

September 2021

---

*Veiledende anbefalinger for systemisk behandling av psoriasis vulgaris*

---

## INNHALDSFORTEGNELSE

1. UTVALGETS SAMMENSETNING:.....	3
2. MANDAT.....	3
3. KILDER .....	3
4. INTRODUKSJON/BAKGRUNN .....	4
5. FORESKRIVING AV SYSTEMISK BEHANDLING.....	5
6. KRITERER FOR BRUK AV BIOLOGISKE LEGEMIDLER VED PSORIASIS.....	6
7. TERAPIMÅL.....	7
8. KONVENSJONELLE SYSTEMISKE MIDLER.....	8
a.  Metotreksat .....	8
b.  Acitretin.....	10
c.  Dimetylfumarat.....	12
d.  Ciklosporin .....	14
9. BIOLOGISKE LEGEMIDLER .....	15
a.  TNF-hemmere .....	15
b.  IL-17-hemmere .....	16
c.  IL-12/23-hemmere.....	19
10. SERUMMÅLING VED BEHANDLING MED TNF-HEMMERE .....	21
11. KOMORBIDITETER.....	23
12. SVANGERSKAP OG AMMING .....	28
13. SYSTEMISK BEHANDLING AV PEDIATRISK PSORIASIS .....	29
14. VAKSINASJON.....	31

## 1. UTVALGETS SAMMENSETNING:

Olav Sundnes, spesialist hudsykdommer, PhD, Oslo Universitetssykehus (leder av utvalget)

Flora Balieva, spesialist hudsykdommer, PhD, Stavanger Universitetssykehus

Kjersti Danielsen, spesialist hudsykdommer, PhD, Volvat Nordnorsk Hudlegesenter, Tromsø

Silje Solberg, spesialist hudsykdommer, PhD, Haukeland Universitetssykehus

## 2. MANDAT

Styret i Norsk forening for dermatologi og venerologi ga i desember 2019 arbeidsutvalget mandat til å utarbeide veiledende anbefalinger for systemisk behandling av psoriasis vulgaris. Utvalget ble bedt om å ta utgangspunkt i nyere europeiske/internasjonale retningslinjer. Formålet skal være å sikre at psoriasispatienter i Norge skal få god, trygg og likeverdig behandling.

## 3. KILDER

Behandlingsanbefalingene er i all hovedsak basert på de europeiske retningslinjene, de tidligere nasjonale anbefalinger samt felleskatalogen:

- Nast et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 Nov;34(11):2461-2498. DOI: 10.1111/jdv.16915
- Nast et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021 Feb;35(2):281-317. doi: 10.1111/jdv.16926.
- Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- $\alpha$ -hemmere og andre biologisk betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Revidert utgave februar 2010. Sosial- og helsedirektoratet, IS-1478
- Felleskatalogen (FK). [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no)

Øvrige spesifikke kilder er angitt som fotnoter i tekster

## 4. INTRODUKSJON/BAKGRUNN

I 2006 fikk Helsedirektoratet i oppdrag å utarbeide nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske betennelsesdempende midler, og publiserte i 2007 dokumentet «*Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF- $\alpha$  hemmer og andre biologisk betennelsesdempende legemidler innen revmatolog, gastroenterologi og dermatologi*». Formålet var å underbygge riktig bruk av legemidlene, bidra til å sikre lik behandling av pasienter i hele landet samt ivareta samfunnsøkonomiske aspekter. Dokumentet har siden blitt brukt som retningslinje for norske dermatologer. For psoriasis definerte det hvilket nivå av sykdomsaktivitet og eventuelle andre krav som skulle være oppfylt før en pasient kunne tilbys biologisk behandling. Siste versjon av dokumentet kom i 2010. Helsedirektoratet har siden avpublisert retningslinjen, slik at den nå formelt sett ikke kan anses å være gjeldende; likevel har retningslinjene som gjelder psoriasis praktisk sett blitt videreført.

De siste 10 årene har det vært en rivende utvikling på behandlingsfronten med mange nye biologiske legemidler for psoriasis. Det har ikke bare gitt mer effektiv behandling, men har også gitt økt priskonkurranse. Introduksjonen av biotilsvarende legemidler har ført til en ytterligere reduksjon i prisdifferensen mellom konvensjonelle systemiske midler og TNF-hemmere. LIS-anbudet for biologiske legemidler (TNF-BIO) har også lyktes med å oppnå store besparelser i utgifter for helsevesenet. Spesialistkomiteen i TNF-BIO har hudleger representert, og disse gir viktige bidrag til prosessen. Anbudet gir føringer til rekkefølge for forskrivning av biologiske medikamenter, men åpner samtidig for at medisinske vurderinger kan legges til grunn for å fravike anbudet i noen tilfeller. For psoriasis er det i anbudet ikke spesifiserte krav for oppstart av de ulike behandlingene.

Med et stort antall behandlinger med ulike virkningsmekanismer, er det avgjørende at hudleger som forskriver systemisk behandling for psoriasis er best mulig oppdatert på feltet. I 2020 ble de europeiske retningslinjene for systemisk behandling av psoriasis publisert i regi av European Dermatology Forum (EDF) og European Centre for Guideline Development. Retningslinjene tar for seg alle de godkjente legemidlene til behandling av psoriasis, og har i tillegg stort fokus på valg av behandling for pasienter med komorbiditeter. Fordi ulike land har ulik praksis og finansieringsordninger har retningslinjene bevisst unngått å gi klare føringer for prioriteringer og behandlingsmål, men har oppfordret hvert enkelt land til å tilpasse til nasjonale forhold. Arbeidsutvalget utpekt av NFDV har brukt de europeiske retningslinjer som basis for vårt arbeid samt tatt hensyn til tidligere nasjonale retningslinjer for krav til oppstart av biologisk behandling. Kravene er ikke vesentlig endret, men det spesifiseres i større grad hvilke unntak som kan være aktuelle hos pasienter som i utgangspunktet ikke tilfredsstiller kravene. Etter mal fra de europeiske retningslinjene har vi avgrenset anbefalingene til å gjelde psoriasis vulgaris, samt tatt med korte anbefalinger rundt de konvensjonelle systemiske midlene. Der vi avviker fra de europeiske retningslinjene, er dette merket og begrunnelse er angitt. Det er også utarbeidet en egen seksjon om behandling av barn samt anbefalt vaksinerings, noe de europeiske retningslinjene ikke har tatt for seg.

Vi håper og tror at dette kan være et nyttig dokument til bruk i arbeidshverdagen for norske dermatologer.

## 5. FORESKRIVING AV SYSTEMISK BEHANDLING

Initiering av systemisk behandling for psoriasis vulgaris bør utføres av hudleger. Scoring med PASI og DLQI anbefales utført for alle pasienter før og under behandling.

Biologiske legemidler kan forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til behandling av psoriasis og som har avtale med et regionalt helseforetak for å oppnå statlig refusjon. Foreskrivingen skal i utgangspunktet godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller ikke-kommersielt privat sykehus med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer. Noen helseforetak har på eget initiativ gitt sine avtalespesialister mulighet til å foreskrive noen legemidler uten søknad så fremt gjeldende krav for behandlinger er oppfylt. En må derfor til enhver tid følge gjeldende bestemmelser for sin helseregion.

Ved søknad om biologisk behandling skal vedtak baseres på skriftlig dokumentasjon av pasientenes sykehistorie, tidligere gjennomgått behandling og aktuell sykdomstilstand. Pasienten trenger ikke nødvendigvis selv møte til undersøkelse ved den godkjennende avdeling, hvis denne er en annen enn den som behandler pasienten.

