

# Biologiske legemidler innen revmatologi

Guro Løvik Goll

Revmatologisk avdeling, Diakonhjemmet Sykehus

E-post: [GuroLovik.Goll@diakonsykn.no](mailto:GuroLovik.Goll@diakonsykn.no)

## SAMMENDRAG

Biologiske legemidler, som tumornekrosefaktor-alfa-hemmere, har bidratt til en betydelig forbedring i behandlingen av revmatiske sykdommer. Dette gjelder særlig i behandlingen av de viktigste inflammatoriske leddsykdommene: revmatoid artritt, spondyloartritt og psoriasisartritt. Biologiske legemidler er i utstrakt bruk i Norge, og vi har etter hvert et stort spekter av ulike preparater å velge blant, alle med litt ulike egenskaper. Biotilsvarende legemidler har bidratt til å senke prisene og gjøre denne klassen legemidler mer tilgjengelige. I Norge er det rutiner for screening før oppstart og for oppfølging av revmatologiske pasienter som bruker biologiske legemidler. Denne artikkelen beskriver hvordan man bruker biologiske legemidler for å behandle voksne revmatiske pasienter i Norge, og fokuserer på relevante retninglinjer og behandlingsalternativer.

## HOVEDBUDSKAP

Moderne behandling av revmatiske sykdommer har gitt store gevinster for norske pasienter. Takket være bedre behandlingsstrategier med rask intervensjon og mulighet for målrettet immunsuppresjon med biologiske legemidler, kan mange bli spart for store leddødeleggelser og for komplikasjoner av sin leddsykdom.

Innen revmatologi har vi et bredt utvalg av biologiske legemidler tilgjengelig. Biotilsvarende legemidler har gitt store muligheter for å redusere kostnadene ved bruk av disse kostbare biologiske legemidler.

Det er viktig med systematisk overvåking av biologiske legemidler i Norge, for å avdekke bivirkninger og evaluere effekt.

## BAKGRUNN

### Hva er revmatologi?

Revmatologiske sykdommer spenner over et stort spekter og deles tradisjonelt inn i inflammatoriske og ikke-inflammatoriske sykdommer. Blant de inflammatoriske revmatiske sykdommene, betegner vi ofte leddsykdommer og bindevevssykdommer. Begrepet bindevevssykdommer er ikke helt klart avgrenset, men omfatter blant annet systemisk lupus erythematosus (SLE), systemisk sklerose (sklerodermi) og vaskulitt sykdommer som for eksempel temporaliseritt. Inflammatoriske revmatiske sykdommer er *systemsykdommer*, det vil si sykdommer som affiserer flere organer. Autoimmune mekanismer er involvert i mange inflammatoriske revmatiske sykdommer. Derfor brukes også betegnelsen autoimmune sykdommer. Bløtvevsrevmatisme som fibromyalgi, krystallavleiringsykdommer som urinsyregikt, og den vanlige tilstanden artrose er også regnet med innen revmatologien, men regnes ikke som autoimmune, inflammatoriske sykdommer (1).

De vanligst forekommende inflammatoriske revmatiske leddsykdommene er revmatoid artritt (RA), spondyloartritt og psoriasisartritt. Ankyloserende spondylitt ble tidligere ofte kalt Morbus Bekhterev og inngår som en viktig undergruppe av spondyloartrittene. Også enteroassosiert artrittsykdom, slik vi ser hos noen pasienter med inflammatorisk tarmsykdom, regnes blant spondyloartrittene.

