

Mai 2021

Veiledende anbefalinger ved systemisk behandling av plakkpsoriasis

INNHALDSFORTEGNELSE

1. UTVALGETS SAMMENSETNING:	3
2. MANDAT	3
3. KILDER.....	3
4. INTRODUKSJON/BAKGRUNN	4
5. FORSKRIVNING AV SYSTEMISKE LEGEMIDLER	5
6. KRITERER FOR BRUK AV BIOLOGISKE LEGEMIDLER VED PSORIASIS	6
7. TERAPIMÅL	7
8. KONVENSJONELLE SYSTEMISKE LEGEMIDLER	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	17
c. IL-12/23-hemmere	19
10. SERUMMÅLING VED BEHANDLING MED TNF-HEMMERE	21
11. KOMORBIDITETER	23
12. BARNEØNSKE, SVANGERSKAP OG AMMING	28
13. SYSTEMISK BEHANDLING AV PSORIASIS HOS BARN	29
14. VAKSINASJON	31

1. UTVALGETS SAMMENSETNING:

Olav Sundnes, spesialist i hud- og veneriske sykdommer, ph.d., Oslo universitetssykehus (leder av utvalget)

Flora Balieva, spesialist i hud- og veneriske sykdommer, ph.d., Stavanger universitetssykehus

Kjersti Danielsen, spesialist i hud- og veneriske sykdommer, ph.d., Volvat Nordnorsk Hudlegesenter, Tromsø

Silje Solberg, spesialist i hud- og veneriske sykdommer, ph.d., Haukeland universitetssykehus

2. MANDAT

Styret i Norsk forening for dermatologi og venerologi (NFDV) ga i desember 2019 arbeidsutvalget mandat til å utarbeide veiledende anbefalinger for systemisk behandling av psoriasis. 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- α -hemmere og andre biologisk betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Revidert utgave februar 2010. Sosial- og helsedirektoratet, IS-1478
- Felleskatalogen. www.felleskatalogen.no

Øvrige spesifikke kilder er angitt som fotnoter i teksten.

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- α 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 hudleger. For psoriasis definerte det hvilket nivå av sykdomsaktivitet og eventuelle andre krav som skulle være oppfylt før en pasient kunne tilbys behandling med biologiske legemidler. 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 mot 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 prisforskjellen mellom konvensjonelle systemiske legemidler og TNF-hemmere. LIS-anbudet for biologiske legemidler (TNF-BIO) har også lyktes med å oppnå store besparelser i utgifter for helsevesenet. Hudleger er representert i TNF-BIO spesialistgruppen, og disse gir viktige bidrag til prosessen. Anbudet gir føringer til rekkefølge for forskrivning av biologiske legemidler, 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 systemiske legemidler for psoriasis er best mulig oppdatert på feltet. I 2020 ble de europeiske retningslinjene for systemisk behandling av plakkpsoriasis 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 plakkpsoriasis, 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 sitt arbeid og har dessuten tatt hensyn til tidligere nasjonale retningslinjer for krav til oppstart av biologiske legemidler. 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 plakkpsoriasis og tatt med korte anbefalinger om bruk av konvensjonelle systemiske legemidler. Der vi avviker fra de europeiske retningslinjene, er dette merket og begrunnelse angitt. Vi har også utarbeidet en egen seksjon om behandling av psoriasis hos barn og om 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 hudleger.

5. FORSKRIVNING AV SYSTEMISK BEHANDLING

Initiering av systemisk behandling for psoriasis bør utføres av hudleger. Registrering av PASI-skår og DLQI-skår 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. Forskrivningen 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 forskrive 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 bruk av biologiske legemidler skal vedtak baseres på skriftlig dokumentasjon av pasientenes sykehistorie, tidligere gjennomgått behandling og aktuell sykdomstilstand. Pasienten trenger ikke nødvendigvis selv møte til undersøkelse ved avdelingen som skal godkjenne behandlingen når behandlingen skjer ved en annen avdeling.