## 6. KRITERER FOR BRUK AV BIOLOGISKE LEGEMIDLER VED PSORIASIS

### **Krav før oppstart biologisk behandling**

- Moderat til alvorlig plakkpsoriasis med PASI > 10 **og** DLQI > 10
- Forsøkt fototerapi i tilstrekkelig dose og lengde
- Forsøkt metotreksat i adekvat dose i minst 3 mnd
- Merknad: *Det er ikke krav om tidligere behandling med acitretin (Neotigason), men dette bør likevel vurderes ved hyperkeratotisk plakkpsoriasis*

### **Det kan gis unntak fra disse kravene i spesielle tilfeller:**

- Dersom fototerapi og/eller metotreksat er uegnet eller vanskelig å gjennomføre.
- Ved spesielt aktiv og alvorlig sykdom der det er åpenbart at pasienten ikke vil komme i mål med annen behandling
- Ved stor påvirkning av livskvalitet (DLQI > 10) selv ved mindre utbredelse; for eksempel ved spesielle lokalisasjoner som ansikt, invers og genitalt, men også ved annen utbredelse

Gjeldende LIS-anbud skal som hovedregel følges.

For pasienter som har fått godkjent biologisk behandling på unntaksbestemmelsene bør det gjøres nøye kost/nytte-vurdering via søknad til universitetsklinikk/sykehusavdeling før bytte til dyrere preparater.

Dersom pasienten av medisinske årsaker ikke kan bruke den rimeligste behandlingen, skal dette godkjennes av universitetsklinikk/sykehusavdeling og dokumenteres i journal.

### **Krav til komedikasjon ved bruk av biologiske legemiddel**

Per i dag er det ingen krav for dermatologiske pasienter. Biologiske legemidler kan evt. kombineres med metotreksat og dette bør spesielt vurderes ved infliksimab og adalimumab.

## 7. TERAPIMÅL

### ***Primær terapivikt:***

Bytte til annet medikament bør vurderes dersom følgende ikke er oppnådd etter **16 uker**:

- PASI 75 eller absolutt PASI  $\leq 4$

OG

- $\geq 4$ -poeng forbedring av DLQI

Merknader:

- Det er ønskelig med stabil DLQI  $\leq 5$  i løpet av første behandlingsår, men dette må ses i lys av at DLQI kan være forhøyet grunnet faktorer ikke relatert til psoriasis.
- En bør vurdere bytte/seponering dersom en ikke oppnår disse målene, men det kan gjøres individuelle vurderinger.

### ***Sekundær terapivikt:***

Ved tydelig effekttap over tid på tross av optimal dosering.

### ***Seponering:***

Seponering etter remisjon over lang tid må vurderes individuelt. Ved biologisk behandling kan en ikke alltid forvente samme effekt ved reintroduksjon av medikamentet.

## 8. KONVENSJONELLE SYSTEMISKE MIDLER

### a. Metotreksat (Methotrexate®/Metex®)

Metotreksat (MTX) er godkjent til bruk for systemisk behandling av utbredt kronisk psoriasis hos voksne der annen behandling ikke har ført frem. Det er betydelig klinisk erfaring med bruk av medikamentet også hos barn.

#### Dosering/administrering:

Medikamentet gis primært i tablettform som en dose en fast dag per uke. Obs fare for overdosering. Tbl tas 1t før eller 2t etter måltid. MTX kan også gis subkutant eller intramuskulært en gang per uke. Parenteral administrering gir økt biotilgjengelighet og mindre gastrointestinale bivirkninger, men er kostbart og vanskeligere å administrere. Terapeutisk effekt inntreer vanligvis i løpet av 6-12 uker. En tilstreber å bruke lavest mulig dose som holder sykdommen under kontroll. Vanlig dose er 15 mg/uke (7.5-20 mg) og bør ikke overstige 25 mg/uke. Ved MTX dose >10mg per uke eller ved bivirkninger anbefales samtidig bruk av folsyre (forskjellige doseringsregimer praktiseres: 5mg x 1 per uke dagen etter MTX eller 1 mg 5-7 dager per uke). Ved overdosering kan kalsiumfolinat (f.eks Leucovorin) gis som antidot for å motvirke toksisitet.

#### Forundersøkelser og oppfølging:

##### Før oppstart:

- Vurder vaksinasjonsstatus
- Råd om alkoholinntak og andre levertoksiske substanser/medikamenter
- Obs medikamentinteraksjoner (f.eks. NSAIDs)

Undersøkelser	Tid			
	Før oppstart	Innen 2 uker	Hver 2. uke i 2 mnd*	Deretter hver 2.-3. mnd*
Hb, leukocytter m/diff, trombocytter	X	X	X	X
Leverenzzymer	X	X	X	X
Kreatinin, CRP	X	X	X	X
HBV/HCV	X			
Graviditetstest**	X			
Urinstix***	X			
Røntgen thorax***	(X)			
Vurdering av kronisk leverpåvirking	Se under			
<i>Kan vurderes på indikasjon:</i> HIV, Albumin, HbA1c, lipidstatus, TB-screen, Hemofec	X			

*NB: Det kan være behov å monitorere flere eller færre parametre med andre intervaller avhengig av klinikk, risiko, komorbiditeter og individuelle forhold.*

*\*Europeiske retningslinjer anbefaler litt andre intervaller, men utvalget anser at det for noen vil være riktig med hyppigere blodprøvekontroller, spesielt første året etter oppstart.*

*\*\*Fertile kvinner.*

*\*\*\*Røntgen thorax og urinstix er anbefalt før oppstart ihht europeiske retningslinjer, men utvalget mener nødvendighet kan vurderes ut fra klinisk indikasjon og lokale rutiner.*



**Håndtering av avvikende labresultat:**

Dersom Hb <9 eller markant fall; leukocytter <3.0 eller granulocytter <1.5; tpk <100; stigende kreatinin eller ALAT og ALP > 2-3 x øvre normalområdet bør dosereduksjon eller seponering vurderes.

**Vurdering av kronisk leverpåvirkning:**

Oppfølging av kronisk leverpåvirkning praktiseres ulikt og dette er uttrykk for lite evidens. Utvalget erkjenner at ulike tilnærminger er akseptable og er avhengig av lokale forhold og rutiner. Det anbefales at oppfølging med enten PIIINP eller elastografi vurderes.

<b>PIIINP</b>	Kan måles hver 3.-4. mnd Uegnet ved samtidig artritt Vurder seponering/henvisning til utredning ved stigende PIIINP vist ved 3 målinger i løpet av 1 år
<b>Elastografi (Fibroscan®)</b>	Vurder henvisning til elastografi innen 6 mnd etter oppstart og deretter hver 1.-3. år avhengig av funn. Ofte uegnet ved alvorlig adipositas

**Andre momenter å vurdere under behandling:**

- Ved vedvarende diare, gastrointestinal blødning eller ulcerativ stomatitt skal behandlingen seponeres
- Lav terskel for HR-CT ved lungesyntomer
- MTX bør seponeres/pauseres ved tegn på akutt infeksjon

## Absolutte og relative kontraindikasjoner:

**Absolutte kontraindikasjoner:**

Alvorlige infeksjoner  
Alvorlig leversykdom  
Nyresvikt (GFR<30)  
Graviditet og amming  
Alkoholisme  
Immunsvikt  
Beinmargssvikt  
Gastrointestinal ulcus  
Redusert lungefunksjon/ lungesykdom

**Relative kontraindikasjoner:**

Nyre eller leversykdom  
Geriatriske pasienter  
Ulcerøs kolitt  
Barneønske  
Gastritt  
Sykelig overvekt (BMI >30)  
Diabetes mellitus  
Tidligere malignitet

*Se eget kapittel om komorbiditeter for utfyllende informasjon om kontraindikasjoner.*

## Bivirkninger:

Forekomst og alvorlighetsgrad av akutte bivirkninger er relatert til dose. De viktigste bivirkningene relatert til bruk av lavdose MTX ved psoriasis er beinmargssuppresjon og levertoksisitet. Medikamentet kan gi fosterskade. Svært vanlige bivirkninger er kvalme, mild diare, slapphet, hodepine, after i munnhulen/ stomatitt og håravfall. Vanlige bivirkninger er forhøyede leverprøver, beinmargssuppresjon (leukopeni), gastritt/ gastrointestinale blødninger. Feber og økt andel infeksjoner forekommer. Sjeldne bivirkninger er nyretoksisitet, leverfibrose og interstitiell pneumoni/ lungefibrose.