Det revmatologiske fagfeltet har blitt totalt forandret de siste 20 årene, med langt bedre behandlingsresultater for mange pasienter med inflammatoriske revmatiske sykdommer. Dette gjelder spesielt leddsykdommene og skyldes blant annet at man har tatt i bruk biologiske legemidler. Denne artikkelen fokuserer på biologiske legemidler i behandlingen av revmatiske leddsykdommer hos voksne, men legemidlene spiller også en svært viktig rolle i behandlingen av leddsykdommer hos barn. Biologiske legemidler brukes i noen grad også i behandlingen av vaskulitter og bindevevssykdommer. Spesielt skal det nevnes at tocilizumab helt nylig er godkjent av USA's Food and Drug Administration (FDA) til

behandling av kjempecelleartritt (temporaliseritt), etter å ha vist gode resultater i en stor klinisk studie (2). Dette biologiske legemidlet vil dermed trolig også bli tatt i bruk for denne pasientgruppen i Norge. Noen få pasienter med spesielt resistente former for urinsyregikt behandles med IL-1 hemmer. Per i dag har imidlertid ikke biologiske legemidler noen plass i behandlingen av den store pasientgruppen med artrose.

### Revmatoid artritt (RA)

Av de revmatiske leddsykdommene er sykdomsmekanismene ved RA best studert, men noen klar forståelse av sykdommens opprinnelse og utvikling har vi fortsatt ikke. RA rammer spesielt kroppens småledd, og kan være svært leddødeleggende. Det skiller mellom seropositiv og seronegativ RA (3). Ved seropositiv RA har pasienten fått påvist enten revmafaktor eller antistoffer mot syklisk citrullinert peptid (anti-CCP). Revmafaktor er anti-IgG antistoffer, og er en relativt lite spesifikk markør for RA. Anti-CCP antistoffer er mer RA-spesifikke og rettet mot citrullinerte proteiner. Citrullinering er et eksempel på såkalt post-translasjonell modifisering av egne proteiner, der aminosyren arginin omdannes til citrullin. Når kroppsegne proteiner endres på en slik måte, kan det hos noen gjøre at immunsystemet oppfatter det endrede proteinet som fremmed og farlig. Dette vil igjen utløse en immunrespons mot proteinet. Det er kjent at spesielle varianter av humant leukocyttantigen (HLA)-molekyler kan disponere for utviklingen av seropositiv RA. HLA-molekylene som er sterkest assosiert med RA har en bestemt aminosyresekvens, også kalt «shared epitope». Vi vet også at sigarettøyking er en vesentlig risikofaktor for å danne anti-citrullin antistoffer og for å utvikle seropositiv RA, særlig hvis røykeren er «shared epitope» positiv (4). Slik ser vi nå en sammenheng mellom miljøfaktorer, gener og immunologiske prosesser som tidligere var ukjent. Det har også vært stor interesse for de prosessene som kan føre til citrullinering av kroppens egne proteiner, for eksempel visse tannkjøtt sykdommer. Det er tenkelig at en

lokal immunrespons rettet mot slike citrullinerte proteiner er starten på en immunaktivering som etter hvert utvikler seg til RA (4).

Alle legemidlene som vi benytter for å behandle leddbetennelsene ved RA og andre inflammatoriske revmatiske leddsykdommer har som mål å dempe immunaktivering – enten det er syntetiske legemidler som metotreksat (førstevalget ved behandling av de fleste artrittsykdommer) eller biologiske legemidler. Et hovedmål ved behandlingen er å forhindre varig leddskade hos pasienten. Medikamenter som forebygger slik leddskade kalles sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs, «disease-modifying anti-rheumatic drugs») og deles i de konvensjonelle, syntetiske DMARDs (csDMARDs) og de biologiske DMARDs (bDMARDs). Helt nylig har nye, målrettede Janus kinase-hemmere blitt tilgjengelige i Norge. Disse kalles «targeted synthetic DMARDs» – tsDMARD (3, 5).

### Spondyloartritt og psoriasisartritt

Spondyloartritt betegner en gruppe sykdommer som kjennetegnes av inflammatorisk pregete ryggsmertor og senefestebetennelser (entesitt). Sykdommene er assosiert med bestemte typer HLA-molekyler, men de immunologiske prosessene er i liten grad kartlagt. Psoriasisartritt oppstår som regel hos mennesker som også har hudsykdommen psoriasis, og fremviser et bredt klinisk spekter hvor både rygg og småledd kan være rammet. De immunologiske mekanismene ved psoriasisartritt er imidlertid mindre kjent enn for RA.

