

# T18 Immunsykdommer og transplantasjoner

Revidert: 04.06.2023

Sist endret: 09.08.2023

Børre Fevang og Kristian Haldal

## Innhold

T18.1	Immunsuppressiv behandling med glukokortikoider..... s.4	T18.3	Annen immunsuppressiv behandling..... s.8
T18.2	Immunsuppressiv behandling med cytostatiske immunsuppressiva..... s.5	T18.4	Kilder..... s.11

## Kort oppsummering

### Generelt om valg av behandling:

- ?! *Autoimmune sykdommer:* Glukokortikoider (dog ikke førstevalg ved flere sykdommer i denne gruppen). Ved manglende effekt eller bivirkninger: Supplere med f.eks. cytostatiske immunsuppressiva eller monoklonale antistoff mot cytokiner eller cellemarkører.
- ?! *Autoinflammatoriske sykdommer:* Glukokortikoider, anakinra, canakinumab, kolkisin, anti-TNF antistoff.
- ?! *Transplantasjon:* Induksjonsbehandling med metylprednisolon og interleukin 2 reseptor antagonist (basiliximab), rituximab eller anti-thymocyt immunoglobulin avhengig av immunologisk risiko. Vedlikeholdsbehandling med kalsinevrinhemmer (ciklosporin, takrolimus), mykofenolat og glukokortikoid (prednisolon). Andre alternativer er mTOR-hemmer (everolimus, sirolimus) og belatacept.

### Generelt

Immunologiske mekanismer spiller en vesentlig rolle ved *kroniske immunopatier* som omfatter systemiske bindevevssykdommer som systemisk lupus erythematosus (SLE), Sjögrens syndrom, poly-/dermatomyositt, systemisk sklerose (sklerodemi) og blandet bindevevssykdom ("mixed connective tissue disease" - MCTD), revmatoid artritt, samt andre autoimmune sykdommer som visse former for glomerulonefritt og kronisk hepatitt, myastenia gravis, systemiske vaskulitter f.eks. polyarteritis nodosa, Takayasu arteritis, ANCA-assosierte vaskulitter som *granulomatøs polyangitt* (GPA) - tidligere kalt Wegeners granulomatose, mikroskopisk polyangitt (MPA) og eosinofil granulomatøs polyangitt (EGPA) - tidligere kalt Churg Strauss vaskulitt - og enkelte hematologiske sykdommer med immunpatogenetiske mekanismer slik som hemolytisk anemi, immunologisk trombocytopenisk purpura (ITP) og aplastisk anemi.

I de siste årene har man gjort et skille mellom autoimmune og autoinflammatoriske tilstander som immunologisk kjennetegnes ved autoreaktivitet knyttet til hhv ervervet og naturlig immunitet. Autoinflammatoriske tilstander har feber med systemisk inflammasjon ev. kombinert med serositter som hovedmanifestasjon, mens autoimmun sykdom vil ha innslag av vevsdestruksjon og organaffeksjon som i ledd, lever og tarm etc. Typiske eksempler på autoinflammatoriske tilstander er Stills sykdom hos voksne (se UTD), periodisk feber-syndromer som familiær middelhavsfeber (se UTD), urinsyregikt med systemiske symptomer og residiverende perikarditter. Ved autoinflammatoriske tilstander er aktivering av de såkalte NLRP3-inflammasomene helt sentrale i patogenesen med frigjøring av det inflammatoriske cytokinet interleukin-1 som en sentral mediator.

### Diagnostikk

Immunologiske mekanismer er avgjørende for rejeksjon (avstøtning) etter organ- og stamcelletransplantasjon, men kan være atskillig vanskeligere å fastslå ved kroniske immunopatier hvor immunologiske laboratorieprøver er negative eller tvetydige og det kliniske bildet atypisk. I slike tilfeller er det en samlet vurdering av så vel kliniske som laboratoriemessige resultater som danner grunnlaget for diagnosen kronisk immunopati. I tillegg til laboratorieprøver vil biopsier fra aktuelle organer med klare funn (f.eks. nyrer, hud og lever) være et viktig diagnostisk verktøy.

Negative autoantistoffer utelukker på ingen måte immunmediert sykdom. Vanligvis vil CRP og SR være forhøyet, og man vil ofte se polyklonal immunoglobulinøkning. I de siste årene har man identifisert høye nivåer av IgG4 som en markør på IgG4-assosiert sykdom (se Nettressurser nedenfor) selv om dette ikke er diagnostisk. Høye ferritin-nivåer (> 1000 µg/l) kan være tegn på makrofagaktivering og vil ofte sees ved autoinflammatoriske sykdommer. Ved svært høye ferritinnivåer (> 10 000 µg/l) må en mistenke et spesielt inflammatorisk syndrom (hemofagocytisk lymfocytose, HLH) som hos voksne kan være assosiert med primær EBV-infeksjon, malignitet og spesielt lymfom.

Billediagnostikk med ultralyd, MR og CT-angiografi samt PET/CT vil være viktig med tanke på diagnostikk av storkarsvaskulitt. Før man ev. innleder aggressiv immunsuppresjon er det også helt avgjørende å utelukke andre sykdommer som årsak til det aktuelle symptombildet, slik som infeksjoner og malignitet. Spesielt vil lymfomer kunne illudere autoimmune og autoinflammatoriske tilstander, og det er ofte nødvendig med en aggressiv diagnostikk med uttak av lymfeknuter og skjærebiopsier for histologiske undersøkelser fremfor punksjonscytologier for å utelukke malignitet.

## Behandling generelt

Immunsuppressiv behandling tar sikte på å svekke skadelige immunologiske sykdomsprosesser. De fleste immunsuppressiva er lite selektive i sine virkninger på immunsystemet. Likevel er slik terapi ofte av stor nytte i behandlingen ved immunmediert sykdom og helt nødvendig hos stamcelle- og organtransplanterte. Ved enkelte immunopatier vil aggressiv immunsuppresjon også være livreddende slik som f.eks. ved alvorlige former for SLE og GPA (se også T17.1 Betennelsesaktige, revmatiske sykdommer (T17.1)).

Immunsuppressiv terapi må vurderes mot potensielle bivirkninger og komplikasjoner ved slik terapi. Indikasjonen er innlysende ved organ- og stamcelletransplantasjon og ved enkelte livstruende immunopatier, men ved andre sykdommer kan vurderingen være vanskeligere. Generelt er det indikasjon for immunsuppressiv terapi når den immunologiske sykdomsprosessen medfører fare for pasientens liv, truer viktige organfunksjoner eller gir klart nedsatt livskvalitet.

