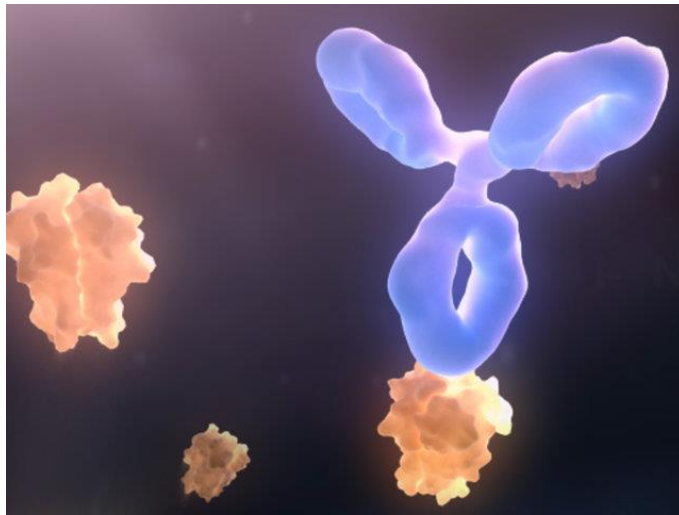


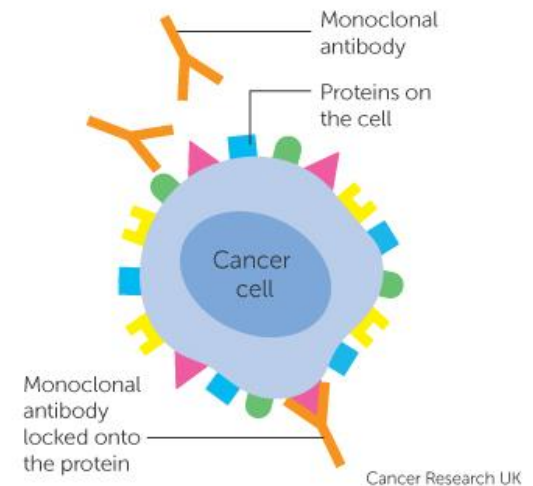
Infusjon av biologiske legemidler



Silje Helland Kaada, konst. overlege
Avdeling for immunologi og transfusjonsmedisin,
Haukeland universitetssykehus

Bruksområde biologiske legemidler

- **Kroniske inflammatoriske sykdommer**
eks. leddgikt, Bekhterevs sykdom, psoriasis, ulcerøs colitt, Crohns sykdom
- **Kreft**
eks. brystkreft, blod/ beinmargskreft, lymfekreft
- **Diabetes**
- **Multipel sklerose**
- **Blødninger / blødere**

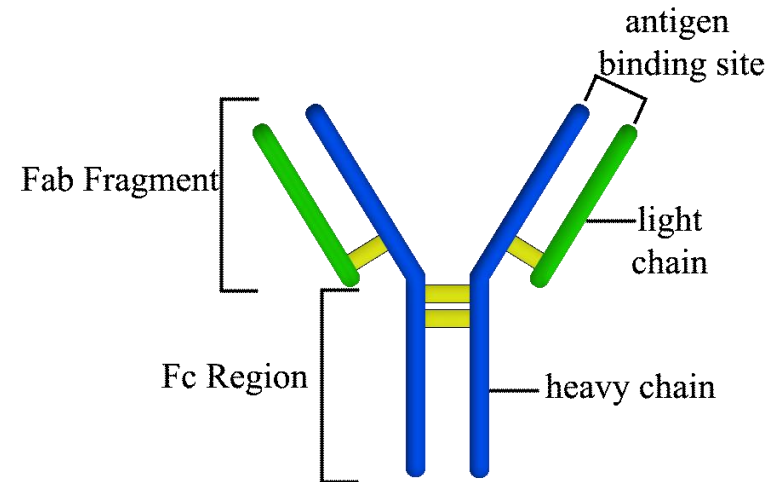


Mest omsatte biologiske legemidler i Norge

Virkestoff	Salgsnavn	Indikasjon
Etanercept	Enbrel, Benepali	Kronisk inflammatorisk betennelsessykdom
Infliksimumab	Remicade, Remsima, Inflectra	Kronisk inflammatorisk betennelsessykdom
Adalimumab	Humira	Kronisk inflammatorisk betennelsessykdom
Rituximab	MabThera	Lymfom, leukemi, kronisk inflammatorisk betennelsessykdom
Trastuzumab	Herceptin	Brystkreft / ventrikkelkreft
Koagulasjonsfaktor 8	Advate	Hemofili A
Natalizumab	Tysabri	MS
Insulin	Insulatard, Novo Rapid	Diabetes
Golimumab	Simponi	Kronisk inflammatorisk betennelsessykdom
Interferon beta-1a	Rebif	Multipel sklerose
Bevacizumab	Avastin	Ulike kreftformer
Pegfilgrastim	Neulasta / Neupogen	Nøytropeni ved kjemoterapi