Ved spondyloartritter skiller vi mellom aksial affeksjon, hvor ryggspylen er inflammet, og perifer affeksjon, hvor ledd utenom ryggspylen er angrepet (1). Ved aksial affeksjon er ikke-medikamentelle tiltak som fysioterapi og egentrening meget viktig. I tillegg har også ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) en sentral plass i behandlingen av denne pasientgruppen, forutsatt at de tåler slike legemidler. Ved aksial affeksjon har metotreksat ingen effekt, men benyttes derimot ved artritter i perifere ledd, det vil si utenom ryggspylen.

### Tidlig diagnose og behandling

Mer enn noen gang før er det revmatologiske fagmiljøet fokusert på å stille diagnose tidlig og å starte opp med sykdomsmodifiserende behandling tidlig, for å hindre leddskade og komorbiditeter (6–8). De pasientene som i særlig grad er aktuelle for aggressiv behandling inkludert biologiske legemidler, er de som tidlig utvikler leddskade, har høye nivåer av anti-CCP i blodet og får sykdommen i ung alder. I tillegg til valg av legemiddel så har også bruken av målstyrt behandling, hvor legemiddelbehandlingen endres og forsterkes til man når et predefinert behandlingsmål, i

stor grad bidratt til å bedre behandlingsresultatene for revmatikere. Lav eller ingen målbar sykdomsaktivitet vil ofte være behandlingsmål for nydiagnostiserte pasienter. Som regel vil effekten av et biologisk legemiddel kunne evalueres etter tre måneders bruk, men det finnes flere unntak fra denne generelle regelen.

### HENSIKT

Hensikten med denne artikkelen er å gi en oversikt over hvilke biologiske legemidler som brukes innen revmatologi i Norge i dag, samt skissere bakgrunnen for denne bruken av avanserte selektive immunmodulatorer. Artikkelen vil også presentere praktiske rutiner ved oppstart og oppfølging av behandling med biologiske legemidler hos revmatiske pasienter.

### MATERIALE OG METODE

Denne artikkelen baserer seg på et usystematisk litteratursøk, samt på forfatterens mangeårige erfaring som klinisk revmatolog med særlig interesse for anvendelse og bruk av biologiske legemidler ved revmatiske leddsykdommer. Artikkelen baserer seg også på faglige diskusjoner i ulike nasjonale fora over flere år, og på innspill og diskusjoner fra internasjonale kongresser.

### RESULTATER OG DISKUSJON

#### Klinisk bruk av biologiske legemidler ved revmatisk sykdom

Mange RA-pasienter oppnår gode behandlingsresultater med metotreksatbehandling alene. Noen pasienter har likevel en sykdom som ikke lar seg behandle godt nok med konvensjonelle DMARDs. Ved RA har man da en lang rekke biologiske legemidler tilgjengelig. Disse benyttes som regel i kombinasjon med enten metotreksat eller andre syntetiske DMARDs som salazopyrin. Dette gjøres delvis for å oppnå bedre effekt, og delvis for å forhindre en immunrespons mot legemidlet og tap av effekt (6).

Vi har fem ulike tumornekrosefaktor (TNF)-alfa-hemmere tilgjengelig for bruk ved RA (tabell 1). Infliksimab, adalimumab (Humira®) og golimumab (Simponi®) er alle immunoglobuliner. Infliksimab selges som originalpreparat (Remicade®) og som flere biotilsvarende legemidler (Remsima®, Inflectra®). Videre omfatter TNF-hemmerne den løselige TNF-reseptoren etanercept (selges som Enbrel® og som biotilsvarende Benepali®) og det pegylerte Fab-fragmentet certolizumab pegol (Cimzia®). I tillegg til TNF-hemmerne brukes også IL-6 hemmeren tocilizumab (RoActemra®) ved RA. Likeledes benyttes T-celle hemmeren abatacept (Orencia®). Rituksimab (mabThera®) er et antistoff rettet mot CD20 på B-celler. Ved behandling med rituksimab vil B-cellene forsvinne fra pasientens sirkulasjon og pasientens RA bedres. IL-1

hemmeren anakinra (Kineret®) har indikasjon for RA i Norge, men benyttes svært lite i behandlingen av denne sykdommen.