Vurdering av indikasjon for immunsuppressiv terapi og valg av legemidler og behandlingsaggressivitet må bygge på klinikerens erfaring og skjønn. Sammen med mangel på kontrollerte behandlingsstudier ved mange av de aktuelle sykdommene, forklarer dette at det finnes divergerende synspunkter på anvendelse av immunsuppressiv terapi. Man vil uansett vanligvis innlede med induksjonsbehandling i relativt høye doser av aktuelle legemidler for så å gå over til vedlikeholdsbehandling når sykdommen er brakt under kontroll. Med tanke på denne fasen er det avgjørende å finne den laveste dosen som holder sykdommen i sjakk. Det er også viktig å vurdere seponeringsforsøk av vedlikeholdsbehandling etter en tid for å se om sykdommen er under kontroll uten legemiddelimmunsuppresjon. I tillegg til klinikk er det helt sentralt å ha klare parametere på sykdomsaktivitet for å kunne vurdere behandlingsresponsen slik som inflammasjonsparametre i blodet, radiologiske funn og funksjonsundersøkelser som f.eks. lungefunksjonsundersøkelser.

## Aktuelle legemidler

Det er *syv typer legemidler* som særlig brukes ved immunmodulerende behandling:

- ?!) *Glukokortikoider*, se Glukokortikoider (L3.7)
- ?!) *Cytostatika* (azatioprin, syklofosamid, metotreksat, mykofenolat)
- ?!) *Kalsineurinhemmere* (ciklosporin, pimecrolimus, takrolimus)
- ?!) *mTOR-hemmere* (sirolimus, everolimus)
- ?!) *Polyvalente immunglobuliner: Polyklonale*; vanlig immunglobulin og antitymocyttglobulin.
- ?!) *Monoklonale antistoff*; rettet mot spesifikke proinflammatoriske mediatorer slik som:
  - TNF (infliksimab, adalimumab, certolizumab, golimumab)
  - IL-1 (canakinumab)
  - IL-2 reseptor (basiliximab)
  - IL-5 (mepolizumab)
  - IL-6 reseptor (tocilizumab)
  - P40 som er en felles subenhet for IL-12 og IL-23 (ustekinumab)
  - IL-17 (sekukinumab)
  - CD80 og CD86 på T-celler. Hemmer T-celleaktivering. (abatacept)
  - BAFF, som er et medlem av TNF-superfamilien (belimumab)
  - Type 1 interferonreseptor (IFNAR1) (anifrolumab)
  - Hemmer av adhesjonsmolekylet 47 (integrin) som fortrinnsvis uttrykkes i tarmsøkende T-celler (vedolizumab)
  - CD20 som er en spesifikk markør på B-celler (rituksimab)
  - CD52, som er en pan-lymfocytmarkør (alemtuzumab), cytokinantagonister (anakinra, IL-1 reseptorantagonist og etanercept, løselig decoyreseptor for TNF)
- ?!) *JAK-hemmere*, blokkerer en eller flere intracellulære Janus-kinaser (JAK) (baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib)

## Behandlingsvalg

- ?!) Ved *autoimmune sykdommer* vil man hos de fleste starte med glukokortikoider og ofte komme til målet. Først ved manglende klinisk effekt (f.eks. ved stadig oppbluss før man når en akseptabel vedlikeholdsdose, f.eks. 10 mg prednisolon) eller uakseptable bivirkninger vil man vurdere å supplere med f.eks. *cytostatiske immunsuppressiva*. Ved særlig alvorlig eller aggressiv sykdom slik som alvorlige former for SLE, systemiske vaskulitter som GPA gis som oftest kombinasjonsbehandling allerede fra begynnelsen. Ved enkelte sykdommer i denne gruppen, f.eks. revmatoid artritt, Sjögren og SLE med vesentlig revmatiske og/

eller kutane manifestasjoner, er glukokortikoider som oftest ikke førstevalg. Se også Revmatoid artritt (RA) og Systemiske bindevevssykdommer.

- ?! Ved *autoinflammatoriske sykdommer* vil glukokortikoider også ha effekt. Men andre behandlingsformer vil ofte være mer effektive og ha mindre birkninger, slik som hemning av IL-1 med IL-1-reseptorantagonist (anakinra) ev. antistoff mot IL-1 (canakinumab) og kolkisin som har antiinflammatoriske effekter bl.a. på granulocytter, og som hemmer aktiveringen av såkalte NLRP3 inflammasomer (intracellulære proteinkomplekser som bl.a. produserer IL-1 og IL-18).
- ?! Ved *transplantasjon* brukes i Norge en kalsineurinhemmer (ciklosporin, takrolimus) eller mTOR-hemmer. Ved organtransplantasjon kombineres disse med glukokortikoid og et cytostatikum (nå mykofenolat, tidligere azatioprin) samt induksjonsbehandling med basiliksimab, alternativt rituximab eller anti-thymocyt immunoglobulin avhengig av immunologisk risiko.

Ved **immunsuppressiv terapi av barn** vil behandlingen, spesielt med glukokortikoider, kunne påvirke vekst og utvikling. Erfaring har vist at barn ofte tåler kortvarig aggressiv terapi meget bra, og at syklisk behandling ofte gir mindre påvirkning av veksten enn kontinuerlig behandling.

- ?! Når man velger å starte behandling ved *autoimmun sykdom*, er det avgjørende først å få sykdomskontroll for så å trappe gradvis ned til den minste dosen som holder sykdommen i sjakk. Man bør derfor vurdere å starte forholdsvis aggressivt for å få sykdommen hurtigst mulig under kontroll, fremfor å starte forsiktig for så å øke. Den første tilnærmingen vil vanligvis også gi mindre totaldose.
- ?! Ved *transplantasjon* av barn følges nasjonale protokoller.

### Ansvar for behandling

Intensiv immunsuppressiv terapi ved alvorlige kroniske immunopatier bør startes og styres av spesialister og avdelinger med særlig erfaring. Når strategi og dosering er fastlagt, kan en del av den videre behandling ofte skje ved lokalt sykehus eller hos primærlege i nært samarbeid med den som startet behandlingen. Mindre intensiv og enklere immunsuppressiv terapi kan startes ved lokalt sykehus eller hos primærlege med erfaring på dette området.

Ved organ- og stamcelletransplantasjoner organiseres og styres behandlingen etter nasjonale protokoller.

### Kontroll og oppfølging

Den lege eller avdeling som starter immunsuppressiv behandling, bør planlegge gjennomføring og kontrollopplegg. Klare avtaler og samarbeid mellom spesialavdeling, lokalsykehus og primærlege er nødvendig. Hyppige kontroller med klinisk vurdering og relevante laboratorieprøver er en forutsetning. Dette muliggjør dosejusteringer for å sikre klinisk effekt eller forebygge alvorlige bivirkninger. Ved mer aggressiv immunsuppressiv terapi vil ukentlige kontroller oftest være nødvendig i de første to måneder. Hvis pasienten på dette tidspunkt tolererer behandlingen godt og det er tegn på tilfredsstillende klinisk respons, vil videre kontroller kunne skje med to til fire ukers intervaller.

Doseringsendring er viktig for å forebygge bivirkninger og komplikasjoner, men vil også være indisert etter hvert som den immunologiske sykdomsaktivitet avtar og tilstanden nærmer seg remisjon. Påvisning av ev. bivirkninger og komplikasjoner kan gjøre det nødvendig å seponere eller skifte legemiddel. Ved lengre tids glukokortikoidbehandling bør osteoporoseprofylakse vurderes (se [Osteoporose \(T17.2\)](#)).

