäcks tidigt och att korrekt behandling sätts in så snabbt som möjligt.

Om några av nedanstående symtom visar sig bör behandlande sjukhus kontaktas akut för råd och vägledning:

- ✓ Pneumonit: visar sig som nyuppkommen torrhosta och andnöd.
- ✓ Diarré/kolit: visar sig som ökat antal avföringar eventuellt tillsammans med magsmärter, blod i avföringen eller mörk och illaluktande avföring.
- ✓ Nefrit: visar sig som mörkfärgad urin, skummande urin eller mycket grumlig urin.
- ✓ Endokrina biverkningar: svåra att känna igen: huvudvärk, ovanligt kraftig trötthet, smärtor bakom ögonen, depression, synrubbingar.
- ✓ Polymialgia reumatika och artrit.
- ✓ Dermatit: visar sig som rodnad och utslag, ofta med klåda. Vätskande sår är ett allvarligare tecken.

Det kan även förekomma biverkningar i andra organsystem: neurologiska, hematologiska, vaskulära, okulära osv.

För hantering av dessa immunologiska biverkningar krävs specifika åtgärder. Tidig intervention kan vara **AVGÖRANDE** för att bromsa biverkningarna, som kan bli livshotande. Det är därför viktigt att behandlade klinik kontaktas tidigt.

Kontaktuppgifter

# Checkpointhämmare: hur hantera biverkningar?

- "Vid misstanke om immunrelaterade biverkningar, kontakta omedelbart behandlande klinik eller jourhavande onkolog vid närmsta sjukhus, ev. universitetssjukhus. Provtagning och utredning styrs av patientens symtom och misstanke om organspecifikt engagemang."
- "Hos patient med pågående behandling med checkpointhämmare är det viktigt att även kontakta behandlande klinik eller jourhavande onkolog vid akut handläggning av annan orsak eftersom immunrelaterade biverkningar ibland kan vara svåra att skilja från andra akuta tillstånd dom exempelvis sepsis."
- Text hämtad från [Immunrelaterade biverkningar vid behandling med checkpointhämmare - RCC Kunskapsbanken \(cancercentrum.se\)](https://www.cancercentrum.se/immunrelaterade-biverkningar-vid-behandling-med-checkpoint-hammare)

# Checkpointhämmare: Om behandlingen

- Dagvård, ges som intravenöst dropp, var tredje till var sjätte vecka beroende på indikation
- Behandlingstid mycket varierande beroende på indikation: några månader – några år
- Vanligtvis längre tid till mätbar effekt, än vid behandling med cytostatika eller strålning
- Behandlingseffekt/behandlingsresultat – svåröversägbart. 2019: vid lungcancer var femte patient som har effekt, vid melanom varannan
- Faktorer som ökar sannolikheten för effekt av checkpointhämmare:
  - Tumör eller omgivande vävnad uttrycker PD-1 eller någon PD-1-ligand
  - Tumörer med mycket mutationer (lungcancer – mutationer av rökning, hudcancer – mutationer av UV-strålning)
  - Tarmflora som är opåverkad av antibiotika

# Checkpointhämmare: Om behandlingen

Behandling med checkpointhämmare i Halland

- Lungmedicin: lungcancer
- Hematologi: Hodgkins
- Onkologi: bröstcancer, njurcancer
- Gynekologi: endometriecancer