Mange pasienter med spondyloartritt og psoriasisartritt vil respondere godt på behandling med biologiske immunmodulerende legemidler. Også her er TNF-hemmerne relativt ofte benyttet. I tillegg har IL-17 hemmeren sekukinumab nylig kommet på markedet med indikasjon ankyloserende spondylitt og psoriasisartritt. Ustekinumab benyttes mest mot ren hudpsoriasis, men kan også brukes ved psoriasisartritt.

Tabell 1 viser en oversikt over biologiske legemidler som per i dag er tilgjengelige i behandlingen av revmatiske sykdommer. Generelt kan vi dele disse legemidlene inn i cytokinhemmere og cellehemmere. TNF-hemmere vil som regel være førstevalget ved oppstart av behandling med biologiske legemidler. I Norge har vi et årlig LIS-anbud (Legemiddelinnkjøps samarbeid, red. anm.) for biologiske legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Disse tre fagområdene benytter mange av de samme biologiske legemidlene. Anbudet innebærer at en pasient som starter et bDMARD for første gang, skal få forskrevet rimeligste alternativ så fremt det ikke foreligger særlige medisinske grunner til å velge noe annet. Slike grunner kan være ledsagende sykdomsmanifestasjoner som øyebetennelser, gjennomgått tuberkulose eller manglende toleranse for andre DMARDs. LIS-anbudet har gjort at prisene på biologiske legemidler generelt har blitt redusert, og at de aller fleste pasienter som starter biologiske legemidler innenfor et bestemt år, starter med samme legemiddel. LIS-anbudet innebærer imidlertid ikke at pasienter som allerede bruker et biologisk middel, må skifte over til billigste alternativ. De enkelte legemidlene innen en gruppe bDMARD, for eksempel TNF-alfa-hemmere, har ulik struktur og litt ulike egenskaper. Vi ser ofte i klinisk praksis at pasienter som ikke har respons på en TNF-hemmer likevel kan respondere godt på en annen. Disse legemidlene er derfor ikke uten videre likeverdige hos den enkelte pasient, selv om de i utgangspunktet er likestilte i behandlingen av revmatologiske leddsykdommer (6–8).

Selv om behandlingen av revmatiske sykdommer er betydelig forbedret, er det viktig å få frem at ikke alle pasienter har god effekt av eller god toleranse for biologiske legemidler.

#### Medikamentanalyser av biologiske legemidler innen norsk revmatologi

Persontilpasset bruk av biologiske legemidler ved bruk av terapeutisk legemiddelmonitorering (TDM, therapeutic drug monitoring) er tema for en annen artikkel i dette temanummeret (se side 40). Det tilbys

i dag serumkonsentrasjonsmålinger for flere biologiske legemidler, og så vidt forfatteren kjenner til, brukes slike konsentrasjonsmålinger i noen grad av alle revmatologiske avdelinger i Norge. Omfanget av bruken varierer imidlertid. Konsentrasjonsmålinger av infliksimab er mest benyttet, men også målinger av adalimumab brukes ganske hyppig. Noen avdelinger har som rutine å måle serumkonsentrasjonen for alle pasienter flere ganger årlig, eller før hver legemiddelinfusjon. Andre måler konsentrasjonen for pasienter som har påfallende dårlig legemiddelrespons. Hvordan slike målinger best kan implementeres i klinisk praksis er et aktivt forskningsfelt i norsk revmatologi.