### Bivirkninger og forholdsregler ved kirurgi

Immunsupprimerende behandling vil øke risikoen for infeksjoner i varierende grad. Risikoen er knyttet til type og dosering av medikament, eventuell bruk av andre immunsupprimerende medikamenter og disponerende faktorer hos pasienten. Enkelte medikamenter er også assosiert med økt risiko for kreftsykdom.

Ved elektiv kirurgi med store inngrep med høy risiko for infeksjon som for eksempel protesekirurgi kan det være aktuelt å pause eller redusere immunsupprimerende behandling. Dette må veies opp mot risiko for residiv av grunnsykdom og det vil være lite å hente på å sette inn glukokortikoider som erstatning for annen immunsupprimerende behandling. I metodebok fra Norsk revmatologisk forening ([metodebok.no](#)) gis konkrete råd knyttet til de enkelte medikamentene.

### Informasjon til pasient

Det er viktig at pasienten er grundig informert om tidligsymptomer ved aktuelle komplikasjoner og bivirkninger, f.eks. feber eller andre tegn på infeksjoner og symptomer på hemoragisk syklofosamidassosiert cystitt. Det må foreligge klare avtaler om hvordan pasienten i så fall skal forholde seg, med åpne kommunikasjonslinjer til ansvarlig lege eller sykehusavdeling. Dette vil kunne sikre rask diagnostikk og behandling av komplikasjoner, noe som er en forutsetning ved immunsuppressiv terapi. Infeksjoner, ikke sjelden med spesielle opportunistiske mikrober, utgjør en viktig del av slike komplikasjoner og krever spesiell erfaring med diagnostikk og behandling. Organtransplanterte har en akkumulert risiko for maligne sykdommer, spesielt hudkreft og lymfomer. Spesielt må pasientene informeres om solbeskyttelse og selv å se etter hudforandringer. Immunsuppresjon må legges om i

mange tilfeller i forbindelse med svangerskap. Dette er en spesialistoppgave. Pasienter som har stått på langvarig vedlikeholdsbehandling med glukokortikoider må også informeres om faren for relativ binyresvikt hvis annen akutt eller kronisk sykdom oppstår.

## Nettressurser

- Norsk revmatologisk forening ([metodebok.no](http://metodebok.no)).
- For IgG4-relaterte sykdom:
  - IgG4-relatert sykdom. Vikse J mfl. Tidsskr Nor Legeforen 2017 doi: [10.4045/tidsskr.16.1099](https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.1099).
  - Norsk revmatologisk forenings metodebok: IgG4-relatert sykdom. 30.05.2022, [Versjon 1.7](#) Vikse J mfl.
  - NHI.no PRO. IgG4-relatert sykdom. [Publ 31.08.2020](#).

# T18.1. Immunsuppressiv behandling med glukokortikoider

Revidert: 04.06.2023  
Sist endret: 09.08.2023

## Kort oppsummering

- **Autoimmun sykdom:** Glukokortikoid doseres initialt 2 - 3 ganger daglig ved høy sykdomsaktivitet med dosereduksjon ved begynnende remisjon. Når remisjon er inntrådt, redusere antall døgndoser over 2–3 måneder inntil hele døgndosen kan gis som en morgendose.
- **Pulsterapi:** Brukes ved alvorlige former for kronisk immunopati hvor konvensjonell glukokortikoiddosering, ev. supplert med cytostatiske immunsuppressiva, ikke har gitt remisjon eller ved innledende terapi ved flere former for kronisk immunopati. Dosering: metylprednisolon 250–2000 mg i.v. over minst 30 minutter, oftest gjentatt med 24–48 timers intervaller.
- **Transplantasjon:** Glukokortikoider inngår i protokoller for immunsuppressiv terapi etter organtransplantasjon og ved behandling av GVH-sykdom etter stamcelletransplantasjon.

## Autoimmun sykdom, kronisk immunopati

Glukokortikoider har ofte en frapperende effekt på inflammatoriske og immunologiske prosesser. Det er særlig de middels langtidsvirkende som brukes. Etter vanlige doser ved kroniske immunopatier, dvs. døgndose av prednisolon under 100 mg, varer effektene ikke over ca. 12–24 timer. Glukokortikoidene har relativt kortvarig effekt på de leukocyttopulasjonene som deltar i den immunologiske prosessen, og man må oftest dosere 3 ganger i døgnet initialt for å oppnå remisjon ved høy sykdomsaktivitet. Pga. risiko for bivirkninger kan man ikke fortsette over lengre tid med så høye døgndoser som er nødvendig initialt.

Det er vanlig å redusere enkeltdosene når tegn på begynnende remisjon viser seg. Når remisjon er inntrådt, reduseres antall døgndoser vanligvis over 2–3 måneder inntil hele døgndosen kan gis som en morgendose. Ved fortsatt remisjon kan man etter en viss tid i enkelte tilfeller gå over til dosering annenhver dag.

Risikoen for glukokortikoidinduserte bivirkninger reduseres med økende intervall mellom enkeltdosene. I noen tilfeller er det tilstrekkelig med glukokortikoidindusert immunsuppresjon over bare deler av døgnet for å holde den immunologiske sykdomsaktivitet i ro og opprettholde remisjon. Mens en eller annen form for nedtrapping både av den totale døgndose og doseintervallene alltid er nødvendig, må den praktiske gjennomføringen individualiseres.

Kroniske immunopatier kjennetegnes ofte ved en fluktuerende sykdomsaktivitet. Ikke sjelden vil det i perioder med residiver og eksaserbasjoner være nødvendig å øke doseringen (både i hyppighet og størrelse).

## Pulsterapi med metylprednisolon

Intravenøs infusjon av metylprednisolon i doser på 250–1000 mg over minst 30 minutter, oftest gjentatt med 24–48 timers intervaller kan brukes:

- a) Ved alvorlige former for kronisk immunopati hvor konvensjonell glukokortikoiddosering (døgndose prednisolon under 1–1,5 mg/kg kroppsvekt), ev. supplert med cytostatiske immunsuppressiva, ikke har gitt remisjon.
- b) I innledende terapi ved mange former for kronisk immunopati. For sistnevnte sykdomsgruppe er det fortsatt ingen allmenn enighet om indikasjonstillingen, men behandlingen er ofte aktuell ved særlig alvorlige, ev. fulminante former av kronisk immunopati, hvor det er viktig å få sykdomsaktiviteten raskt under kontroll. Behandlingen kombineres da ofte med andre former for aggressiv immunsuppresjon.

## Transplantasjon

Glukokortikoider inngår i protokoller for immunsuppressiv terapi etter organtransplantasjon for behandling av akutt organreksjon (intravenøs pulsterapi (se over)) og ved behandling av transplantat-mot-vertssykdom etter stamcelletransplantasjon. Ved organtransplantasjon brukes glukokortikoider også som vedlikeholdsbehandling for å hindre avstøtningsreaksjoner.