## b. Acitretin (Neotigason®)

### Dosering/administrering:

Alvorlig psoriasis som pga. utbredelse og lokalisasjon er invalidiserende, psoriasiserythrodermi og pustuløs psoriasis. Forsøksvis ved hyperkeratosis palmoplantaris.

#### Dosering:

Utleveres kun etter resept fra dermatologisk sykehusavdeling/spesialist i dermatologi.

Initialdose: 20-30 mg i 2-4 uker.

Vedlikeholdsdose: Baseres på toleranse og effekt, vanligvis 25-50 mg. Optimalt terapeutisk resultat oppnås etter ytterligere 6-8 uker behandling. Laveste effektive dose tilstrebes.

#### Administrering:

Tas som én dose daglig med et rikt måltid.

Alkohol abstinens og diett med lavt innhold av fett og karbohydrater anbefales.

### Forundersøkelser og oppfølging:

#### Før behandlingsstart:

Avklare om det foreligger muskel-skjelett plager, og evt utrede i forhold til artritt.

Hos kvinner i fertil alder: Graviditet og amming må utelukkes. Pasienter må informeres om behov for langtidsprevensjon (3 år etter avsluttet kur). Det må brukes minst én svært sikker prevensjonsmetode (spiral eller implantat) eller kombinasjoner (p-piller + barrieremetode).

Minipille (lavdose progesteron) tillates ikke som prevensjonsmetode.

Undersøkelser*	Tid			
	Før oppstart	1 mnd	2 mnd	Hver 3. mnd
Hb, Hct, Leukocytter, Trombocytter	X		X	X
Leverenzym**	X	X	X	X
Fastende Kolesterol og Triglyserider***	X	X		X
Kreatinin	X			
Glukose, fastende	X	Ofte hos diabetikere		
Graviditets test, fertile kvinner	X	Månedlig hos kvinner i fertil alder		

\*Det kan være behov å monitorere flere eller færre parametre avhengig av klinikk, risiko, komorbiditeter og individuelle forhold.  
\*\*Ved påvisning av patologiske verdier for leverfunksjon bør kontroll foretas ukentlig. Dersom forholdet ikke normaliseres, eller forverring oppstår, må behandlingen seponeres, og det anbefales overvåkning av leverfunksjon i minst 3 måneder til.  
\*\*\*Acitretin skal seponeres ved ukontrollert hypertriglyseridnivå eller ved symptomer på pankreatitt.

### Kontraindikasjoner:

#### Absolutte kontraindikasjoner:

Graviditet og amming

Alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon

Kronisk unormalt forhøyede blodlipidverdier

Samtidig bruk av tetrasykliner, metotreksat, soppdrepende imidazoler og Vitamin A

A-hypervitaminose

**Relative kontraindikasjoner:**

Alkoholisme og tidligere pankreatitt.

Etablert ischemisk hjertesykdom

Fertile kvinner: Dersom acitretin allikevel må brukes må alle betingelser i det graviditetsforebyggende programmet være oppfylt. Etreinat (svært teratogen og halveringstid på 120 dager) kan dannes ved samtidig inntak av etanol. Fertile kvinner må ikke innta alkohol under, og i 2 måneder etter avsluttet behandling.

## Bivirkninger

Se Felleskatalogen for utfyllende informasjon

**Svært vanlige:**

Tørre slimhinner og hud, alopeci (reversibel), neglerotsbetennelse, lysfølsomhet.

Forbigående unormale leverprøver og økning av triglyserider og kolesterol (ved høye doser).

**Vanlige:**

Artralgi, myalgi, magesmerte, kvalme, diaré, stomatitt, hodepine.

**Sjeldent:**

Eksostose, spinal hyperostose, forkalkning utenfor skjelettet.

Risiko for redusert nattesyn. Nøye overvåkning av synsproblemer.

## c. Dimetylfumarat (Skilarence®)

Skilarence har indikasjonen behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne med behov for systemisk behandling.

Grunnet prisnivå samt forventet effekt sammenlignet med andre systemisk preparater, er dette medikamentet kun aktuelt hos et fåtall pasienter.

### Dosering/administrering:

- Administreres peroralt som enterotabletter, bør tas med måltid for å redusere gastrointestinale bivirkninger.
- Gradvis opptrapping fra lav startdose på 30 mg anbefales for å bedre toleranse av medikament. Dosering bør gjøres individuelt basert på bivirkninger og effekt, men de fleste behøver doser på 240-480 mg/dag. Maks daglige dose er 720 mg. Viser til felleskatalogtekst for anbefalt opptrappingsregime.

### Forundersøkelser og oppfølging:

Analyse	Før oppstart	Hver 3. mnd
Hb, leukocytter m/ diff, trombocytter	X	X
Kreatinin	X	X
Leverenzymmer	X	X
Urinstix	X	X
Graviditetstest hos fertile kvinner	X	
NB: Det kan være behov å monitorere flere eller færre parametre med andre intervaller avhengig av klinikk, risiko, komorbiditeter og individuelle forhold.		

### Håndtering av leukopeni/lymfopeni:

#### Leukopeni:

- Ved markert reduksjon i totalt antall leukocytter, bør blodprøver overvåkes hyppig og seponering av medikament ved nivåer  $<3 \times 10^9$ /liter.

#### Lymfopeni:

- Hvis lymfocyttnivået faller  $<1 \times 10^9$ /liter, men er  $\geq 0,7 \times 10^9$ /liter: utføres månedlig blodprøver inntil nivået returnerer til  $1 \times 10^9$ /liter eller høyere ved 2 påfølgende prøver
- Hvis lymfocyttnivået faller  $<0,7 \times 10^9$ /liter, må blodprøven gjentas, og hvis nivået bekreftes å være  $<0,7 \times 10^9$ /liter, må behandlingen stoppes umiddelbart.

Pasienter som utvikler lymfopeni/leukopeni skal overvåkes etter å ha avsluttet behandlingen inntil lymfocyttnivået har gått tilbake til normalområdet.

### Absolutte og relative kontraindikasjoner:

#### Absolutte kontraindikasjoner:

Alvorlig sykdom i GI-traktus

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon og/eller leverfunksjon: fumarsyre kan brukes ved moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR > 30), men da under forsiktig dosering og nøye oppfølging

Graviditet/amming

**Relative kontraindikasjoner**

Hematologisk sykdom  
Aktive infeksjoner

**Bivirkninger:**

Se Felleskatalogen for utfyllende informasjon.

**Svært vanlige:**

Gastrointestinale plager (diare, magesmerter, flatulens) er svært vanlige og oppstår hos opp til 60% av pasienter

Flushing, leukopeni, lymfopeni

**Vanlige :**

Forbigående eosinofili, økte leverenzzymer

**Mindre vanlig:**

Proteinuri, økning i serum kreatinin

**Sjeldne:**

Progressiv multifokal leukoencefalopati (relatert til langvarig lymfopeni)

#### d. Ciklosporin (Sandimmun Neoral®)

Ciklosporin anses ikke lenger som et aktuelt konvensjonelt legemiddel for behandling av plakkpsoriasis. Det eksisterer imidlertid lang klinisk erfaring og ciklosporin kan i noen tilfeller vurderes. Den gir raskt innsettende effekt og kan i noen få tilfeller være nyttig som kortvarig behandling før overgang til andre midler.

Ciklosporin er ikke godkjent for behandling av psoriasis hos barn, men klinisk erfaring viser god toleranse og kan unntaksvis vurderes for behandling av barn.

Ciklosporin har ingen kjent teratogen effekt, og kan derfor brukes under graviditet dersom sterk indikasjon. Kontraindisert ved amming.

Initialdose er vanligvis 2.5 mg/kg/døgn fordelt på 2 doser. Dosen økes gradvis opp mot 5 mg/kg/døgn. Terapeutisk dose er 3-5mg/kg/døgn.

For oppfølging/monitorering vises det til lokale prosedyrer eller til de europeiske retningslinjene.