Biologiske legemidler er i stor grad proteiner, og pasientens immunsystem kan gjenkjenne proteinet som gis subkutant eller intravenøst som en fremmed, farlig inntrenger og sette i gang en antistoffrespons mot det («anti-drug antibodies» (ADA)). Vi vet svært lite om hvorfor noen mennesker raskt utvikler en immunrespons mot biologiske legemidler, mens andre aldri gjør det. Trolig er det gunstig med jevnlig administrering av adekvate doser av biologisk legemiddel fremfor dosering bare av og til. Samtidig behandling med andre immundempende legemidler ser også ut til å hemme utviklingen av ADA (9). Ved utvikling av ADA vil konsentrasjonen av aktivt biologisk legemiddel reduseres og pasienten får dårligere effekt av legemidlet. Det er generelt bred enighet om at pasienter som utvikler ADA, som gruppe betraktet, har vesentlig dårligere effekt av det aktuelle legemidlet enn pasienter som ikke utvikler ADA. Antistoffer mot et biologisk legemiddel er spesifikke, det vil si at de ikke kryssreagerer med andre biologiske legemidler.

Konsentrasjonsmålinger av biologiske legemidler og ADA hos norske revmatologiske pasienter utføres i dag hovedsakelig ved Oslo universitetssykehus (OUS), Radiumhospitalet.

#### Rutiner før oppstart av biologiske medikamenter hos revmatologiske pasienter

Norsk revmatologisk forening har laget retningslinjer for screening og oppfølging av pasienter som bruker biologiske legemidler (10). Det kan likevel være noe variasjon i praksis mellom sykehusavdelinger. Biologiske legemidler til bruk på revmatologisk indikasjon kan kun forskrives av spesialist i revmatologi og ikke av fastlege. Før oppstart skal pasienten være screenet for tuberkulose og hepatitt B og C. Det kan i noen tilfelle også være grunnlag for å undersøke om pasienten har andre latente infeksjoner. Pasienten skal ikke ha en kreftsykdom, og dersom kreft tidligere har vært påvist, skal pasienten ha vært residivfri siste fem år. Dog kan enkelte typer hudkreft og noen former for forstadier til kreft tolereres, i samarbeid med onkolog eller annen relevant

**Tabell 1.** Biologiske legemidler i klinisk bruk innen revmatologi i Norge.

Generisk navn	Salgsnavn	Mekanisme	Indikasjon, revmatisk sykdom
Infliksimab*	Remicade, Remsima, Inflectra	TNF-alfa-hemmer	RA, SpA, PsA
Adalimumab	Humira	TNF-alfa-hemmer	RA, SpA, PsA, JIA
Golimumab	Simponi	TNF-alfa-hemmer	RA, SpA, PsA, JIA
Certalizumab pegol	Cimzia	TNF-alfa-hemmer	RA, SpA, PsA
Etanercept	Enbrel, Benepali	TNF-alfa-hemmer	RA, SpA, PsA, JIA
Abatacept(*)	Orencia	Hemmer T-celle kostimulering	RA, JIA
Rituksimab*	MabThera	Fjerner B-celler	RA, polyangiitt
Belimumab*	Benlysta	Fjerner B-celler	SLE
Tocilizumab(*)	RoActemra	Hemmer IL-6	RA, JIA
Ustekinumab	Stelara	Hemmer IL-12 og IL-23	PsA
Secukinumab	Cosentyx	Hemmer IL-17	SpA, PsA
Anakinra	Kineret	Hemmer IL-1	RA, enkelte febersyndromer
Canakinumab	Ilaris	Hemmer IL-1	Urinsyregikt, enkelte febersyndromer