## Generelle bivirkninger av glukokortikoider

Bivirkninger er omtalt i Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon (L3.7.1), men ved *høye doser* bør følgende bivirkninger fremheves:

- Ved høye doser *svækkes infeksjonsforsvaret betydelig*. Bl.a. «holdes» granulocytene tilbake i blodbanen uten å gå ut til ev. infeksjonsfokus i vev (nedregulering av leukocytenes adhesjonsmolekyler). Selv om pasienter som får høye doser glukokortikoider vil ha forhøyete nivåer av granulocytter i perifert blod, er de altså ikke funksjonelle med tanke på infeksjonsforsvaret. Dette betyr også at de vanlige symptomene på infeksjoner slik som smerte, hevelse og rubor vil kunne være borte. Feber som tegn på infeksjon vil imidlertid som regel slå igjennom, og ved feber hos pasienter på høye doser glukokortikoider skal man først og fremst mistenke infeksjon.
- Det er velkjent at glukokortikoider kan *avmaskere en latent diabetes*, og ved høye doser glukokortikoider kan enkelte pasienter i slike tilfeller få svært høye glukose- og triglyseridnivåer, spesielt hvis pasienten i tillegg får en glukokortikoidindusert pankreatitt. Pasienter med erkjent insulinkrevende diabetes må oftest øke sin insulindosering med 50–100 % for å oppnå tilfredsstillende blodsukkerkontroll. Daglig kontroll av blodglukose og amylasenivåer i blodet er derfor nødvendig ved f.eks. pulsbehandling med metylprednisolon.
- Ved høye doser av glukokortikoider kan man i enkelte tilfeller se betydelige *psykiske bivirkninger* i form av rastløshet, mani og i enkelte sjeldne tilfeller psykoser.
- Høydosesteroidbehandling er assosiert med *ulcus ventriculi/duodeni og blødning fra GI-tractus*. Man bør derfor bruke profylakse mot ulcus ved høydosebehandling.
- Langtidsbehandling selv i lave doser kan ha bivirkninger bl.a. på skjelettet med utvikling av *osteoporose*, og profylakse med vitamin D og kalsiumtilskudd og ev. bisfosfonatforbindelser vil være aktuelt.
- Ved langtidsbehandling må en også ha iatrogen *binyresvikt* i mente. Ved akutt innsettende annen sykdom kan det hos pasienter som bruker prednisolon < 10 mg daglig være aktuelt å doble ev. tredoble dosen forbigående. Etter langvarig bruk må nedtrapping til seponering skje langsomt, ev. kontrollere morgenkortisol og ACTH etter seponering.

## Legemiddelomtaler og preparater

Glukokortikoider for systemisk effekt og lokal injeksjon

# T18.2. Immunsuppressiv behandling med cytostatiske immunsuppressiva

Revidert: 04.06.2023  
Sist endret: 09.08.2023

## Kort oppsummering

- ?! **Autoimmun sykdom:** Cytostatiske immunsuppressiva (azatioprin, syklofosamid, metotreksat, mykofenolat): indisert ved utilstrekkelig effekt/bivirkninger av glukokortikoider eller der sykdommen har svært alvorlig karakter.
- ?! **Legemidlene:**
- ?! *Azatioprin:* Indikasjon: Alvorlige former for kroniske immunopatier (SLE, autoimmun hepatitt, ev. RA). Dosering: 2,0–2,5 mg/kg.
  - ?! *Syklofosamid:* Indikasjon: Systemiske vaskulitter, ev. SLE og andre kroniske immunopatier. Dosering: 1,5–2,5 mg/kg (ev. intravenøs høydoseterapi).
  - ?! *Metotreksat:* Indikasjoner: Psoriasis, RA, polymyositt, storkarsvaskulitt, sarkoidose. Dosering: Psoriasis 7,5 mg/uke. Andre kroniske immunopatier inkl. RA: 7,5 mg/uke økende til 15–20 mg/uke. Se L2.1.2.1 Metotreksat (L2.1.2.1).
  - ?! *Mykofenolat:* Indikasjon: Organtransplantasjon, ev. SLE og Wegeners granulomatose (GPA) med nyreaffeksjon. Dosering: 0,75–1,5 g x 2.

## Autoimmun sykdom, kronisk immunopati

Cytostatiske immunsuppressiva er indisert når glukokortikoider alene i nødvendige doser gir utilstrekkelig effekt eller uakseptable bivirkninger, eller hvis sykdommen har en særlig alvorlig eller aggressiv karakter. I dag brukes

vesentlig tre cytostatiske immunsuppressiva: syklofosamid og metotreksat. Mykofenolat er i økende bruk, spesielt ved SLE, men også ved GPA (tidligere kalt Wegeners granulomatose) med nyreaffeksjon og ved sarkoidose.

## Virkningsmekanisme

Aktiv celledeling er et viktig ledd i de fleste immunologiske reaksjoner. Cytostatiske immunsuppressiva hemmer celler i rask proliferasjon. Syklofosamid har i tillegg toksisk effekt på hvilende celler, inkludert lymfocytter. Midlene har effekt på mange komponenter av immunsystemet, og den kliniske effekten varierer fra pasient til pasient og fra sykdomsgruppe til sykdomsgruppe. Nettoeffekten på immunsystemet kan også avhenge av den anvendte dose. De cytostatiske immunsuppressiva har også antiinflammatoriske effekter som kan være klinisk viktige. Under behandlingen kan man registrere en rekke immunologiske effekter hos pasienten, f.eks. endring i antall B- og T-lymfocytter i blod, fall i serumkonsentrasjonen av immunkomplekser, men man har ingen praktisk anvendelige immunologiske laboratorieparametre for styring av behandlingen. Behandlingseffekten må evalueres klinisk og ved generelle laboratorietester for inflammatorisk aktivitet som SR og CRP, samt tester som måler affeksjon av enkeltorganer, f.eks. nyrer, lever. Dette understreker betydningen av å ha definert klare behandlingsparametere/reponsparametere før oppstart av behandlingen.

## Klinisk effekt

Det er utført få kontrollerte undersøkelser med de enkelte legemidler, og særdeles få sammenlignende studier av de enkelte cytostatiske immunsuppressivas kliniske effekt. Derfor vil den enkelte klinikers erfaringer ofte avgjøre legemiddelvalget og man vil for de største sykdomsgruppene også kunne basere seg på internasjonale behandlingsretningslinjer. Syklofosamid er det mest virksomme immunsuppressive legemiddel av de nevnte, men azatioprin og metotreksat har størst klinisk anvendelse. Årsakene er nok at syklofosamid assosieres med kreftbehandling, og at det er vanlig å anse syklofosamid som mer problematisk enn azatioprin og metotreksat mht. bivirkninger. Det er likevel viktig å understreke at ved enkelte alvorlige former for immunopati, slik som aggressive former for GPA og andre former for alvorlige systemiske vaskulitter, blir syklofosamid regnet som førstevalg og da oftest i kombinasjon med høye doser med glukokortikoider. Mens syklofosamid dermed vil være førstevalg sammen med steroider ved enkelte alvorlige former for vaskulitter/immunopati, vil de andre midlene ofte komme inn som steroidsparende midler hvis sykdommen ikke bringes under kontroll på en akseptabel vedlikeholdsdose av glukokortikoider (det vil ofte si en prednisolondose på over 10 mg/døgn). Ved artrittsykdom vil metotreksat være førstevalg i vedlikeholdsbehandling.