## 9. BIOLOGISKE LEGEMIDLER

### a. TNF-hemmere

#### TNF-hemmere i LIS-anbud for plakkpsoriasis

Virkestoff	Produkter	Virkningsmekanisme	Dosering voksne	Andre godkjente indikasjoner
<i>Adalimumab</i>	<u>Original:</u> <b>Humira®</b> <u>Biotilsvarende:</u> <b>Hyrimoz®</b> <b>Imraldi®</b> <b>Idacio®</b> <b>Amgevita®</b> <b>Hulio®</b>	Humant monoklonalt antistoff mot TNF. Hemmer løselig og transmembrane former av TNF.	sc 80 mg uke 0, 40 mg uke 1, deretter 40 mg hver annen uke	Hidradenitt Artritt (psoriasis, revmatoid, spondyloartitt) IBD (Crohns og UC) Uveitt
<i>Etanercept</i>	<u>Original:</u> <b>Enbrel®</b> <u>Biotilsvarende:</u> <b>Benepali®</b> <b>Erelzi®</b>	Fusjonsprotein mellom deler av humant IgG og reseptor for TNF. Hemmer løselig TNF.	sc 50 mg én gang per uke eller 25 mg to ganger per uke	Artritt (psoriasis, revmatoid, spondyloartritt)
<i>Infliximab</i>	<u>Original:</u> <b>Remicade®</b> <u>Biotilsvarende:</u> <b>Zessly®</b> <b>Flixabi®</b> <b>Remsima®</b> <b>Inflectra®</b>	Kimerisk monoklonalt antistoff mot TNF. Hemmer løselig og transmembrane former av TNF.	iv 5 mg/kg i.v. uke 0, 2 og 6, deretter hver 6.-8. uke.	Artitt (psoriasis, revmatoid, spondyloartitt) IBD (Crohns og UC)

I tillegg er følgende TNF-hemmere registrert i Norge:

Certrolizumab pegol (Cimzia) – godkjent indikasjon psoriasis

Golimumab (Simponi) – ikke godkjent indikasjon psoriasis

#### Forundersøkelser og oppfølging

##### Før oppstart:

- Vurder vaksinasjonsstatus
- Ta hensyn til komorbiditeter
- Utelukk kroniske infeksjoner
- Sikker prevensjon hos fertile kvinner

Undersøkelser før og etter oppstart **adalimumab** og **etanercept**:

Undersøkelser*	Tid			
	Før oppstart	1 mnd	3 mnd	Hver 3-6. mnd
Hb, leukocytter m/diff, trombocytter	X	X	X	X
Leverenzymmer	X	X	X	X
Kreatinin, CRP	X	(X)	(X)	(X)
HBV/HCV/HIV	X			
TB-screen (IGRA, f.eks Quantiferon®)	X			
Urinstix	X			
Graviditetstest**	X			
Røntgen thorax	X			

\* Det kan være behov å monitorere flere eller færre parametre med andre intervaller avhengig av klinikk, risiko, komorbiditeter og individuelle forhold.  
 \*\* Fertile kvinner

Undersøkelser før og etter oppstart **infliximab**:

Undersøkelser*	Tid			
	Før oppstart	2 uker	6 uker	Før hver infusjon
Hb, leuk m/diff, trombocytter	X	X	X	X
Leverenzymmer	X	X	X	X
Kreatinin, CRP	X	X	X	X
HBV/HCV/HIV	X			
TB-screen	X			
Urinstix	X			
Graviditetstest**	X			
Røntgen thorax	X			

\* Det kan være behov å monitorere flere eller færre parametre med andre intervaller avhengig av klinikk, risiko, komorbiditeter og individuelle forhold.  
 \*\* Fertile kvinner

Absolutte og relative kontraindikasjoner:

**Absolutte kontraindikasjoner:**

Alvorlige aktive infeksjoner (inkludert aktiv TB, og aktiv Hepatitt B/C)

Moderat til alvorlig hjertesvikt

**Relative kontraindikasjoner:**

Multipel sklerose

Latent TB

Tilbakevendende alvorlige infeksjoner

Malignitet

**Bivirkninger:**

Se utfyllende opplysninger i felleskatalogtekst på aktuelle medikament

**Svært vanlige:** Reaksjoner på injeksjonssted (ved sc adm)

**Vanlige:** Infeksjoner

**Mindre vanlige/sjeldne:** Allergiske reaksjoner, hematologisk påvirkning, reaktivering av TB, hjertesvikt, demyeliniserende tilstander



## b. IL-17-hemmere

IL-17-hemmere i LIS-anbudet:

Virkestoff	Handelsnavn	Virkningsmekanisme	Dosering voksne	Andre godkjente indikasjoner
Brodalumab	Kyntheum®	Humant monoklonalt antistoff mot IL-17 reseptor A (IL-17-RA), og blokkerer dermed effekten av alle IL-17 cytokiner (IL-17A, IL-17F, IL-17A/F, IL17C og IL-17E)	sc 210 mg uke 0, 1 og 2, deretter hver 2. uke.	-
Iksekizumab	Taltz®	Humanisert monoklonalt antistoff mot IL-17A	sc 160 mg uke 0, deretter 80 mg uke 2, 4, 6, 8, 10 og 12, deretter 80 mg hver 4. uke.	Psoriasisartritt Aksial spondyloartritt
Secukinumab	Cosentyx®	Humant monoklonalt antistoff mot IL-17A	sc 300 mg uke 0, 1, 2, 3 og 4, deretter 300 mg hver 4. uke.	Psoriasisartritt Aksial spondyloartritt

### Forundersøkelser og oppfølging

Før oppstart:

- Vurder vaksinasjonsstatus
- Ta hensyn til komorbiditeter
- Utelukk kroniske infeksjoner
- Sikker prevensjon hos fertile kvinner

Undersøkelser*	Før oppstart	Hver 3-6. mnd
Hb, Hct, Leukocytter, Trombocytter	X	X
Leverenzymmer	X	X
Kreatinin, CRP	X	(X)
HBV/HCV/HIV	X	
TB-screen (IGRA, f.eks Quantiferon®)	X	
Urinstix	X	
Graviditetstest**	X	
Rtg thorax***	X	

\*Det kan være behov å monitorere flere parametre med andre intervaller avhengig av klinikk, risiko, komorbiditeter og individuelle forhold  
 \*\* Fertile kvinner  
 \*\*\*Ikke anbefalt som standard i europeiske retningslinjer

Absolutte og relative kontraindikasjoner:

**Absolutte kontraindikasjoner:**

Alvorlige aktive infeksjoner

**Relative kontraindikasjoner:**

Inflammatorisk tarmsykdom

Tilbakevendende eller kroniske alvorlige infeksjoner

Malignitet

Graviditet/amming

Alvorlig depresjon/sucidialitet (Brodalumab – se avsnitt om komorbiditeter)

Bivirkninger:

Se Felleskatalogen for utfyllende informasjon

**Svært vanlige:** Reaksjoner på injeksjonssted

**Vanlige:** Infeksjoner – spesielt soppinfeksjoner (candidiasis, tinea), hodepine, diaré

**Mindre vanlige/sjeldne:** Nøytropeni, inflammatorisk tarmsykdom

## c. IL-12/23-hemmere

### IL-12/23-hemmere i LIS-anbudet:

Virkestoff	Handelsnavn	Virkningsmekanisme	Dosering voksne	Andre godkjente indikasjoner
Rizankizumab	Skyrizi®	Humanisert antistoff mot IL-23p19 – hemmer kun IL-23	sc 150 mg (2 × 75 mg) uke 0 og 4, deretter hver 12. uke	-
Ustekinumab	Stelara®	Humant monoklonalt antistoff rettet mot IL12p40 (som deles av IL12 og IL-23) – hemmer både IL-12 og IL-23	sc <i>Kroppsvekt ≤100 kg:</i> 45 mg uke 0 og 4, deretter hver 12. uke. <i>Kroppsvekt &gt;100 kg:</i> 90 mg uke 0, og 4, deretter hver 12. uke.	Psoriasisartritt Aksial spondyloartritt

Andre IL-23-hemmere med godkjent indikasjon i Norge:

Guselkumab (Tremfya) – anti-IL23p19

Tildrakizumab (Ilumetri) – anti-IL23p19

### Forundersøkelser og oppfølging

#### Før oppstart:

- Vurder vaksinasjonsstatus
- Ta hensyn til komorbiditeter
- Utelukk kroniske infeksjoner
- Sikker prevensjon hos fertile kvinner

Undersøkelser*	Før oppstart	Hver 3-6. mnd
Hb, Hct, Leukocytter, Trombocytter	X	X
Leverenzymmer	X	X
Kreatinin, CRP	X	(X)
HBC/HCV/HIV	X	
TB-screen (IGRA, f.eks Quantiferon®)	X	
Urinstix	X	
Graviditetstest**	X	
Røntgen thorax***	X	
*Det kan være behov å monitorere flere parametre med andre intervaller avhengig av klinikk, risiko, komorbiditeter og individuelle forhold ** Fertile kvinner ***Ikke anbefalt som standard i europeiske retningslinjer		

Absolutte og relative kontraindikasjoner:

**Absolutte kontraindikasjoner:**

Alvorlige aktive infeksjoner

**Relative kontraindikasjoner:**

Tilbakevendende eller kroniske alvorlige infeksjoner

Malignitet

Graviditet/amming

Bivirkninger:

Se Felleskatalogen for utfyllende informasjon

**Svært vanlige:** Reaksjoner på injeksjonssted

**Vanlige:** Infeksjoner (øvre luftvegsinfeksjoner)

## 10. SERUMMÅLING VED BEHANDLING MED TNF-HEMMERE

Ved behandlingssvikt på TNF-hemmere anbefaler en at det utføres serummåling dersom slike analyser er tilgjengelig.

For etanercept og adalimumab kan måling utføres uavhengig av tidspunkt for siste injeksjon, mens for infliksimab bør det utføres bunnmåling.

Ved terapissvikt på **adalimumab** måles serumkonsentrasjonen (antatt terapeutisk nivå: 5-12 mg/L - OUS)

- **Normalt s-nivå (antistoffer måles ikke):**
  - adalimumab seponeres. Bytte i henhold til LIS-anbud, men kan vurdere å bytte til annen klasse (IL17-hemmere, evt IL23-hemmere)
- **Lavt s-nivå og antistoffer:**
  - adalimumab seponeres. Bytte i henhold til LIS-anbud
- **Lavt s-nivå og ingen antistoffer:**
  - Doseringen bør økes til 40 mg hver uke, med påfølgende evaluering og ny s-måling etter 8-12 uker. Evaluering av effekt bør gjøres (så lenge det ikke foreligger antistoffer) med adekvat s-nivå av adalimumab. Økning av dose utover 40 mg ukentlig bør unngås. Forsøk på å trappe ned igjen til standard dosering kan gjøres dersom behandlingsmål er oppnådd etter 12 uker

Ved terapissvikt på etanercept måles serumkonsentrasjon (antatt terapeutisk nivå 1.5-5 mg/L - OUS)

- **Normalt s-nivå (antistoffer måles ikke ved etanercept):**
  - etanercept seponeres. Bytte i henhold til LIS-anbud
- **Lavt s-nivå**
  - Vurdere doseøkning til 50 mg 2 ganger per uke, med påfølgende evaluering og ny s-måling etter 8-12 uker. Evaluering av effekt bør gjøres med adekvat s-nivå av etanercept. Dersom behandlingsmål ikke oppnås etter 12 uker eller det tilkommer forverring ved senere nedtrapping til standard dose bør en vurdere bytte til annet middel

Ved terapisivikt på infliksimab måles serumkonsentrasjonen  
(antatt terapeutisk nivå: 3-8 mg /L - OUS)

- **Normalt s-nivå (antistoffer måles ikke):**
  - Infliksimab seponeres eller intervall forkortes/dose økes forbigående i 3-4 mnd. Et evt. bytte skjer i henhold til LIS-anbud, men bytte til annen klasse (IL17-hemmer, evt IL23-hemmer) kan vurderes
- **Lavt s-nivå og antistoffer:**
  - Infliksimab seponeres. Bytte i henhold til LIS-anbud
- **Lavt s-nivå og ingen antistoffer:**
  - Intervall kan forkortes til for eksempel hver 6. uke, videre evt. kan dose økes (til 10 mg/kg) forbigående med påfølgende evaluering og ny s-måling etter 3-4 mnd. Evaluering av effekt (så lenge det ikke foreligger antistoffer) bør gjøres med adekvat s-nivå av infliksimab

## 11. KOMORBIDITETER

Dette er et sammendrag av anbefalinger fra europeisk retningslinjer med noen få adapteringer til norske forhold. For utfyllende informasjon bør en konsultere de europeiske retningslinjer. Anbefalinger som avviker fra de europeiske retningslinjene er merket med \* og spesifikk referanse og/eller begrunnelse er angitt.

Therapy	Conventional systemic agents			
	Acitretin	Ciclosporin	Fumarates	Methotrexate
Concomitant psoriatic arthritis				↑↑ peripheral active joint involvement
Chronic inflammatory bowel disease: Crohn's Disease	↑ especially cases with mild paradoxical psoriasis			↑ 2 <sup>nd</sup> choice oral treatment
Chronic inflammatory bowel disease: Ulcerative colitis	↑ especially cases with mild paradoxical psoriasis	↑ 2 <sup>nd</sup> choice oral treatment		
Diabetes mel./metabolic syndrome		↓		↓
Dyslipidaemia	↓			
Advanced heart failure	↑	↓		↑
Heart Disease: Ischemic heart disease		↓		↑
Concomitant latent / treated TB	↑		↑	
Pregnancy	↓↓	↑ preferred conventional	↓	↓↓

  

Symbols	Implications <sup>1</sup>
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. See background text and specific recommendations
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.

Adapted from GRADE

Therapy	Small molecules	TNF inhibitors					Anti-IL12/23			Anti-IL17			Anti-IL23		
		Apremilast	Etanercept	Infliximab	Adalimumab	Certolizumab	Ustekinumab	Secukinumab	Ixekizumab	Brodalumab	Guselkumab	Tildrakizumab	Risankizumab		
Concomitant psoriatic arthritis		↑↑ if non-responder to MTX													
Chronic inflammatory bowel disease: Crohn's Disease				↑↑ 1 <sup>st</sup> choice				↓			↑ 2 <sup>nd</sup> choice if anti-TNF alpha not suitable				
Chronic inflammatory bowel disease: Ulcerative colitis	↑ 2 <sup>nd</sup> choice oral treatment		↑↑ 1 <sup>st</sup> choice			↑↑ 1 <sup>st</sup> choice		↓			↑ 2 <sup>nd</sup> choice if anti-TNF alpha not suitable				
Diabetes mel./ metabolic syndrome															
Dyslipidaemia															
Advanced heart failure	↑	↓↓								↑					
Heart Disease: Ischemic heart disease							↑								
Concomitant latent / treated TB	↑	↓↓									↑				
Pregnancy	↓					↑ preferred choice biologic									

  

Symbols	Implications <sup>2</sup>
↑↑	We believe that all or almost all informed people would make that choice.
↑	We believe that most informed people would make that choice, but a substantial number would not. See background text and specific recommendations
↓	We believe that most informed people would make a choice against that intervention, but a substantial number would not.
↓↓	We believe that all or almost all informed people would make a choice against that choice.

