

Läkemedelsbulletinen

Årgång 25 | Nummer 2 | Maj 2025

Härligt men farligt – i solen



Inom onkologins område har immunterapi det senaste årtiondet revolutionerat cancerbehandlingen. I detta nummer av Läkemedelsbulletinen finns en mycket intressant artikel om de immunterapier som används idag. Immunterapi har visat sig avsevärt förbättra överlevnaden vid vissa typer av cancer. Ibland kan det uppstå immunrelaterade biverkningar

som kan drabba många olika organsystem och i artikeln finns även ett särskilt fokus på biverkningshantering.

Det är angeläget att effektiva läkemedel finns tillgängliga för behandling av sjukdom men förebyggande insatser är också av stor betydelse för att minska risk för insjuknande. Hudcancer är en av de cancerformer som kan förebyggas genom sunda solvanor. Risken för malignt melanom ökar hos personer som har utsatts för många brännskador på grund av solljus. Med kunskap och ett medvetet beteende kan man minska risken att drabbas av hudskador och hudcancer. I artikeln om sunda solvanor finns många värdefulla tips och råd.

Hypotyreos är en vanlig sjukdom och flertalet som behandlas med levotyroxin är välmående. Läkemedel som beviljats licens ingår automatiskt i läkemedelsförmånerna om inte TLV beslutat något annat. Ta gärna del av artikeln som lyfter en rapport från HTA-enheten Camtö, region Örebro län, som uppmärksammar förskrivning av svinsköldkörtelextrakt som ett exempel på problematisk förskrivning av licensläkemedel.

Läs också gärna om TLV:s nya arbetssätt avseende läkemedel vid sällsynta sjukdomar. TLV kommer från och med nu att i större utsträckning ta hänsyn till patientantal och försäljningsvärde i myndighetens beslut om pris och subvention. Det ska leda till en ökad tillgång till läkemedel för patienter med svåra och sällsynta hälsotillstånd och till att dämpa kostnader för läkemedel med stort försäljningsvärde.

Nu står sommaren för dörren, naturen grönskar och semester-tider närmar sig. Jag önskar er sköna ledigheter när det blir dags för detta!

LENA OTTOSSON BIXO

Ordförande Läkemedelskommittén i Västmanland
lena.bixo@regionvastmanland.se



Immunterapi inom onkologin

Introduktion

Under det senaste årtiondet har immunterapi revolutionerat cancerbehandlingen. Till skillnad från traditionella behandlingar som kirurgi, cytostatika och strålning, verkar immunterapi genom att modulera kroppens eget immunsystem för att bekämpa tumörer. Immunoterapier har visat effekt vid en rad olika cancerformer och vi ser en fortsatt mycket snabb utveckling av nya behandlingskoncept.

Immunterapi är ett samlingsbegrepp för olika behandlingsstrategier med syfte att stärka kroppens eget försvar mot cancer. Idag godkända immunoterapier bygger på någon av följande principer:

1. Monoklonala antikroppar riktade mot hämmande cell-lytereceptorer i immunförsvaret, så kallade checkpoints.
2. Ex vivo-modifiering av patientens egna immunceller för att öka aktiviteten mot cancercellerna, exempelvis CAR-T terapi.
3. Terapier som kopplar samman immunceller till cancerceller, exempelvis bispecifika antikroppar som binder T-celler till specifika antigen på tumörcellerna.

Denna artikel ger en kort översikt av immunoterapier som används idag med särskilt fokus på biverkningshantering.

Checkpoint-hämmare (ICIs)

Cancerceller är förändrade kroppsegna celler som, under normala omständigheter, borde identifieras och elimineras av immunförsvaret. Trots detta lyckas många tumörer undvika immunförsvarets angrepp genom att utveckla olika mekanismer för immunflykt. Immunsystemet kontrolleras av immunkontrollpunkter, så kallade checkpoints. Dessa fungerar som en form av "bromsar" som hindrar överdriven immunaktivering och autoimmuna reaktioner. Cancerceller

kan utnyttja dessa mekanismer för att undvika immunförsvaret. ICIs är monoklonala antikroppar riktade mot hämmande celllytereceptorer i immunförsvaret. Genom att blockera dessa hämmande funktioner aktiveras T-cellsförsvaret mot cancercellerna. Idag godkända ICIs är riktade mot PD (programmed cell death)-1/PD-L1, CTLA (cytotoxic T-lymfocyte associate antigene)-4 eller LAG (lymfocyte activation gene)-3.