## Generelle bivirkninger

Cytostatiske immunsuppressiva kan gi en rekke alvorlige bivirkninger. Se også T2.1.2 [Bivirkninger av cytostatika \(T2.1.2\)](#). Spesielle bivirkninger finnes under omtalen av de enkelte legemidlene.

- Nedsatt infeksjonsforsvar skyldes først og fremst immunsuppressive og antiinflammatoriske virkninger. Spesielt vil nøytropenien en ser forbigående med syklofosamid gjøre pasienten infeksjonsutsatt i den aktuelle perioden. Ved adekvat styrt terapi med immunsuppressiva er imidlertid infeksjøs komplikasjoner neppe vesentlig mer problematiske enn ved glukokortikoidterapi.
- Beinmargshemming fører særlig til leukopeni og trombocytopeni (i alminnelighet doseavhengig) og sees spesielt forbigående ved bruk av syklofosamid (nadirivå 1–2 uker etter gitt infusjon).
- Langvarig bruk av cytostatiske immunsuppressiva kan medføre en viss økning i krefthyppighet. Syklofosamid medfører større kreftrisiko enn azatioprin, og det er økt risiko ved økende kumulative doser. Det foreligger ingen data som tyder på at metotreksatbehandling ved kroniske immunopati er assosiert med økt insidens av malign sykdom. Organtransplanterte har en særdeles stor økning i forekomst av hudkreft og lymfomer.
- Teratogene effekter er en erkjent risiko ved behandling med cytostatiske immunsuppressiva. Se også T2.1.2 [Karsinogene bivirkninger \(T2.1.2\)](#).

## Legemidlene

- 1) Azatioprin er et mindre potent immunsuppressivt middel enn syklofosamid, men bivirkningene ved de vanlig brukte doser er mindre problematiske (utslett, lungeaffeksjon, leveraffeksjon og cytopenier er de mest vanlige). Gis i alminnelighet i kombinasjon med glukokortikoid og vil da ofte virke steroidsparende.
  - *Indikasjon:* Alvorlige former for kroniske immunopati f.eks. SLE ([Systemisk lupus erythematosus \(SLE\) \(T17.1.5.1\)](#)) og kronisk autoimmun hepatitt ([Autoimmun hepatitt \(AIH\) \(T12.3.2.3\)](#)). Ble benyttet rutinemessig ved organtransplantasjon fram til år 2000, gis i dag til enkelte organtransplanterte som ikke kan benytte mykofenolat. Se også omtalen av de respektive sykdommene i andre terapikapitler og spesiallitteratur.
  - *Dosering, kontroll:* Vanligvis 2,0–2,5 mg/kg kroppsvekt peroralt en gang i døgnet, helst til måltider. Blodbildet og biokjemiske leverprøver må følges hver uke de første 2 måneder, senere med 1–2 måneders intervaller.
  - Polymorfismer i enzymet metylenetetrahydrofolatreduktase vil kunne gi nedsatt omsetning av azatioprin og vil derved disponere for økt toksisitet. Både analyse av polymorfisme i dette enzymet

- og måling av konsentrasjonen av en aktiv metabolitt av azatioprin (6-tioguanidnukleotid) i blod kan brukes til å styre dosen av legemidlet og dermed øke sikkerheten. Ved bruk av azatioprin bør en på vanlig måte være oppmerksom på interaksjoner, f.eks. øker bruk av allupurinol konsentrasjonen av azatioprin, mens bruk av azatioprin øker omsetningen av wafarin.
- 2) Mykofenolat er en hemmer av inosinmonofosfatdehydrogenase og hemmer derved DNA-syntesen, spesielt i T- og B-lymfocytter fordi disse er avhengig av nysyntese fra guanosinnukleotider. Regnes generelt som noe mer potent enn azatioprin.
    - *Indikasjon:* Profylakse mot avstøtning ved organtransplantasjon i kombinasjon med kalsineurinhemmere og glukokortikoider. Kan også anvendes ved kroniske immunopatier som SLE og GPA, spesielt ved nyreaffeksjon og ved sarkoidose.
    - *Forsiktighet:* som for syklofosamid
    - *Dosering, kontroll:* Vanlig dosering er 0,75–1,5 g 2 ganger daglig. Kontroll av Hb, hvite og blodplater ukentlig de første 3 måneder, deretter hver 2.–3. måned. Kontroll av mykofenolatkonsentrasjon i plasma er ønskelig i løpet av 1 uke etter oppstart og ved mistanke om bivirkninger. Det har vist seg at trough-konsentrasjonen (C<sub>0</sub>) av mykofenolat er dårlig korrelert med bivirkninger. Ved usikkerhet kan man estimere arealet under kurven (AUC) for mykofenolat ved å gjøre en forkortet AUC analyse ved hjelp av tre konsentrasjonsmålinger ved 0, 30 og 120 minutter etter inntak. Kalkulator for beregning av AUC er tilgjengelig på [OUS Mykofenolat-AUC](#).
  - 3) Syklofosamid har effekter på forskjellige komponenter i immunsystemet og gir betydelig immunsuppresjon. Både antall og funksjon av B- og T-lymfocytene nedsettes. Syklofosamid er et betydelig mer potent immunsuppressivt middel enn både azatioprin og metotreksat, og effekten inntrer hurtigere. Den antiinflammatoriske effekt er imidlertid noe mindre.
    - *Indikasjon:* Spesielt alvorlige former av kroniske immunopatier f.eks. systemiske vaskulitter som polyarteritis nodosa, GPA og Churg-Strauss vaskulitt (EGPA). Ved GPA og EGPA kan syklofosamid velges initialt, og da i kombinasjon med glukokortikoider. Syklofosamid er også indisert ved alvorlige former for SLE og andre kroniske immunopatier. Se også [Systemisk lupus erythematosus \(SLE\) \(T17.1.5.1\)](#) og spesiallitteratur.
    - *Forsiktighet:* For å redusere infeksjonsrisikoen bør det anvendes doser som ikke fører til fall i nøytrofile granulocytter i blod under 1,0–1,5109/L. Selv om effekten på beinmargen oftest viser seg de første to uker av behandlingen, kan tegn på økende beinmargdepresjon komme senere og kreve dosereduksjon. Ved persisterende leukopeni og spesielt ved høye akkumulerte doser av syklofosamid, bør en få vurdert beinmargen (utstryk, biopsi og flow cytometri) med tanke på utvikling av myeloproliferativ sykdom/myelodysplasi. Brukes ikke ved graviditet eller amming. Sikker prevensjon må brukes, og behandlingen stoppes minst 3 måneder før planlagt konsepsjon/svangerskap. Ev. vurdere nedfrysning av ovarialt vev/sæd før oppstart av behandling.
    - *Bivirkninger:* Syklofosamidbehandling er assosiert med økt insidens av maligne sykdommer inkludert hudkreft, blærekreft og akutt myelogen leukemi. Likeens økt risiko for hemoragisk cystitt. Gonadetoksisiteten er uttalt og bør tillegges atskillig vekt ved indikasjonsstillingen hos yngre pasienter av begge kjønn. Hvis man velger bruk av syklofosamid hos fertile kvinner, bør de få tilbud om nedfrysning av egg, og gonadefunksjonen kan følges i de første årene etter gitt cytostatika (FSH, LH, østradiol).
    - *Dosering, kontroll:*
      - Vanligvis 1,5–2,5 mg/kg kroppsvekt en gang i døgnet, intravenøst eller peroralt. I dag er den intravenøse administrasjonsformen mest vanlig. Den gir bl.a. lavere akkumulert totaldose. Blodbildet må følges hver uke de første to måneder, senere hver fjerde uke. Antall leukocytter i blodet bør ikke falle under 3,0109/l og nøytrofile ikke under 1,0–1,5109/l. Urinundersøkelse, spesielt med henblikk på hematuri, må utføres til samme tidspunkter.
      - Intravenøs høydoseterapi (pulsterapi) i doser på 0,5–1 g/m<sup>2</sup>, oftest med 1–3 måneders (initialt inntil hver 14. dag) intervaller benyttes ved enkelte former for kronisk immunopati, bl.a. ved alvorlig SLE. Det er for tidlig å si om slik behandling medfører vesentlige fordeler sammenlignet med konvensjonell syklofosamidterapi, med unntak av SLE med alvorlig nefritt hvor behandlingen er etablert.
      - Ved GPA og ev. EGPA er intermitterende pulsterapi og kontinuerlig peroral behandling likeverdig når det gjelder å indusere remisjon, men pulsbehandlingen gir muligens noe større residivhyppighet enn peroral terapi.
      - Med tanke på bivirkninger bør man merke seg at den kumulative dosen som regel blir mye høyere ved kontinuerlig peroral behandling sammenlignet med intermitterende pulsbehandling.
  - 4) Metotreksat brukes som immunsuppressivum i vesentlig lavere doser enn ved kreft. Midlet har da en tydelig svakere immunsuppressiv effekt enn azatioprin og syklofosamid. Selv i relativt lave doser har imidlertid metotreksat en tydelig antiinflammatorisk effekt som kan være av betydning ved behandling av kroniske immunopatier. Denne effekten kan delvis skyldes interferens med cytokinfunksjoner, spesielt interleukin-1.