Biologiske legemidler

- Fremstilt i levende organismer
- Ofte monoklonale antistoff (Mab`er)
- Store, komplekse strukturer

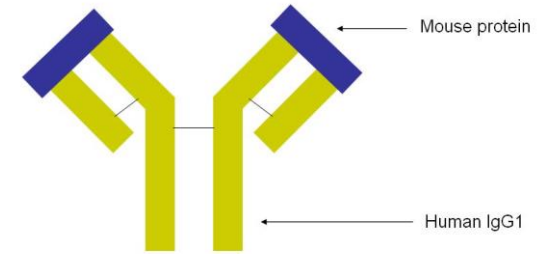


Kasuistikk

- Jente f. 2002
- Ulcerøs colitt
- Oppbluss under nedtrapping av Prednisolon
- Asacol 800 mg + 1600 mg, Imurel 50 mg
- Godkjent for oppstart inflikisimab



Infliksimumab



- Salgsnavn: Remicade, Remsima og Inflectra
- Hemmer **Tumor Nekrose Faktor** og dermed betennelse ved kroniske betennelsessykdommer (eks. Ulcerøs kolitt, Mb. Crohn, revmatoid artritt, Bechterews sykdom, psoriasis)
- Dosering:
5 mg/kg i.v. i uke 0-2-6. Videre hver 8. uke

Kasuistikk

- Infusjon 1-4 gitt uten komplikasjoner



- **5. Infusjon - etter 3 minutter:**

- Pustevansker – følte hun skulle kveles
- Flushing i ansikt og overkropp
- Før: BT 114/ 63, P 75
- Ved reaksjon: BT 108/ 74, P 69

Tiltak

- Stoppet infusjonen
- O2 på maske
- Tilkalt lege
- Gitt Adrenalin 0,5 mg i.m., Solucortef 200 mg i.v., Deksklorfeniramin 5 mg i.v.
- Tilnærmet restituert etter 25 min



Infusjon av biologiske legemidler



- i.v – infusjon eller
- s.c – injeksjon

- Instruksjon om administrasjon i pakningsvedlegget – ofte lengre infusjonstid ved første infusjoner

- Batchnummer registreres

- Pasienten observeres (BT, puls, temp., utslett)

Infusjonsreaksjoner

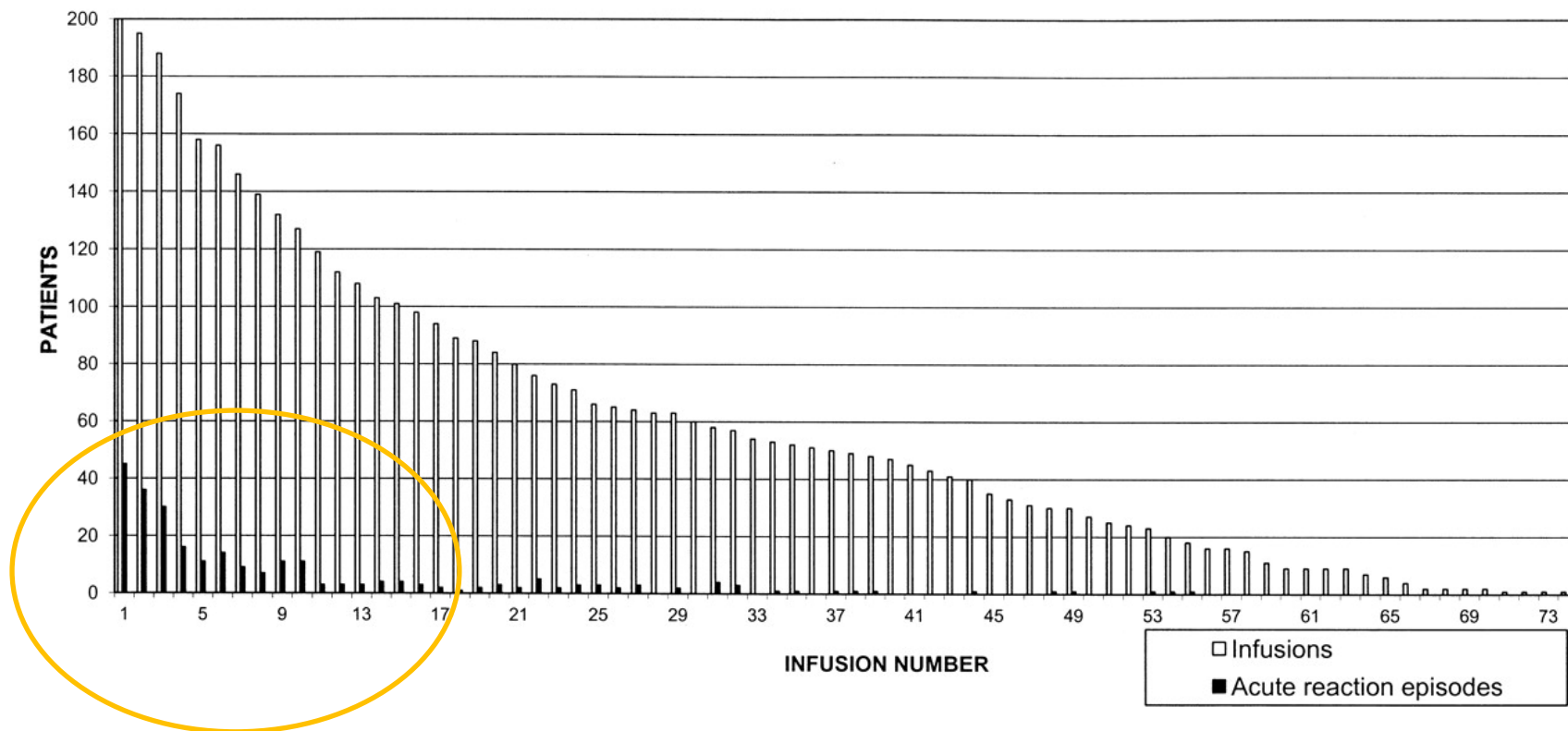
- Uønskede reaksjoner under infusjon eller i inntil 14 dager etter
- Kan affisere en rekke organsystemer
- Symptomer:
feber, frostanfall, flushing, kvalme, hodepine, utslett, kløe, endring i BT / puls, brystmerter, ryggmerter, pustevansker, synkope, kvalme, oppkast, diare, anafylaksi etc.