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; f.eks. 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 bruk av et biologisk legemiddel 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 legemidler

Per i dag er dette ikke et krav for pasienter med psoriasis. Biologiske legemidler kan ev. kombineres med metotreksat, noe som spesielt bør vurderes ved bruk av 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 ≤ 4

OG

- ≥ 4 -poeng forbedring av DLQI

Merknader:

- Det er ønskelig med stabil DLQI ≤ 5 i løpet av første behandlingsår, men dette må ses i lys av at DLQI kan være forhøyet grunnet faktorer som ikke er 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 bruk av biologiske legemidler kan en ikke alltid forvente lik effekt ved reintroduksjon av samme legemiddel.

8. KONVENSJONELLE SYSTEMISKE LEGEMIDLER

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. Tablettene skal tas 1 time før eller 2 timer etter måltid. MTX kan også gis subkutan eller intramuskulært en gang per uke. Parenteral administrering gir økt biotilgjengelighet og mindre gastrointestinale bivirkninger, men er kostbart og kan for noen være 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 7,5-15 mg/uke og bør ikke overstige 25 mg/uke. Ved MTX dose >10 mg/ uke eller ved bivirkninger anbefales samtidig bruk av folsyre; forskjellige doseringsregimer praktiseres: 5 mg 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, tpk,	X	X	X	X
Leverenzymmer	X	X	X	X
Kreatinin, CRP	X	X	X	X
HBC/HCV	X			
Graviditetstest**	X			
Urinstix***	X			
Røntgen thorax***	(X)			
Vurdering av kronisk leverpåvirkning	Se under			
<i>Kan vurderes på indikasjon: HIV, Albumin, HbA1c, lipidstatus, TB-screen, Hemofec</i>	X			

NB: Det kan være behov å monitorere flere/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.

PIIINP	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
Elastografi (Fibroscan®)	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
Gastrointestinalt 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 hårfall. Vanlige bivirkninger er forhøyede leverprøver, beinmargssuppresjon (leukopeni), gastritt og 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, samt psoriasis-erythrodermi og pustuløs psoriasis. Forsøksvis ved hyperkeratosis palmoplantaris.

Dosering:

Utleveres kun etter resept fra dermatologisk sykehusavdeling/spesialist i hud- og veneriske sykdommer.

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

Vedlikeholdsdose: Baseres på toleranse og effekt, vanligvis 25-50 mg. Optimalt terapeutisk resultat oppnås etter 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 ev. utrede ev. leddplager.

Hos kvinner i fertil alder: graviditet og amming må utelukkes. Pasienter må informeres om behov for langtidsprevensjon (dvs. 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
Leverenzymmer*	X	X	X	X
Fastende Kolesterol og Triglyserider**	X	X		X
Kreatinin	X			
Glukose, fastende	X	Ofte hos diabetikere		
Graviditetstest (fertile kvinner)	X	Månedlig hos kvinner i fertil alder		

NB: Det kan være behov å monitorere flere/færre parametre med andre intervaller 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 overvåking 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 iskemisk hjertesykdom

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

Bivirkninger

Se Felleskatalogen for utfyllende informasjon

Svært vanlige:

Tørre slimhinner og hud, alopesi (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 Felleskatalogen for anbefalt opptrappingsregime.

Forundersøkelser og oppfølging:

Analyse	Før oppstart	Hver 3. mnd
Hematologi: (Hb, tpk, leukocytter m/ diff)	X	X
Kreatinin	X	X
Leverenzymmer	X	X
Urinstix	X	X
Graviditetstest (fertile kvinner)	X	

NB: Det kan være behov å monitorere flere/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: utføre månedlige blodprøver inntil nivået returnerer til $\geq 1 \times 10^9$ /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/ammning