Adapted from GRADE

**Tabeller:** Oversikt for konvensjonelle systemiske og biologiske midler og egnethet ved ulike komorbiditeter og spesielle kliniske situasjoner. Fra Nast et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2021 doi: 10.1111/jdv.16926

## Psoriasisartritt

### *Konvensjonelle systemisk midler:*

- Tidlig oppstart med metotreksat er anbefalt for pasienter med perifer leddaffeksjon med symptomer på tross av NSAIDs
- Metotreksat anbefales ikke ved aksial artritt eller enthesitt grunnet dårlig effekt

### *Biologiske:*

- Alle biologiske som er godkjent for plakkpsoriasis er også effektiv for psoriasisartritt.
- Obs: ulik dosering basert på indikasjon PsA eller psoriasis (f.eks. secukinumab)
- Brodalumab og risankizumab har ikke godkjent indikasjon psoriasisartritt, men nyere studier tyder på at de er effektive<sup>1,2</sup>

## Inflammatorisk tarmsykdom (IBD)

### *Konvensjonelle systemisk midler:*

- Acitretin anses som nøytral ved IBD og anbefales som tilleggsbehandling, spesielt ved mild paradoksal psoriasis
- Konvensjonelle immunosuppressiva som metotreksat (ved Crohn sykdom) og ciclosporin (ved aktiv ulcerøs kolitt) er også behandlingsalternativer, men er sjeldent aktuelle ved aktiv IBD
- Dimetylfumarat er sjeldent aktuelt ved IBD grunnet kjente GI-bivirkninger av dimetylfumarat

### *Biologiske*

- Ved kombinert psoriasis og inflammatorisk tarmsykdom anbefales biologisk behandling som er effektiv for begge tilstander:
  - o Førstevalg: TNF-hemmer
  - o Andrevalg: Ustekinumab
- Dersom disse ikke kan benyttes, og psoriasis er hovedplagen, kan en vurdere behandling med IL-23-hemmer (Risankizumab eneste aktuelle i LIS-anbud per nå)
- IL17-hemmer anbefales ikke for pasienter med kjent IBD

## Malignitet

Det er ingen gode studier som har studert risiko for residiv av cancer ved systemisk behandling av psoriasis. En har derfor lite grunnlag å basere anbefalinger på. Faktorer som er av betydning for risiko for residiv er: tid siden cancer, type cancer og stadium av cancer (aggressivitet, generell residivrisiko, immunogenisitet).

### *Konvensjonelle systemisk midler:*

- For pasienter med nylig malignitet anbefaler en topikal behandling, fototerapi og/eller acitretin
- Det er ikke lenger satt absolutt grense på fem år etter behandlet malignitet før en kan starte opp med immunosuppressiv behandling
- Dersom oppstart er nødvendig før det er gått fem år må det gjøres en nøye vurdering der pasient og også gjerne onkolog involveres i beslutningstaking
- Dersom dårlig effekt av topikal behandling, fototerapi og/eller acitretin, anbefales det oppstart med metotreksat i første omgang
- Ciclosporin bør ikke brukes ved tidligere malignitet

---

<sup>1</sup> Mease PJ et al. *Ann rheum dis* 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216835

<sup>2</sup> Ostor A et al. *Ann rheum dis* 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-eular.2695



#### *Biologiske midler:*

- Både TNF-hemmere, IL17-hemmere og IL23-hemmere kan vurderes dersom nevnte tiltak ikke fører frem, men krever nøye individuelle vurderinger.
- Valg av behandling bør gjøres evt i samarbeid med universitetsklinikk og behandlende onkolog
- For TNF-hemmere foreligger det lang observasjonstid, uten at det er sikre holdepunkt for at det generelt øker risiko for malignitet
- For IL23-hemmere og IL17-hemmer foreligger det mye kortere observasjonstid og dermed mer usikkert, men i motsetning til anti-TNF så er det mindre immunologisk rasjonale for påvirkning av tumorimmunitet

#### Depresjon og suicidale tanker

Pasienter med psoriasis bør følges opp mtp psykisk helse grunnet forhøyet risiko for depresjon og angst. Generelt fører effektiv behandling av psoriasis til forbedring av psykisk velvære, og det er lite evidens for at noen behandling påvirker psykisk helse negativt

#### *Konvensjonelle systemisk midler:*

- For acitretin finnes det rapporter på depresjon, forverret depresjon, angst og stemningsforandringer, men nyere studier konkluderer med at det foreligger lite evidens for økt risiko for depresjon og selvmord ved bruk av acitretin

#### *Biologiske midler:*

- Brodalumab bør brukes med forsiktighet ved kjent depresjon og/eller suicidalitet. Dette er basert på noen selvmord i fase-3-studiene. Det er dog ikke funnet noen kausal sammenheng mellom brodalumab og suicidalitet

#### Diabetes og metabolsk syndrom

##### *Konvensjonelle systemisk midler:*

- Ved kjent diabetes og/eller metabolsk syndrom bør en være varsom ved bruk av metotreksat grunnet risiko for leverfibrose\* (EuroGuiDerm fraråder bruk av metotreksat, men utvalget anser at det kan være akseptabelt under nøye oppfølging)
- Ciclosporin anbefales ikke ved diabetes og/eller metabolsk syndrom
- For acitretin er dets effekt på insulinresistens uavklart, men det er ingen kontraindikasjon ved diabetes
- For pasienter med dyslipidemi frarådes bruk av acitretin

##### *Biologiske midler:*

- Det er ingen spesifikke anbefalinger om bruk av biologiske midler ved diabetes og metabolsk syndrom, og alle legemidler kan benyttes

#### Iskemisk hjertesykdom

##### *Konvensjonelle systemisk midler:*

- For pasienter med etablert iskemisk hjertesykdom er metotreksat anbefalt som førstelinjebehandling
- Acitretin og ciclosporin bør unngås ved etablert iskemisk hjertesykdom

##### *Biologiske midler:*

- Alle biologiske kan brukes av pasienter med iskemisk hjertesykdom (unntatt ved samtidig alvorlig hjertesvikt) men anti-IL23 har foreløpig relativt lite evidens for denne pasientgruppen

- TNF-hemmere, IL17-hemmere og IL23-hemmere kan anbefales som andrelinjebehandling etter metotreksat
- Etter at europeiske retningslinjer ble ferdigstilt er det publisert data på økt risiko for kardiovaskulære hendelser tidlig etter oppstart (innen 6 mnd) ustekinumab\*. Varsomhet anbefales ved oppstart av dette medikamentet ved økt kardiovaskulær risiko, men det er ikke grunnlag for endring for pasienter som allerede står på medikamentet<sup>3</sup>

## Hjertesvikt

### *Konvensjonelle systemisk midler:*

- Metotreksat og acitretin kan brukes ved alvorlig hjertesvikt (se også anbefalinger for ischemisk hjertesykdom)
- Ciclosporin bør ikke foreskrives ved alvorlig hjertesvikt

### *Biologiske midler:*

- Ved moderat til alvorlig hjertesvikt (NYHA klasse III/IV) er TNF-hemmere kontraindisert.
- Ved mild hjertesvikt bør TNF-hemmere anvendes med varsomhet og seponeres ved forverring av symptomer
- IL17-hemmere og IL23-hemmer er anbefalte biologiske behandlinger ved hjertesvikt

## Kroniske nyresykdommer

### *Konvensjonelle systemisk midler:*

- Acitretin, dimetylfumarat og metotreksat kan trygt brukes ved mild til moderat nyresvikt (GFR > 30), men behandling bør skje under nøye monitorering med evt dosejusteringer
- Metotreksat og dimetylfumarat bør unngås ved alvorlig nyresvikt (eGFR < 30)

### *Biologiske midler:*

- Alle biologiske medikamenter kan benyttes ved alle stadier av nyresvikt

## Nevrologiske sykdommer

- Med unntak av TNF-hemmer så kan alle konvensjonelle og biologiske midler anvendes på pasienter med kroniske nevrologiske sykdommer
- Dimetylfumarat kan anbefales ved samtidig kjent multippel sklerose (MS) (det finnes eget godkjent dimetylfumarat-preparat for MS: Tecfidera)
- TNF-hemmer er kontraindisert ved kjent MS og andre demyeliniserende tilstander, og bør også unngås dersom førstegradsslektninger har slike tilstander

## Hepatitt B & C

- Det anbefales screening for hepatitt B og C før oppstart med biologiske midler, men bør også vurderes før oppstart med metotreksat hos høy-risiko pasienter
- Ved positiv HBc-as (dvs tidligere infeksjon eller kronisk infeksjon) men negativ HbsAg bør HBV-DNA måles
- Ved positiv HBc-as men negativ HbsAg OG HBV-DNA kan acitretin, MTX, dimetylfumarat, IL17-hemmer, IL23-hemmer benyttes, men regelmessig testing av HbsAg/HBV-DNA (f.eks hver 3. mnd) anbefales. Vurder henvisning til infeksjonsmedisiner