Infusjonsreaksjoner

- Akutt – typiske mellom 30 min – 2 timer etter infusjonsstart
- Hyppigst ved de første infusjonene
- Forekomst varierer mellom de ulike legemidlene eks. høy ved rituximab og trastuzumab

Når kommer infusjonsreaksjoner?

Eks. infliksimab



J Rheumatol. 2012 Aug;39(8):1539-45. doi: 10.3899/jrheum.110956. Epub 2012 May 15.

Safety of infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis in a real-world clinical setting: description and evaluation of infusion reactions.

Kelsall J1, Rogers P, Galindo G, De Vera MA.

Kaada, AIT

Alvorlighetsgrad

- **Mild** - hodepine, kvalme, svimmelhet, flushing
 - **Moderat** - feber, utbredt utslett, bryst/ryggsmerter
 - **Alvorlig** - hypo/ hypertensjon, angioødem, stridor
-
- De fleste reaksjonene er milde eller moderate
 - Anafylaksi er sjelden ved de fleste monoklonale antistoffer, men forekommer

Kasuistikk forts.



1 time etter reaksjon:

- Startet infusjonen igjen
- Langsom opptrapping av infusjonshastighet:
(10ml/ t i 20 min, deretter økning på 20 ml/t hvert 15. min til 150 ml/ t)
- Fast vakt, tilkoblet skop
- Fullførte infusjonen, observert i avd. til neste dag

Kasuistikk forts.

- Premedikasjon med dekslorfeniramin 5 mg i.v. før hver infusjon
- Har nå fått 10 infusjoner, ingen flere reaksjoner



Generelt prinsipp

- Alle reaksjoner med trekk som minner om anafylaksi bør betraktes som en potensielt alvorlig reaksjon spesielt mtp. ny infusjon av legemiddelet
- Eks. en pasient som utvikler uritikaria og mild vesing kan få en mer alvorlig reaksjon neste gang

Behandling – mild reaksjon

- Stopp infusjonen – ofte nok
- Behold i.v. tilgang (væske, medikamenter)
- Etter at alle symptomer er borte, vurderer å fortsette infusjon med redusert infusjonshastighet
- Evt. tillegg av premedikasjon



Behandling - moderat reaksjon

- Samme som mild reaksjon, men medikamenter kan være aktuelt; antihistamin, paracet, steroider
- Premedikasjon før neste infusjon? Effekt er ikke godt dokumentert i randomiserte studier

Behandling – alvorlig reaksjon

- Anafylaksibehandling. Symptomatisk behandling med fokus på å opprettholde frie luftveier. Sirkulasjonsstans er ekstremt sjelden
- Desensibilisering før videre behandling?

Mulig etiologi

- Cytokine-release syndrome?
- Anafylaksi – IgE-mediert?
- IgG anafylaksi?
- Komplementaktivering?
- Degranulering av mastceller og basofile?



J Crohns Colitis. 2015 Sep;9(9):806-15. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv096. Epub 2015 Jun 19.