*Forkortelser: RA; revmatoid artritt, SpA; spondyloartritt, PsA; psoriasisartritt JIA; juvenil inflammatorisk artrittsykdom, SLE; systemisk lupus erythematosus. Legemidler merket med \* gis som intravenøs infusjon (i.v.), øvrige legemidler gis subkutant (s.c.). (\*) angir legemidler som fortrinnsvis gis s.c., men som også kan administreres i.v.*

spesialist. Benmargsfunksjonen skal sjekkes, og dette gjøres som regel kun ved en enkel blodprøve. På grunn av øket infeksjonsfare anbefales det å vurdere pneumokokkvaksine til pasienter som skal starte med et biologisk legemiddel. Alle som bruker biologiske legemidler bør i tillegg ta årlig influensavaksine. Vanligvis startes ikke behandling med biologiske legemidler hos gravide kvinner eller kvinner som planlegger å bli gravide i nærmeste fremtid, men det finnes noen unntak. Nasjonal kompetansetjeneste for svangerskap og revmatiske sykdommer ved St. Olavs hospital oppdaterer jevnlig sine nettsider med informasjon om graviditet ved revmatisk sykdom, og tar imot henvendelser med spørsmål fra blant annet leger, pasienter og farmasøyter (11).

#### Rutiner for oppfølging av revmatologiske pasienter på biologiske medikamenter

Hovedbekymringene ved bruk av biologiske legemidler dreier seg om infeksjonsrisiko, benmargssuppresjon og en mulig øket risiko for kreftsykdommer (10). Data fra registerstudier har imidlertid ikke vist noen

økt kreftfare hos revmatiske pasienter som bruker bDMARD (12). Rutiner for overvåking av benmargsfunksjonen varierer mellom revmatologiske avdelinger. Ved infeksjoner skal behandlingen avbrytes midlertidig, slik at pasientens immunsystem kan bekjempe den aktuelle infeksjonen.

Behandlingen avsluttes dersom kreftsykdom påvises, men det finnes enkelte få unntak hvor man vil fortsette behandlingen.

Pasienter som bruker biologiske legemidler, skal ikke ha levende vaksiner. Vaksine-responsen kan være redusert, og vaksiner skal generelt settes i samråd med behandlende revmatolog.

Revmatologiske avdelinger har retningslinjer for pause i behandlingen med biologiske legemidler ved planlagt kirurgi, grunnet frykt for økt infeksjonsfare.

Biologiske legemidler er under særskilt overvåking av legemiddelmyndighetene. I Europa finnes dessuten flere nasjonale forskningsregistre som følger pasienter som behandles med biologiske legemidler, for å evaluere effekt og bivirkninger. I Norge har vi det nasjonale NorArtritt-registeret

samt NOR-DMARD-registeret (13–14). Slike registre bidrar med viktig kunnskap om langtidseffekter av biologiske legemidler ved alminnelig bruk (12).

### Bytte fra original biologisk legemiddel til biotilsvarende legemiddel innen revmatologi

Biologiske legemidler lages i levende celler og er store, kompliserte proteiner. Det vil være små variasjoner i strukturene til disse molekylene fra batch til batch av legemidler (for eksempel glykosylering av antistoffmolekylet). Biotilsvarende legemidler har samme aminosyresekvens, men er ikke identiske kopier av det originale biologiske legemidlet. Biotilsvarende legemidler går igjennom en grundig evaluering hos EMA (European Medicines Agency) og Statens legemiddelverk (SLV) før godkjenning. Fordi biotilsvarende legemidler ikke er nøyaktig lik originalen, har det vært kontroversielt å bytte pasienter fra velfungerende originalpreparat til biotilsvarende legemiddel. Nor-Switch-studien har vist at pasienter trygt kan byttes fra original infliksimab til biotilsvarende infliksimab (CT-P13) (15). I det revmatologiske fagmiljøet nasjonalt og internasjonalt diskuteres det nå hvorvidt denne studien også kan danne grunnlag for å bytte fra andre originalpreparater til sine respektive biotilsvarende legemidler. Det kan være sterke økonomiske insentiver til slikt bytte, mens det i mange fagmiljøer er skepsis til en slik praksis uten vitenskapelig dokumentasjon i form av flere kliniske studier (16).