<sup>3</sup> Poizeau F et al. *JAMA dermatol* 2020. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.2977

- TNF-hemmere anbefales ikke ved mulig kronisk hepatitt B, så fremt det finnes andre behandlingsalternativer
- Ved positiv HbsAg eller positiv HBV-DNA bør infeksjonsmedisiner alltid konsulteres før oppstart med systemisk behandling mtp profylaktisk antiviral behandling

#### Tuberkulose (TB)

- Ved positiv Interferon-gamma release assay (IGRA) bør pasienten henvises til infeksjonsmedisiner/lungemedisiner for vurdering av oppstart TB-behandling
- Selv ved behandlet latent TB anbefales det at en unngår TNF-hemmer dersom det finnes andre behandlingsalternativer
- Acitretin, dimetylfumarat og IL17/IL-23-hemmere er anbefalt ved behandlet latent TB
- Før oppstart med IL17/IL-23-hemmere må pasient ha fullført minst 1 mnd av TB-behandling

## 12. SVANGERSKAP OG AMMING

Ved spørsmål rundt bruk av systemiske midler i forbindelse med graviditet og amming anbefales det å benytte veileder utarbeidet av Nasjonal kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer (NKSJ), [www.nksj.no](http://www.nksj.no).

Her er et sammendrag av anbefalinger fra de europeiske retningslinjer, men med noen endringer basert på spesifikke anbefalinger fra NKSJ.

### Svangerskap/Amming

#### *Konvensjonelle systemisk midler:*

- Metotreksat, acitretin og dimetylfumarat er kontraindisert hos kvinner som planlegger graviditet, og bør heller ikke brukes under amming
- Dersom ønske om oppstart av immunosuppressiva i 2. eller 3. trimester kan ciklosporin benyttes

#### *Biologiske midler:*

- TNF-hemmere kan brukes frem til fastslått svangerskap men bør seponeres i første trimester
- Unntaket er certolizumab pegol som ikke overføres gjennom placenta og dermed anses som trygg (men denne har ikke godkjent refusjon for psoriasis i Norge).
- Dersom sterk indikasjon kan andre TNF-hemmere benyttes gjennom hele svangerskapet, men det er da viktig at barnet får utsatt administrering av levende vaksiner (se eget kapittel om vaksiner)
- TNF-hemmere kan restarteres 2 uker etter fødsel så fremt ingen erkjent infeksjon, og kan da trygt brukes under amming
- Interleukin-hemmere anbefales ikke ved konsepsjon, svangerskap eller ved amming grunnet lite data\* (Basert på veileder fra norsk kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer, [www.nksj.no](http://www.nksj.no))

### Paternel bruk

#### *Konvensjonelle systemisk midler:*

- Menn anbefales å seponere MTX 3 mnd før en forsøker å befrukte partner. Dette på bakgrunn av mulig risiko for redusert sæd kvalitet
- Det er ingen evidens for at acitretin påvirker mannlig fertilitet, heller ikke for teratogenisitet ved befruktning av menn som bruker acitretin. Det kan være spor av acitretin i sæden. Gravide kvinner bør unngå kontakt med sæd fra menn som bruker acitretin og barrieremetoder anbefales under graviditet, selv om risikoen er lav

#### *Biologiske midler:*

- Det er ingen holdepunkt for at biologiske legemidler påvirker fertilitet

## 13. SYSTEMISK BEHANDLING AV PEDIATRISK PSORIASIS<sup>4</sup>

### Vurdering av alvorlighetsgrad:

PASI og BSA (kroppsdelene har ulik andel av totalt kroppsareal hos små barn ift. voksne). Children-DLQI (CDLQI) tekst eller tegneserie kan brukes for vurdering av livskvalitet.

### Momenter å vurdere hos barn:

Samtidig psoriasis artritt (PsA) (velge medikament med effekt på PsA, evt. tillegg av MTX)

Samtidig IBD (unngå IL-17 hemmer)

Langtidsbivirkninger

Vedlikeholdsdosen ved konvensjonell systemisk behandling tilstrebes så lav som mulig

Fremskynde vaksinerings (se vedlegg: Vaksinasjon)

Fertilitet

Dosejustering ut fra vekt

### Konvensjonelle systemiske medikamenter:

#### **Metotreksat:**

**Indikasjon:** Utbredt kronisk psoriasis. Står ikke noe om barn med psoriasis i Felleskatalogen. MTX kan likevel være indisert til barn med moderat til alvorlig psoriasis, PsA el. erythrodermi.

**Dose:** 0,2-0,5 (evt. 0,7) mg/kg/uke. Barn > 12 år kan oftest doseres som voksne. Kombineres med folsyre 1 mg 5-7 dager per uke.

**Oppfølging og kontraindikasjoner:** Som hos voksne. Se generell info om MTX.

**Bivirkninger:** Korttids- og langtidsbivirkninger er sjeldnere og ofte mindre alvorlig hos barn, men må følges opp med laboratorieundersøkelser som hos voksne.

#### **Neotigason:**

**Indikasjon:** Alvorlig psoriasis (erythrodermi, pustuløs) hos barn

**Dose:** 0,1-0,5 mg/kg/dag (1 mg/kg kan være nødvendig i perioder). Maks døgndose 35 mg.

**Oppfølging og kontraindikasjoner:** Som hos voksne. Se generell info om Neotigason.

**Bivirkninger:** Som hos voksne. I tillegg bør monitorering omfatte anamnese ift. vekstkurve og smerter (sporadiske rapporter om skjelettforandringer etter langtidsbehandling) med retinoider. På klinisk indikasjon; røntgen av røknokler og columna.

Obs! Unngå graviditet i 3 år etter seponering.

#### **Ciklosporin:**

**Indikasjon:** Har ikke godkjenning for pediatrik psoriasis, men kan likevel være indisert kortvarig ved alvorlig psoriasis hos barn dersom rask respons er ønskelig.

**Dose:** Barn må ofte ha høyere dose per kg kroppsvekt enn voksne, gjerne total døgndose 1,5-5 mg/kg/dag fordelt på 2-3 doser.

**Oppfølging, kontraindikasjoner og bivirkninger:** Som hos voksne. Se generell info om CyA. Blodprøver og blodtrykk skal monitoreres før og under behandling.

**Dimetylfumarat:** Ingen godkjenning for pediatrik psoriasis, og det er lite klinisk erfaring.

---

<sup>4</sup> Disse anbefalingene er basert på klinisk praksis, Felleskatalogen samt amerikanske retningslinjer: Menter A. et al., JAAD, 2020;82:161-201

## Biologiske midler i behandling av pediatrik psoriasis:

Godkjent for pediatrik psoriasis 2021	Godkjent i Beslutningforum	Alder, indikasjon i felleskatalogen
Adalimumab	Ja	> 4 år
Etanercept	Ja	> 6 år
Iksekizumab	Ja (31.05.21)	> 6 år
Secukinumab	Ja (14.12.20)	> 6 år
Ustekinumab	Ja (18.01.21)	> 6 år

Ved manglende effekt etter 12-16 uker, bør seponering av aktuelle behandling vurderes. Oppfølging, kontraindikasjoner og bivirkninger; se generell informasjon om medikamentet.

### Adalimumab:

**Indikasjon:** Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos ungdom og barn  $\geq 4$  år.

#### Dose baseres på kroppsvekt:

Initialt gis en dose, etterfulgt av en dose påfølgende uke, deretter hver 2. uke.

15-29 kg: 20 mg (kun sprøyte Humira har denne dosen)

$\geq 30$  kg: 40 mg (penn eller sprøyte)

### Etanercept:

**Indikasjon:** Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos ungdom og barn  $\geq 6$  år.

#### Dose baseres på kroppsvekt: Dosering 1 gang per uke

<62,5 kg: 0,8 mg/kg (innhold i hetteglass 10 mg eller 25 mg blandes med injeksjonsvæske og lege må angi volum som skal injiseres. Oppdater volum i takt med vekt! Maks 50 mg/dose.