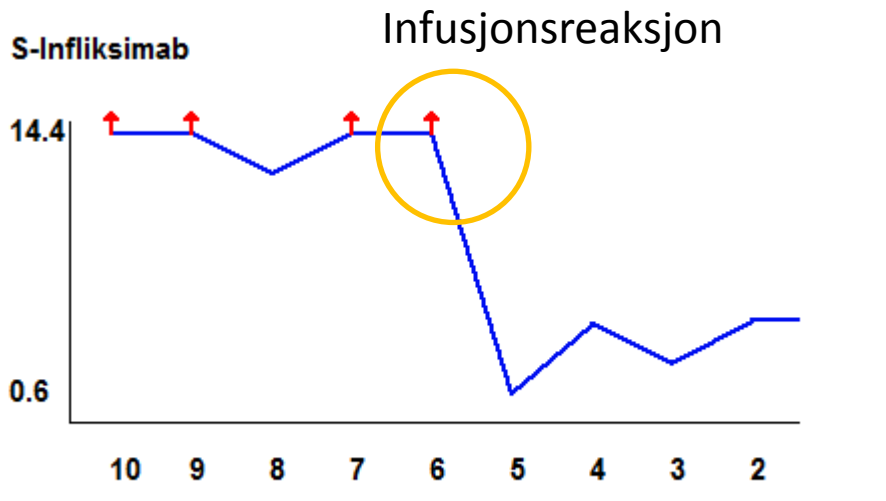
Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review.

Lichtenstein L1, Ron Y2, Kivity S3, Ben-Horin S3, Israeli E4, Fraser GM5, Dotan I2, Chowers Y6, Confino-Cohen R7, Weiss B8.

Kasuistikk forts.



- Ved inf. 6 bemerket noe lavere konsentrasjon av infliksimab, redusert intervallet fra 8 uker til 6 uker



pos.	tel.	resultat S-Infliksimab
1		4,50
2		4,46
3		2,15
4		4,31
5		0,60
6		>14,40
7		>14,40
8		12,21
9		>14,40
10		>14,40

Immunogenisitet og TNF-hemmere

Virkestoff	Salgsnavn	Antistoff
Etanercept	Enbrel	1,2 %
Infliximab	Remicade Remsima Inflectra	25,3 %
Adalimumab	Humira	14,1 %
Certolizumab	Cimzia	6,9 %
Golimumab	Simponi	3,8 %

BioDrugs. 2015 Aug;29(4):241-58. doi: 10.1007/s40259-015-0134-5.

Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis.

Thomas SS1, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, Bardales R, Elashoff D, Vangala S, Furst DE.

Studie: Infusjonsreaksjoner ved infliksimab

Formål: Kartlegge forekomst, risikofaktorer og immunologiske mekanismer bak infusjonsreaksjoner ved infliksimab



Studie: Infusjonsreaksjoner ved infliksimab

Prospektiv studie med min. 100 pasienter

Følger pasienten fra oppstart og 10. infusjoner

Multisenterstudie Helse Vest

(9 kliniske avdelinger, AIT, LKB, RELIS)

Prøvebestilling i DIPS

The screenshot displays the DIPS (Diagnostic Information Processing System) interface. It is divided into two main sections: 'Søk analyse:' (Search analysis) and 'Analyser:' (Analyses).

Søk analyse: This section contains a search bar and a list of 'Analysegrupper:' (Analysis groups). The 'Immunologi' (Immunology) group is currently selected and highlighted in blue. Other groups listed include Hematologi/koagulasjon, Klinisk kjemi, Legemidler/rusmidler, Transfusjonsmedisin, Mikrobiologi, Hormonanalyser, Allergi, Annet prøvemateriale, Pasientnære analyser, Medisinske analysepakker, Hjertemedisinske analysepakker, Lungemedisinske analysepakker, Endokrinologiske analysepakker, Hematologiske analysepakker, Gastro analysepakker, Nefrologiske analysepakker, Kirurgiske analysepakker, and Thoraxkirurgi analysepakker.

Analyser: This section displays a list of specific analyses. The list is organized into several categories, each with a green header bar:

- VEVSTYPING**
 - Cøliaki vevstyping
 - HLA-B27 typing
- BIOLOGISKE LEGEMIDLER**
 - S-Infliximab
 - S-Infliximab antistoff
 - Adalimumab (Humira)
 - Antistoff mot Adalimumab
 - Etanercept (Enbrel)
 - Antistoff mot Etanercept
- Infusjonsreaksjoner infliksimab**
 - ⊕ Akutt infusjonsreaksjon infliksimab
 - ⊕ >12T infusjonsreaksjon infliksimab
 - ⊕ Azathioprine/Merkatopurin
 - ⊕ Utredningsprøver før oppstart
 - ⊕ Før 1. og 5 infusjon
 - ⊕ Før infusjon (unntatt 1. og 5.)
 - ⊕ Vaksinerespons