- **Indikasjoner:** Alvorlig revmatoid artritt og polymyositt. Midlet har fått en viss økende anvendelse, men metotreksats plass sammenlignet med andre immunsuppressiva er ikke avklart. Brukes også ved storkarsvaskulitt og sarkoidose.  
Risikoen for parenkymatøs lever- og lungeskade ved lavdosebehandling med metotreksat er ennå ikke avklart.
- **Forsiktighetsregler:** Brukes ikke ved graviditet og amming. Sikker prevensjon må brukes og behandlingen stoppes minst 3 måneder før planlagt konsepsjon. Metotreksat er en folsyreantagonist og studier har vist en viss beskyttende effekt mot bivirkninger ved bruk av folsyretilskudd.
- **Dosering, kontroll:** Ved psoriasis vanligvis 7,5 mg per uke. Ved andre kroniske immunopatii vanligvis initialt 7,5 mg per uke, økende til 15–20 mg per uke. Ved revmatoid artritt initialt 15 mg pr uke, økende til 20–25 mg pr uke.  
Blodbildet og biokjemiske leverprøver hver 2–4 uke de første 3 måneder, deretter hver 8–12 uke.

## Transplantasjoner

- 1) Azatioprin ble brukt rutinemessig ved organtransplantasjon frem til år 2000, og mange tidligere transplanterte bruker dette fortsatt. Er også aktuelt for transplanterte som ikke kan bruke mykofenolat, for eksempel under graviditet.
- 2) Mykofenolat er et cytostatisk immunsuppressivum som har erstattet azatioprin ved organtransplantasjon. Kontraindisert under graviditet. Transplanterte som bruker mykofenolat må derfor bytte til azatioprin før de blir gravide.
- 3) Syklofosamid brukes i forbehandlingen av pasienter som skal stamcelletransplanteres og av og til i forbindelse med organtransplantasjon hvor det foreligger sirkulerende antistoffer mot HLA (vevstypeantigen).

## Legemiddelomtaler og preparater

Azatioprin

Syklofosamid

Metotreksat

Mykofenolat

# T18.3. Annen immunsuppressiv behandling

Revidert: 04.06.2023  
Sist endret: 09.08.2023

## Kort oppsummering

- ?! **Autoimmun sykdom:** Kalsineurinhemmere (ciklosporin, takrolimus), polyvalent immunglobulin i.v., infliksimab, adalimumab, etanercept, certolizumab, golimumab, anakinra, canakinumab, rituksimab, abatacept, belimumab, tocilizumab.
- ?! **Transplantasjon:** Kalsineurinhemmere (ciklosporin, takrolimus), mTOR-hemmere (everolimus, sirolimus), antitymocyttimmunglobulin, basiliksimab, rituksimab, belatacept.

## Autoimmun sykdom, kronisk immunopati

**Kalsineurinhemmere** (ciklosporin, pimecrolimus, takrolimus) gir mer selektiv immunsuppressiv effekt enn den som oppnås ved glukokortikoider og cytostatisk immunsuppressiva. Midlene blokkerer aktivering og proliferasjon av T-lymfocytter som er sentrale ved immunologiske reaksjoner. De hemmer syntesen av interleukin-2 som er et sentralt regulatormolekyl i immunsystemet og hemmer også syntese og sekresjon av enkelte andre cytokiner. Den immunsuppressive effekten er raskt reversibel. Ciklosporin brukes ved transplantasjoner og ved enkelte autoimmune sykdommer, mens takrolimus er førstevalg ved organtransplantasjon og brukes også som lokalbehandling av visse hudsykdommer. Pimecrolimus brukes bare ved lokalbehandling.