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 finnes imidlertid lang klinisk erfaring, og ciklosporin kan i noen tilfeller vurderes. Ciklosporin 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
Adalimumab	<u>Original:</u> Humira [®] <u>Biotilsvarende:</u> Hyrimoz [®] Imraldi [®] Idacio [®] Amgevita [®] Hulio [®]	Humant monoklonalt antistoff mot TNF. Hemmer løselig og transmembrane former av TNF.	<i>subkutant</i> 80 mg uke 0, 40 mg uke 1, deretter 40 mg hver annen uke	Hidradenitt Artritt (psoriasis, revmatoid, spondyloartitt) IBD (Crohns og UC) Uveitt
Etanercept	<u>Original:</u> Enbrel [®] <u>Biotilsvarende:</u> Benepali [®] Erelzi [®]	Fusjonsprotein mellom deler av humant IgG og reseptor for TNF. Hemmer løselig TNF.	<i>subkutant</i> 50 mg én gang per uke eller 25 mg to ganger per uke	Artritt (psoriasis, revmatoid, spondyloartritt)
Infliximab	<u>Original:</u> Remicade [®] <u>Blotilsvarende:</u> Zessly [®] Flixabi [®] Remsima [®] Inflectra [®]	Kimerisk monoklonalt antistoff mot TNF. Hemmer løselig og transmembrane former av TNF.	<i>intravenøst</i> 5 mg/kg i.v. uke 0, 2 og 6, deretter hver 6.-8. uke.	Artitt (psoriasis, revmatoid, spondyloartitt) Inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom og ulcerøs kolitt)

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, tpk	X	X	X	X
Leverenzymmer	X	X	X	X
Kreatinin, CRP	X	(X)	(X)	(X)
HBC/HCV/HIV	X			
TB-screen (IGRA, f.eks Quantiferon®)	X			
Urinstix	X			
Graviditetstest (fertile kvinner)	X			
Røntgen thorax	X			

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

Undersøkelser før og etter oppstart **infliksimab**:

Undersøkelser	Tid			
	Før oppstart	2 uker	6 uker	Før hver infusjon
Hb, leukocytter m/diff, tpk	X	X	X	X
Leverenzymmer	X	X	X	X
Kreatinin, CRP	X	X	X	X
HBC/HCV/HIV	X			
TB-screen (IGRA, f.eks Quantiferon®)	X			
Urinstix	X			
Graviditetstest (fertile kvinner)	X			
Røntgen thorax	X			

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

Absolutte og relative kontraindikasjoner:

Absolutte kontraindikasjoner:

Alvorlige aktive infeksjoner (inkludert aktiv tuberkulose og aktiv hepatitt B eller C)

Moderat til alvorlig hjertesvikt

Relative kontraindikasjoner:

Multipel sklerose

Latent tuberkulose

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 tuberkulose, 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)	<i>subkutant</i> 210 mg uke 0, 1 og 2, deretter hver 2. uke.	-
Iksekizumab	Taltz®	Humanisert monoklonalt antistoff mot IL-17A	<i>subkutant</i> 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	<i>subkutant</i> 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)
HBC/HCV/HIV	X	
TB-screen (IGRA, f.eks Quantiferon®)	X	
Urinstix	X	
Graviditetstest (fertile kvinner)	X	
Rtg thorax	X	

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

Absolutte og relative kontraindikasjoner:

Absolutte kontraindikasjoner:

Alvorlige aktive infeksjoner

Relative kontraindikasjoner:

Inflammatorisk tarmsykdom

Tilbakevendende eller kroniske alvorlige infeksjoner

Malignitet

Graviditet/amming

Alvorlig depresjon/sucidalitet (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	<i>subkutant</i> 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	<i>subkutant</i> <i>Kroppsvekt ≤100 kg:</i> 45 mg uke 0 og 4, deretter hver 12. uke. <i>Kroppsvekt >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 (fertile kvinner)	X	
Røntgen thorax	X	
<i>NB: Det kan være behov å monitorere flere/færre parametre med andre intervaller avhengig av klinikk, risiko, komorbiditeter og individuelle forhold</i>		