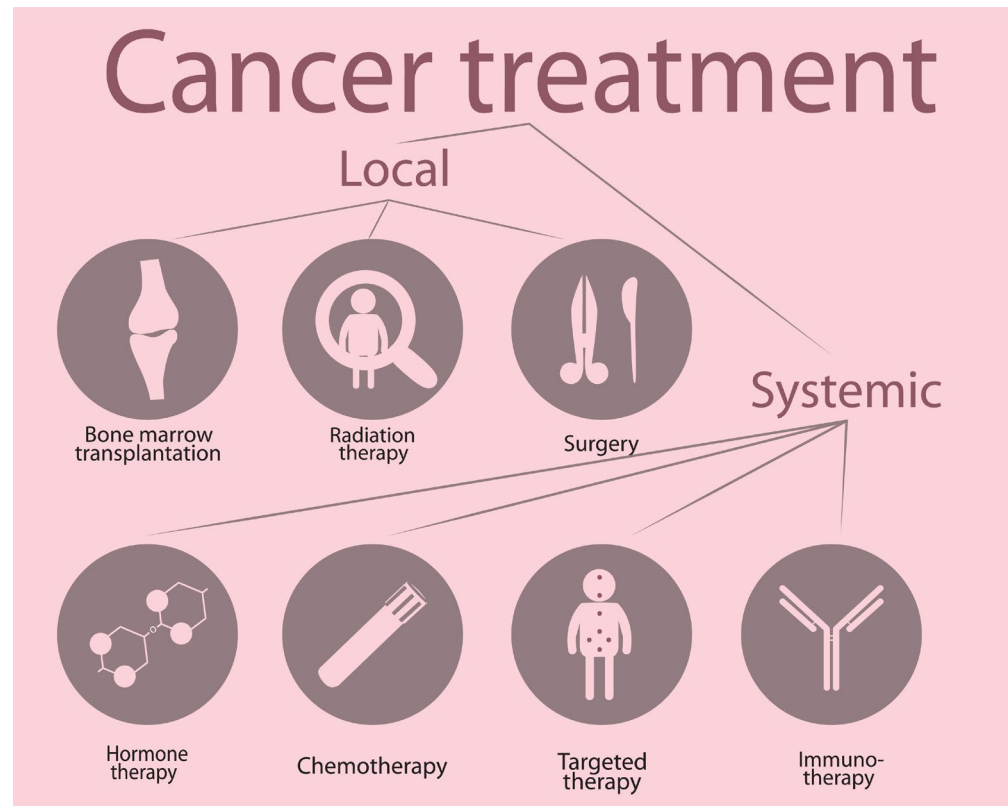
Halländska patienter får även behandling med checkpointhämmare via regionvård: främst via Region Skåne eller VGR

# Biologiska immunstimulerande läkemedel

## Cancerbehandling

**Immunterapi** – att trimma immunförsvaret så att det blir bättre på att bekämpa tumörceller

- **Checkpointhämmare**
- **CAR-T-behandling**
  - Patientens egna T-celler genmodifieras för att kunna identifiera och döda tumörceller
  - Ett par bilder sist i presentationen, för egeninläsning
- **Antikroppsbehandling**
  - Monoklonala antikroppar mot ytantigen på tumörcell – fungerar som markörer för var T-cellerna ska gå till attack
- **Vaccin mot cancer**
  - Vaccin mot HPV, hepatit C
  - Vaccin som skapar antikroppar mot förändrade proteiner, sådana som får tumören att växa



# CAR-T

CAR-T = chimeric antigen receptor-T cell

Patientens egna T-celler förses med en ny gen som kodar för ett protein kallat chimeric antigen receptor, CAR - det är en antikropp som gör att T-celler kan söka upp cancerceller och döda dem ([Från skeptisk till optimist om CAR-T | Cancerfonden](#))

- T-celler från patienten, modifieras genetiskt i laboratorium, förs sedan tillbaka till kroppen
- Ges som en infusion under slutenvård, 1-2 veckor sjukhusvistelse
- Engångsbehandling, men CAR-T-cellerna verkar kunna finnas kvar i blodet i många år
- Behandling föregås av några dagars cytostatikabehandling för att minska cytokinstorm och autoimmuna biverkningar

# CAR-T

- Indikationer: varianter av lymfom, ALL respektive myelom
- Endast behandling av patienter med annars mycket dålig prognos
- Kan klara sig flera år tack vare behandling, 30-40% ser ut att bli botade
- Behandling ges endast i Lund, Stockholm och Uppsala
- Kostnad omkring 3,5 miljoner kronor per behandling/patient
- I dagsläget två olika CAR-T-behandlingar som är rekommenderade av NT-rådet (rådet för nya terapier) i Sverige (Yescarta, Kymriah)