**Intravenøst immunglobulin (IVIG)** har utover sine substitusjonseffekter også flere immunmodulerende egenskaper slik som nedregulering av inflammatoriske cytokiner, hemning av patogene autoantistoffer og superantigener, blokkering av Fc-reseptorer og anti-apoptotiske effekter. Immunglobulin gis ved alvorlige former for immunologisk trombocytopenisk purpura (ITP) hvor annen terapi (f.eks. glukokortikoider, splenektomi, rituksimab) ikke er indisert eller er virkningsløs (se også ...). Ofte er imidlertid virkningen av IVIG ved ITP bare forbigående. IVIG brukes også ved Kawasaki sykdom (mukokutant lymfeknutesyndrom) i kombinasjon med acetylsalisylsyre. Ved organtransplantasjon brukes det når det er problemer med avstøtning pga. preformerte vevstypeantistoffer (anti-HLA) da det er vist å kunne redusere disse. Anvendes i enkelte tilfeller også ved andre



immunmedierte tilstander, slik som dermatomyositt, enkelte immunmedierte nevropatier og toksisk epidermal nekrolyse. *Doseringen* er høyere enn ved substitusjonsbehandling ved **hypogammaglobulinemi**. Vanlig dosering ved induksjonsbehandling er totalt 2 g/kg kroppsvekt over 5 dager. Varierende dosering ved vedlikeholdsbehandling (f.eks. 0,4 g/kg gitt to dager på rad hver 3.–4. uke).

**TNF-hemmere:** Tumornekrosefaktor (TNF) er et inflammatorisk cytokin som står sentralt i patogenesen av en rekke immunmedierte sykdommer. TNF kan hemmes med antistoff rettet mot selve cytokinet eller dets reseptor og brukes i monoterapi eller i kombinasjon med f.eks. glukokortikoider. TNF-hemmere er som andre immunosuppressiva assosiert med økt infeksjonstendens men en bør her være spesielt oppmerksom på ev. reaktivering av latent tuberkulose. Ved alvorlig hjertesvikt vil kardiomyocytene uttrykke TNF på overflaten og bruk av TNF-hemmere vil kunne forverre denne.

- ?! *Infliximab*. Monoklonalt antistoff som nøytraliserer effekten av løselig og celledbundet TNF samtidig som det induserer apoptose av celler som uttrykker TNF på overflaten, slik som granulomer. Brukes ved Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, revmatoid artritt, psoriasis, uveitt, aksiale spondyloartritter (inkl. Bekhterevs sykdom) og sarkoidose. Har også vært brukt ved behandlingsrefraktær sarkoidose, og enkelte storkarsvaskulitter som ikke responderer adekvat på glukokortikoider ev. syklofosamid. Brukt også ved en del behandlingsrefraktære hudlidelser som pyoderma gangrenosum og hidrosadenitter.
- ?! *Adalimumab*. Monoklonalt antistoff mot TNF med samme virkningsmekanisme som infliximab, men det kan gis s.c. av pasienten selv. Benyttes ved revmatoid artritt, aksiale spondyloartritter (inkl. Bekhterevs sykdom), psoriasisartritt, uveitt og Crohns sykdom og har i prinsippet samme indikasjon som infliximab.
- ?! *Etanercept* er et fusjonsprotein mellom humant IgG og en reseptor for TNF. Gir en kompetitiv hemning av bindingen av TNF til reseptorer på cellemembraner. Noe mindre potent enn de antistoffbaserte anti-TNF-medikamentene da de bl.a. ikke induserer apoptose av celler som uttrykker TNF. Benyttes ved revmatoid artritt, juvenil revmatoid artritt (barn > 4 år), aksiale spondyloartritter (inkl. Bekhterevs sykdom) og psoriasisartritt.
- ?! *Golimumab* er et humant monoklonalt antistoff mot TNF med noe lengre halveringstid enn adalimumab.
- ?! *Certolizumab* er et humanisert antistoff mot TNF (Fab-fragmentet). Fc-delen av antistoffet er pegylert, noe som gir lengre halveringstid, men samtidig vil ikke midlet indusere komplement- eller antistoffmediert apoptose av celler som uttrykker TNF.

**Anakinra:** Rekombinant IL-1 reseptorantagonist som hemmer den biologiske aktiviteten av IL-1 og IL-1. Benyttes først og fremst ved autoinflammatoriske tilstander som Stills sykdom hos voksne, periodiske febersyndromer og urinsyregikt med systemiske symptomer og residiverende idiopatiske perikarditter. Anakinra vil være førstevalg ved IL-1 hemning, men ved f.eks. utsleddsreaksjoner på anakinra vil canakinumab, som gir en potent og langvarig hemning av IL-1, være et alternativ. Canakinumab har imidlertid ingen effekt på IL-1, gir noe langsommere innsettende effekt og er mer kostbart.

**Rituximab:** Antistoff rettet mot CD 20, et plasmamembranprotein spesifikt for B-lymfocytforstadier. Brukes ved revmatoid artritt og ved enkelte andre immunopatier hvor B-cellemediert patologi antas å spille en viktig sykdomsfremkallende rolle, slik som behandlingsrefraktær ITP og ANCA-assosierte vaskulitter som GPA, MPA og EGPA. Sammen med glukokortikoider er det også et helt sentralt middel i behandlingen av IgG4-medierte immunopatier. Brukes også ved organtransplantasjon. B-celleproduserer antistoffer, men de er også bl.a. antigenpresenterende celler. Rituximab kan derfor ha effekt på en del tilstander som en vanligvis ikke betrakter som antistoff-drevne immunopatier, som sarkoidose. En viss andel av pasienter som får rituximab vil utvikle hypogammaglobulinemi, og spesielt hvis denne assosieres med økende tendens til bakterielle luftveisinfeksjoner kan det være indikasjon for oppstart av immunoglobulinsubstitusjon.

**Abatacept:** Et fusjonsprotein mellom Fc-delen av humant IgG og cytotoxisk T-celleassosiert antigen 4 (CTLA-4). Hemmer T-celle ved å modulere selektivt et kostimulerende nøkkelsignal som er nødvendig for full T-celleaktivering. Brukes ved behandlingsrefraktær revmatoid artritt i kombinasjon med metotreksat.

Vedolizumab er en adhesjonsmolekylhemmer, 47-integrin, og dette adhesjonsmolekylet finnes fortrinnsvis på aktiverte T-celler som infiltrerer tarmslimhinnen/tarmveggen og skal således ha mindre systemiske effekter og dermed også systemiske birkninger. Kan brukes som et alternativ ved refraktær IBD.

Av **andre cytokinmodulatorer** kan nevnes belimumab, tocilizumab, mepolizumab, ustekinumab og sekukinumab. Belimumab er et monoklonalt antistoff mot B-celle-aktiveringsfaktor (BAFF, et medlem av TNF-superfamilien) og hindrer binding mellom BAFF og de tre reseptorene på plasmaceller og B-celler. En av disse reseptorene uttrykkes på de transitoriske B-celle som er svært inflammatoriske, og belimumab vil derfor hemme utviklingen av autoreaktive B-celler slik man f.eks. ser ved SLE. **Tocilizumab** er et humant monoklonalt antistoff som binder seg til membranbundet og løselig IL-6 reseptor. Det hemmer dermed effekter av det inflammatoriske cytokinet IL-6 som bl.a. er en sentral stimulator for induksjon av CRP og brukes bl.a. ved Mb Castlemann, ved enkelte behandlingsrefraktære tilstander av revmatoid artritt og også ved behandlingsrefraktære storkarsvaskulitter som Takayasu arteritis. Mepolizumab er et monoklonalt antistoff rettet mot det IL-5 som er et

Th2-derivert cytokin med potent effekt på utvikling og aktivering av eosinofile granulocytter. Er indisert ved lymfocyttdrevet eosinofilt syndrom og også ved EPGA (tidligere Churg Strauss vaskulitt). Ustekinumab binder seg til p40 som er en felles subenhet for de inflammatoriske cytokinene IL-12 og IL-23. Dette er et viktig middel i behandlingen av psoriasis, psoriasisartritt og aksiale spondyloartritter og har nylig også vist seg å være et potent alternativ til TNF ved IBD. Sekukinumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til den aktive formen av IL-17, et viktig cytokin bl.a. i patogenesen ved inflammatoriske hudsykdommer som psoriasis. IL-17-hemning kan også være indisert ved psoriasisartritt og aksiale spondyloartritter.