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)

UTKAST

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

- Normalt serumnivå (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 serumnivå og antistoffer:
 - adalimumab seponeres. Bytte i henhold til LIS-anbud
- Lavt serumnivå 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 serumnivå 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 terapisivikt på **etanercept** måles serumkonsentrasjon (antatt terapeutisk nivå 1.5-5 mg/L - OUS)

- Normalt serumnivå (antistoffer måles ikke ved etanercept):
 - etanercept seponeres. Bytte i henhold til LIS-anbud
- Lavt serumnivå
 - Vurdere doseøkning til 50 mg 2 ganger per uke, med påfølgende evaluering og ny serummåling etter 8-12 uker. Evaluering av effekt bør gjøres med adekvat serumnivå 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 serumnivå (antistoffer måles ikke):
 - Infliksimab seponeres eller intervall forkortes/dose økes forbigående i 3-4 mnd. Et ev. bytte skjer i henhold til LIS-anbud, men bytte til annen klasse (IL17-hemmer, ev. IL23-hemmer) kan vurderes
- Lavt serumnivå og antistoffer:
 - Infliksimab seponeres. Bytte i henhold til LIS-anbud

- Lavt serumnivå og ingen antistoffer:
 - Intervall kan forkortes til for eksempel hver 6. uke, videre ev. kan dose økes (til 10 mg/kg) forbigående med påfølgende evaluering og ny serummåling etter 3-4 mnd. Evaluering av effekt (så lenge det ikke foreligger antistoffer) bør gjøres med adekvat serumnivå av infliksimab.

UTKAST

11. KOMORBIDITETER

Dette er et sammendrag av anbefalinger fra europeisk retningslinjer med noen få tilpasninger 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.

Specific circumstances	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 nd choice oral treatment
Chronic inflammatory bowel disease: Ulcerative colitis	↑ especially cases with mild paradoxical psoriasis		↑ 2 nd 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 ¹
↑↑	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

Specific circumstances	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													
Chronic inflammatory bowel disease: Crohn's Disease						↑↑ 1 st choice							↑ 2 nd choice if anti-TNF alpha not suitable
Chronic inflammatory bowel disease: Ulcerative colitis	↑ 2 nd choice oral treatment			↑↑ 1 st choice			↑↑ 1 st choice						↑ 2 nd 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 ²
↑↑	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 systemiske legemidler:

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

Biologiske legemidler:

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

Inflammatorisk tarmsykdom (IBD)

Konvensjonelle systemiske legemidler:

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

Biologiske legemidler

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

Malignitet

Det er ingen gode studier som har studert risiko for residiv av kreft 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 kreftdiagnose, type og stadium av kreft (aggressivitet, generell residivrisiko, immunogenisitet).

Konvensjonelle systemiske legemidler:

- 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 kreftsykdom før en kan starte opp med immunosuppressiv behandling

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

² <https://news.abbvie.com/news/press-releases/risankizumab-skyrizi-phase-3-results-demonstrate-improvements-in-disease-activity-across-joint-and-skin-symptoms-among-psoriatic-arthritis-patients.htm>

- Dersom oppstart er nødvendig før det er gått fem år, må det gjøres en nøye vurdering der pasient og også gjerne onkolog involveres i beslutningsprosessen
- Dersom dårlig effekt av topikal behandling, fototerapi og/eller acitretin, anbefales det oppstart med metotreksat i første omgang
- Ciclosporin bør ikke brukes ved tidligere kreftsykdom

Biologiske legemidler:

- Både TNF-hemmere, IL17-hemmere og IL23-hemmere kan vurderes dersom nevnte tiltak ikke fører frem, men krever nøye individuelle vurderinger.
- Valg av legemiddel bør evt gjøres i samarbeid med universitetsklinikk og behandlende onkolog
- For TNF-hemmere foreligger det lang observasjonstid uten at det er sikre holdepunkter for at det generelt øker risiko for kreft
- For IL23-hemmere og IL17-hemmer er observasjonstiden mye kortere, 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 av legemidlene påvirker psykisk helse negativt