### KONKLUSJON

Behandling med biologiske legemidler har bidratt til en revolusjon i behandlingen av pasienter med inflammatoriske sykdommer som RA. De muliggjør målrettet intervensjon, og at klinikerne kan stoppe sykdomsprogressjonen før det har skjedd uopprettelig vevsskade. Det er ikke alle revmatologiske pasienter som trenger slike legemidler, og en del vil heller ikke ha tilfredsstillende respons på biologiske midler. For noen pasienter vil også bivirkninger, som økt infeksjonsfare, være et problem. Likevel har mange norske pasienter fått et nytt liv og unngått store leddskader takket være biologiske legemidler. Etter hvert som biotilsvarende legemidler kommer på markedet, reduseres kostnadene for de etablerte originale biologiske legemidlene. Dette tillater at vi tar i bruk biologiske legemidler hos de pasientene som ikke har oppnådd god nok effekt av eksisterende syntetiske legemidler, eller som har mistet slik effekt. Vi forventer at det fremover blir mer vanlig med bruk av flere preparater samtidig hos den enkelte pasient. Det er foreløpig liten kunnskap om langtidsbivirkninger ved bruk av biologiske legemidler. Det er derfor viktig

at bruken av biologiske legemidler overvåkes nøye, slik at vi best mulig ivaretar pasientenes sikkerhet.

*Oppgitte interessekonflikter: Forfatteren har de siste fem år mottatt forelesningshonorar eller sittet i advisory board for AbbVie, Novartis, Orion Pharma, Pfizer, Sandoz, Boehringer Ingelheim og Lilly.*

### REFERANSER

1. Gran JT. Innføring i klinisk revmatologi. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2013.
2. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S et al. Efficacy and Safety of Tocilizumab in Patients with Giant Cell Arteritis: Primary and Secondary Outcomes from a Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Abstract 911, ACR 2016.
3. McInnes IB Schett G. Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017; 389: 2328–37.
4. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017; 46:183–96.
5. Salgado E, Maneiro JR, Carmona L et al. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 871–82.
6. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960–77.
7. Smolen JS, Schöls M, Braun J. et al. Treating axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis, especially psoriatic arthritis, to target: 2017 update of recommendations by an international task force. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 3–17.
8. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499–510.
9. Kriekaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1914–5.
10. Rutiner ved oppstart og oppfølging av behandling med biologiske medikamenter. Fagrådet, Norske revmatologisk forening (2016): <http://legeforeningen.no>.
11. <https://stolav.no/fag-og-forskning/kompetansetjenester-og-sentre/nasjonalt-kompetansetjeneste-for-svangerskap-og-revmatiske-sykdommer>
12. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K et al. Malignancies associated with tumor necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1895–904.
13. [www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-kvalitetsregister-artrittsykdommer-norartritt](http://www.kvalitetsregistre.no/registers/norsk-kvalitetsregister-artrittsykdommer-norartritt)
14. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01581294>
15. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL et al. Switching

from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 2304–16.

16. Kay J, Winthrop KL. Pharmacotherapy: Biosimilar switching – «To set a form upon desired change». *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13: 391–2.

Manuskriptet ble mottatt 9. juli 2017 og godkjent 13. november 2017.

### REVIEW ARTICLE, SUMMARY

#### *Biological drugs in rheumatology*

Biological agents such as tumor necrosis factor-alpha blockers have contributed to a significant improvement in the care and treatment for patients with rheumatic diseases. This applies particularly to the inflammatory joint diseases: rheumatoid arthritis, spondyloarthritis and psoriatic arthritis. Biological drugs are widely used in Norway, and we now have a considerable spectrum of agents to choose from, all with their particular characteristics. Biosimilars have contributed to lowering the price of these expensive medicines, making them more widely available. Rheumatologists in Norway have specific routines for screening patients prior to starting biological agents, and also specific routines for follow-up as patients use these potent immunomodulators. This article describes how biological drugs are currently being used in treating adult Norwegian rheumatic patients, outlining the relevant guidelines and options applicable.