**Biotilsvarende legemidler** er medikamenter med samme struktur som originalpreparatene og samme navn på virkestoffet, men med mulighet for mindre forskjeller mht f.eks. glykosylering og 3D-struktur. De er således ikke egentlig generiske kopimedisin slik vi kjenner det fra syntetiske legemidler, men regnes likevel som tilsvarende originalen mht. virkning og sikkerhet. De mest brukte har til nå vært alternativer til Remicade® (infliximab) slik som Remsima® og Inflectra®, til Humira® (adalimumab) som Hyrimoz® og til Enbrel® (etanercept) som Benepali®.

## Transplantasjon

**Kalsineurinhemmere** (se omtale over) er sentrale legemidler ved transplantasjoner. Takrolimus er i dag førstevalg, ciklosporin kan være et alternativ ved bivirkninger.

**mTOR-hemmere** gir relativt selektiv immunsuppressiv effekt ved å hemme det interleukin-2-reseptormediert signal som utløser proliferasjon av aktiverte T-lymfocytter. Brukes i noen tilfeller ved organtransplantasjon i kombinasjon med eller i stedet for kalsineurinhemmer. Aktuelle indikasjoner er nedsatt nyrefunksjon etter hjerte, lunge- eller levertransplantasjon, hudkreft etter organtransplantasjon og ved visse virusinfeksjoner etter organtransplantasjon. Midlet har en antiproliferativ effekt og brukes derfor ikke i forbindelse med operasjoner, men i en noe senere fase for å unngå problemer med sårtilheling.

**Antithymocyt immunglobulin** (ATG) er polyklonalt rensert immunglobulin fra kanin. Det er et antistoff som lages ved å immunisere kanin med humane lymfocytter. Midlet hemmer T-cellenes aktivering og funksjon. Benyttes i noen tilfeller som induksjonsbehandling og er også førstehåndsbehandling ved glukokortikoidresistent reaksjon av transplanterte organer og er førstehåndsbehandling ved glukokortikoidresistent reaksjon av transplanterte organer.

Basiliximab er et monoklonalt antistoff rettet mot interleukin-2-reseptorer på aktiverte T-lymfocytter. Brukes som induksjonsbehandling i profylakse mot reaksjon av organtransplantat.

**Rituksimab** (se omtale over) brukes ved organtransplantasjon når det er problemer med avstøtning pga. preformerte vevstypantistoffer (anti-HLA) og ved ABO-uforlikelig transplantasjon når blodtypeantistoffer spiller en vesentlig rolle.

Belatacept blokkerer CD-28 mediert kostimulering av T-lymfocytter og kan brukes som alternativ til kalsineurinhemmer.

## Generelt om bruk av cytokinmodulatorer

Flere av de nye immunmodulerende legemidlene har effekter på cytokinnettverket. Selv om de behandlingsmessige effektene i enkelte tilfeller har vært lovende, er langtidsbivirkningene av slike legemidler fortsatt uklare. Flere av legemidlene og spesielt TNF-hemmere vil svekke forsvaret mot mykobakterier og andre intracellulære mikrober. Pasienter som står på denne type behandling bør derfor overvåkes med tanke på slike infeksjonskomplikasjoner, og det er i dag vanlig med testing på latent tuberkulose før oppstart av anti-TNF-behandling og andre former for aggressiv immunsuppresjon. Det mest vanlige er bruk av *Quantiferontest*. Quantiferontest f.eks. IGRA-test (interferon gamma releasing assay), se [FHI](#). Ved en positiv test skal pasienten (hvis en fortsatt finner aktuelle behandling indisert) behandles for sin latente tuberkulose parallelt med oppstart av den immunsuppressive behandlingen (isoniazid i 9 måneder ev. isoniazid og rifampicin i 3–4 måneder). Man bør også teste disse pasientene, spesielt de som skal ha rituksimab, med tanke på hepatitt B og hepatitt C-infeksjon. Ved positive svar bør pasientene, hvis det fortsatt er sterk indikasjon for å gi aktuelle medikasjon, behandles for sin hepatitt-infeksjon, ev. parallelt med oppstart av immunsuppresjon.

## Legemiddelomtaler og preparater

Abatacept

Adalimumab

Anakinra

Antithymocyt immunglobulin (kanin - rATG)

Basiliximab

Belimumab  
Canakinumab  
Ciklosporin  
Daklizumab  
Etanercept  
Golimumab  
Immunmodulerende immunglobuliner  
Infliksimumab  
Kalsinevrinneurinhemmere  
mTOR-hemmere  
Pimecrolimus  
Polyvalent (normalt) humant immunglobulin til intravenøs bruk  
Rituximab  
Takrolimus  
Tocilizumab

## T18.4. Kilder

### Immunsykdommer og transplantasjoner

- Kazatchkine MD et al. N Engl J Med 2001;345:747-55.
- Stocco G et al. Dig Dis Sci 2006;51: 474-9
- Faurschou M et al. J Rheumatol 2008;35:100-5.
- Chung SA et al. Curr Opin Rheumatol 2009;21:3-9.
- Haubitz M et al. Arthritis Rheum 1998;42:1835-44.
- Houssiau FA et al. Lupus 2008;17:426-30.
- Lee RW et al. Drugs 2008;68:747-70.
- Kallioulas GD et al. Expert Opin Investig Drugs 2008;17:349-59
- Psaila B et al. Br J Haematol 2008;143:16-26.
- Vincenti F. J Allergy Clin Immunol 2008;121:299-306
- Genovese MC et al. N Engl J Med 2005;353:1114-23.
- Lalvani A et al. Autoimmun Rev 2008;8:147-52
- Davis BP, Ballas ZK. J Allergy Clin Immunol. 2017 Mar 2. pii: S0091-6749 (17) 30335-4
- Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Ann Rheum Dis. 2013 Apr;72 Suppl 2:ii 116-23
- Nam JL, Takase-Minegishi K, Ramiro S, Chatzidionysiou K, Smolen JS, van der Heijde D, Bijlsma JW, Burmester GR, Dougados M, Scholte-Voshaar M, van Vollenhoven R, Landewé R. Ann Rheum Dis. 2017 Mar 10. pii