Konvensjonelle systemiske legemidler:

- 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 legemidler:

- 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 systemiske legemidler:

- 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 legemidler:

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

Iskemisk hjertesykdom

Konvensjonelle systemiske legemidler:

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

Biologiske legemidler:

- Alle biologiske legemidler 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 om økt risiko for kardiovaskulære hendelser tidlig etter oppstart (innen 6 mnd) av ustekinumab*. Varsomhet anbefales ved oppstart av dette medikamentet hos pasienter med økt kardiovaskulær risiko, men det er ikke grunnlag for endring hos pasienter som allerede står på medikamentet³

Hjertesvikt

Konvensjonelle systemiske legemidler:

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

Biologiske legemidler:

- 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 legemidler ved hjertesvikt

Kroniske nyresykdommer

Konvensjonelle systemiske legemidler:

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

Biologiske legemidler:

- Alle biologiske medikamenter kan benyttes ved alle stadier av nyresvikt

Nevrologiske sykdommer

- Med unntak av TNF-hemmer kan alle konvensjonelle og biologiske legemidler anvendes hos 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

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

Hepatitt B & C

- Det anbefales screening for hepatitt B og C før oppstart med biologiske legemidler, men bør også vurderes før oppstart med metotreksat hos høy-risiko-pasienter
- Ved positiv test for HBc-antistoffer (dvs. tidligere infeksjon eller kronisk infeksjon) men negativ HbsAg-test, bør HBV-DNA måles
- Ved positiv HBc-antistofftest, men negativ HbsAg-test og negativ HBV-DNA-test, kan acitretin, MTX, dimetylfumarat, IL17-hemmer og IL23-hemmer benyttes, men regelmessig testing av HbsAg/HBV-DNA (f.eks hver 3. mnd) anbefales. Vurder henvisning til infeksjonsmedisiner
- TNF-hemmere anbefales ikke ved mulig kronisk hepatitt B, så fremt det finnes andre behandlingsalternativer
- Ved positiv HbsAg-test eller positiv HBV-DNA-test bør infeksjonsmedisiner alltid konsulteres før oppstart med systemisk behandling mtp. profylaktisk antiviral behandling

Tuberkulose (TB)

- Ved positiv IGRA-test (Interferon-gamma release assay) bør pasienten henvises til infeksjonsmedisiner eller lungelege for vurdering av oppstart av tuberkulosebehandling
- Selv ved behandlet latent tuberkulose anbefales det at en unngår TNF-hemmer dersom det finnes andre behandlingsalternativer
- Acitretin, dimetylfumarat og IL17/IL23-hemmere er anbefalt ved behandlet latent tuberkulose
- Før oppstart med IL17/IL-23-hemmere må pasient ha fullført minst 1 mnd av tuberkulosebehandling

12. BARNEØNSKE, SVANGERSKAP OG AMMING

Ved spørsmål om bruk av systemiske legemidler under graviditet og amming anbefales det å benytte veileder utarbeidet av Nasjonal kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer (NKSr), www.nksr.no.

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

Svangerskap/amming

Konvensjonelle systemiske legemidler:

- 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 legemidler:

- TNF-hemmere kan brukes frem til fastslått svangerskap, men bør seponeres i første trimester
- Unntaket er certolizumab pegol, som ikke overføres gjennom placenta, og som dermed anses som trygg (men er ikke godkjent for refusjon ved 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
- IL-hemmere anbefales ikke ved konsepsjon, svangerskap eller amming grunnet lite data* (Basert på veileder fra NKSr, www.nksr.no)

Paternelle bruk

Konvensjonelle systemiske legemidler:

- Menn anbefales å seponere MTX 3 mnd før en forsøker å befrukte partner pga. mulig risiko for redusert sædkvalitet
- 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 legemidler:

- Det er ingen holdepunkt for at biologiske legemidler påvirker fertilitet

13. SYSTEMISKE LEGEMIDLER VED PSORIASIS HOS BARN⁴

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:

Langtidsbivirkninger

Dosejustering ut fra vekt

Vedlikeholdsdosen ved konvensjonelle systemiske legemidler tilstrebes så lav som mulig

Fertilitet

Fremskynde vaksinerings (se egen seksjon om vaksinasjon)

Konvensjonelle systemiske medikamenter:

Metotreksat:

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

Dose: 0,2-0,5 (ev. 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 disse må følges opp med laboratorieundersøkelser som hos voksne.

Neotigason:

Indikasjon: Alvorlig psoriasis (erythrodermi, pustuløs psoriasis) hos barn når fordeler oppveier ulemper.

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 mtp vekstkurve og smerter (sporadiske rapporter om skjelettforandringer etter langtidsbehandling) med retinoider. På klinisk indikasjon: røntgen av rørknokler og columna. Obs! Unngå graviditet i 3 år etter seponering.

Ciklosporin:

Indikasjon: Har ikke godkjenning for psoriasis hos barn, men kan likevel være indisert i en kort periode 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 ciklosporin. Blodprøver og blodtrykk skal monitoreres før og under behandling.

Dimetylfumarat: Dimetylfumarat har ikke godkjenning i Norge for psoriasis hos barn, og det er lite klinisk erfaring.

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

Biologiske legemidler i behandling av pediatrik psoriasis:

Godkjent for pediatrik psoriasis 2021	Godkjent i Beslutningsforum (BF)	Alder, indikasjon i FK
Adalimumab	Ja	> 4 år
Etanercept	Ja	> 6 år
Secukinumab	Ja (14.12.2020)	> 6 år
Ustekinumab	Ja (18.01.2021)	> 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 ≥ 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)

≥ 30 kg: 40 mg (penn eller sprøyte)

Etanercept:

Indikasjon: Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos ungdom og barn ≥ 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 ≥ 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

≥ 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 ≥ 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!

≥ 60 - ≤ 100 kg: 45 mg

>100 kg: 90 mg

Iksekizumab: Psoriasis hos barn: Indikasjon ifølge Felleskatalogen: Barn >6 år (>25 kg), men midlet er per d.d. ikke godkjent av Beslutningsforum.

Infliksimab, brodalumab og apremilast: Ikke godkjent for psoriasis hos barn.

14. VAKSINASJON

Anbefalte vaksiner ved iatrogen immunsvikt/immunsuppresjon

Vaksinasjonsveilederen til FHI:

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

Risikogruppe	Vaksine mot	Barn	Voksne	Blå rp.
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, biologiske legemidler), bør få tilbud om alle levende, svekkede vaksiner som det er indikasjon for, før oppstart (vanligvis varicella-vaksine til seronegative og 2. dose MMR hvis før 6. klasse). Andre vaksiner kan også være aktuelle. Behandling med systemiske legemidler kan vanligvis startes 4 uker etter vaksinasjon (se under).

Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge 2018:

Alder	Vaksinasjon mot
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>

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 legemidler 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 immunsuppressive legemidler, skal disse tilbys **3 doser HPV-vaksine** uavhengig av alder.

Levende, svekkede vaksiner ved immunsupprimerende behandling:

Slike vaksiner er 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 personer bør få minst 1 dose varicellavaksine før oppstart av immunsuppressiv behandling. 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 immunsuppressiv behandling. Individuell vurdering av indikasjon. Hvis BCG-vaksine gis, bør immunsuppressiv behandling 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 immunsuppresjon.

Levende svekket vaksine under immunsuppresjon:

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

Behovet for vaksinasjon må veies opp 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 antistoff-struktur, betyr det at nyfødte har lengre halveringstid enn andre.

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