$\geq 62,5$  kg: forhåndsfylt sprøyte eller penn (50 mg)

### Sekukinumab:

**Indikasjon:** Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos ungdom og barn  $\geq 6$  år.

**Dose baseres på kroppsvekt:** Initialt gis 1 dose per uke i 5 uker, deretter 1 dose per måned som vedlikeholdsbehandling.

< 50 kg: 75 mg

$\geq 50$  kg: 150 mg (kan økes til 300 mg, dvs. 2 stk. 150 mg inj.)

### Ustekinumab:

**Indikasjon:** Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos ungdom og barn  $\geq 6$  år.

**Dose baseres på kroppsvekt:** Administreres i uke 0 og 4, og deretter hver 12. uke.

<60 kg: 0,75 mg/kg: lege må angi volum: følgende formel kan brukes: Kroppsvekt (kg)  $\times$  0,0083 (ml/kg) eller se tabell i FK. Oppdater volum i takt med vekt!

$\geq 60$ - $\leq 100$  kg: 45 mg

>100 kg: 90 mg

### Iksekizumab:

**Indikasjon:** Moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos ungdom og barn  $\geq 6$  år.

**Dose baseres på kroppsvekt:** (se FK for prosedyre ved tilberedning av 40 mg dose)

25-50 kg: 80 mg uke 0, deretter 40 mg hver 4. uke

>50 kg: 160 mg uke 0, deretter 80 mg hver 4. uke

Infliksimab, Brodalumab, Risankizumab og Apremilast: Ikke godkjent indikasjon for barn

## 14. VAKSINASJON

### Anbefalte vaksiner ved iatrogen immunsvekt/immunsuppresjon

Vaksinasjonsveilederen til FHI:

<https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/>

<b>Risikogruppe</b>	<b>Vaksine mot</b>	<b>Barn</b>	<b>Voksne</b>	<b>Blå rp.</b>
Før, så årlig	Influenza	+	+	Nei
Før, så hvert 5.-10. år	Pneumokokk*	?	+	Nei
Booster hvert 10. år	dtP-IPV	Se under	+	Nei
Før oppstart	Varicella (levende)**	+	?	Ja
	Andre vaksiner	Se under	Se under	

\*Pneumovax er mest aktuelt hos voksne eller dersom barnet har lungesykdom eller andre risikofaktorer for alvorlig pneumokokksykdom i tillegg til immunsuppresjon.

\*\*Bør vurderes før oppstart dersom pasienten ikke har hatt varicella (oftest barn). Obs! levende svekket.

### Vaksiner fra barnevaksinasjonsprogrammet må fremskyndes/planlegges:

Barn som skal starte immunsupprimerende behandling (MTX, biologisk), bør få tilbud om alle levende, svekkede vaksiner det er indikasjon for før oppstart (vanligvis varicella-vaksine til seronegative og boosterdose MMR<sup>5</sup> hvis før 6. klasse). Andre vaksiner kan også være aktuelle. Systemisk behandling kan vanligvis startes 4 uker etter vaksinasjon (se under).

### Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge 2018:

<b>Alder</b>	<b>Vaksinasjon mot</b>
6 uker	Rotavirus sykdom (L)
3 måneder	Rotavirus sykdom (L) DTP-IPV-Hib-Hep B PKV13
5 måneder	DTP-IPV-Hib-Hep B PKV13
12 måneder	DTP-IPV-Hib-Hep B PKV13
15 måneder	MMR (L)
2. trinn (ca. 7 år)	DTP-IPV
6. trinn (ca. 11 år)	MMR (L)
7. trinn (ca. 12 år)	2 doser HPV (immunsupprimerte 3 doser)
10. trinn (ca. 15 år)	dtP-IPV
Barn med foreldre fra høyendemiske land	Tuberkulose (BCG) ved 6 ukers alder

(L)= levende, svekket vaksine

DTP-IPV-Hib-Hep B: difteri-tetanus-kikhoste-polio-haemophilus influenzae-type B og hepatitt B

PKV13: pneumokokksykdom

dtP-IPV: lavdose difteritoksoid og tetanustoksoid (difteri-tetanus-kikhoste-polio)

MMR: meslinger, kuma, røde hunder

HPV: humant papillomavirus

<https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965&key=144462>

<sup>5</sup> Ifølge Nasjonal veileder i revmatologi ([www.norskrevmatologi.no](http://www.norskrevmatologi.no)) ser det ut til å være trygt med boosterdose MMR for barn som står på biologiske legemidler og metotreksat i doser <15 mg/m<sup>2</sup>/uke. Dette er derimot ikke angitt i retningslinjer fra FHI, og individuell vurdering av nytte/risiko må gjøres dersom aktuelt.

### Inaktiverte/ikke-levende vaksiner ved immunsupprimerende behandling:

Inaktiverte vaksiner bør tilbys før oppstart av immunsuppresjon. For optimal effekt bør det gå **2 uker fra vaksinasjon til oppstart** av immunsuppresjon.

Immunsupprimerte pasienter kan ha lavere respons på vaksiner, men usikkert om dette gjelder for biologiske medikamenter til behandling av psoriasis. Immunsuppresjon er derfor ikke grunn til å unnlate vaksinasjon med ikke-levende (inaktiverte) vaksiner.

Immunsupprimerte pasienter har økt risiko for HPV-relatert kreft, og ettersom det ikke er data for effekt av 2-doseprogram hos pasienter som står på immunsuppresjon skal disse tilbys **3 doser HPV-vaksine** uavhengig av alder.

### Levende, svekkede vaksiner ved immunsupprimerende behandling:

Som hovedregel kontraindiserte til immunsupprimerte, men kan vurderes før behandlingsstart. Etter vaksinasjon med levende, svekkede vaksiner, **bør det gå 4 uker** (lengre for BCG) før oppstart av immunsupprimerende behandling.

**MMR**-vaksine: andre dose som tilbys i 6. klasse kan fremskyndes før oppstart av immunsupprimerende behandling.

**Varicella-zostervirus (VZV)**-vaksine: mål antistoff mot VZV. Seronegative bør få minst 1 dose Varicellavaksine før oppstart av immunsuppresjon. Helst bør det gis to doser med minst 6-ukers intervall (minimum 4 uker), dvs. vente minst 10 uker etter 1. vaksine før oppstart.

**BCG**-vaksine: effekt 6-12 uker etter vaksinasjon. Det er uklart hvor lenge BCG-bakterien kan overleve i kroppen. Utvis forsiktighet med å tilby BCG-vaksine til barn som skal starte immunsuppresjon. Individuell vurdering av indikasjon. Hvis BCG-vaksine gis, bør immunsuppresjon ikke startes før 3 måneder etter vaksinen og såret er tilhelet.

**Gulfeber**-vaksine: for individ med tilknytning til land der gulfebervaksinasjon kreves, kan det være aktuelt å tilby vaksine før oppstart av immunsupprimerende behandling.

### Levende svekket vaksine under immunsuppresjon:

For barn på immunsupprimerende behandling som har behov for en levende, svekket vaksine, kan dette gis etter en behandlingspause.

Behovet for vaksinasjon må veies mot risiko for forverring av grunnsykdommen ved et behandlingsopphold. Lengde av pause avhenger av type immunsuppresjon, for de fleste typer er det anbefalt pause på 3 måneder før vaksinasjon og 4 uker etter vaksinasjon.

### Gravide og spedbarn:

Ved bruk av biologiske legemidler som passerer placenta til kvinner etter uke 22 i svangerskap, vil legemidlene overføres til barnet som blir født med immunsuppresjon (ofte høyere nivåer enn hos mor, pga. aktiv transport over placenta).

Barnet bruker lengre tid på å bryte ned de biologiske legemidlene, fordi nyfødte har systemer for å 'spare' på mors antistoffer. Med biologiske legemidler som er bygget på antistoffstruktur, betyr det at nyfødte har lengre halveringstid enn andre.

**Nyfødte der mor har brukt biologisk behandling etter uke 22 i svangerskapet skal derfor ikke ha rotavirusvaksine og BCG skal utsettes til minst 6-månedersalder.**