Lista över vanliga läkemedel

CTLA4-antikroppar	Ipilimumab (Yervoy®) Tremelimumab (Imjudo®)
PD-1/PD-L1-antikroppar	Nivolumab (Opdivo®) Pembrolizumab (Keytruda®) Atezolizumab (Tecentriq®) Durvalumab (Imfinzi®) Avelumab (Bavencio®) Cemiplimab (Libtayo®)
LAG-3	Relatlimab (kombination nivolumab-relatlimab, Opdualag®)

Idag är ICIs en del av den kliniska rutinen vid flera olika cancerdiagnoser och ges pre-och/eller postoperativt för att minska risken för cancerrecidiv eller vid metastaserad cancer. ICIs ges som infusion eller subkutant med två till sex veckors intervall och används som monoterapi, i kombination med varandra och i kombination med cytostatika. De är godkända för behandling av cirka 20 olika tumörtyper och får snabbt bredare indikationer i takt med att många pågående studier slutförs. Ungefär hälften av alla patienter med avancerad eller metastaserad cancer behandlas idag med ICIs, vilket speglar deras växande betydelse inom onkologin.

Vid metastaserad cancer kan checkpoint-hämmare ge långvarig remission och ibland uppnå kuration i situationer där vi med tidigare konventionella cytostatika bara kunde hoppas på kortvarig tumörbromsning. Som exempel kan nämnas behandlingsframgången vid metastaserat malignt melanom där vi med tidigare cytostatika såg en 2-årsöverlevnad på omkring 20 % men där kombinationsbehandling med PD1-hämmare (nivolumab) och CTLA-4-hämmare (ipilimumab) visar en 10-årsöverlevnad på 40 %.

Eftersom behandlingen går ut på att lätta på hämmande mekanismer i immunförsvaret är biverkningarna som uppkommer olika typer av autoimmuna reaktioner. Immunrelaterade biverkningar (irAEs; immun-related adverse effects) kan drabba i princip alla olika organsystem men är mest frekvent förekommande från tarm, hud, lever och endokrinologiska system. Incidensen av immunrelaterade biverkningar varierar mellan olika typer av ICI, behandlingsdos och cancertyp men generellt ses biverkningar av mer allvarlig grad hos en tiondel av patienterna vid behandling med PD1/PD-L1 och hos upp till hälften av patienterna vid kombination av PD1 och CTLA-4 hämmare.

Debuten av immunrelaterade biverkningar varierar från några dagar efter behandlingsstart till flera månader in i en behandling med en mediantid till debut på runt 40 dagar. Det är viktigt att tänka på att biverkningar även kan debutera flera månader efter avslutad ICI. Det finns risk för snabb utveckling av immunrelaterade biverkningar och patienterna är informerade om att kontakta vården vid tidiga tecken på biverkningar.

Av de mer allvarliga, potentiellt livshotande, biverkningar som förekommer kan nämnas kolit, myokardit, pneumonit, hepatit, hypofysit och olika former av neurologisk påverkan. Vid allvarliga biverkningar är det viktigt att agera snabbt genom att pausa behandlingen och sätta in immunhämmande behandling med kortikosteroider i höga doser. Vid uteblivet svar inom några dygn går man vidare med annan T-cellsdämpande behandling, exempelvis infliximab eller mykofenolatmofetil. Behandling med kortikosteroider behöver ofta fortsätta under flera månader och här är det viktigt att komma ihåg profylaktisk behandling mot osteoporos och pneumocystis pneumoni.

För patienter med känd autoimmun sjukdom innebär behandling med ICI en hög risk för allvarlig försämring av känd autoimmun sjukdom samt ökad risk för nya autoimmuna manifestationer. Det handlar här om en noggrann avvägning mellan risk och nytta. Generellt avråder man från behandling med ICIs vid aktiv autoimmun sjukdom som kräver behandling med ≥ 10 mg prednisolon eller ekvivalent dos med annan kortikosteroid. Vid högre prednisolondoser eller

annan icke-selektiv immunhämmande behandling är chansen till svar på ICI tydligt försämrade. För patienter med aktiv autoimmun sjukdom finns rapporterat att man har provat att ge en mer selektiv immunhämmande behandling, till exempel vedolizumab, för att möjliggöra behandling med ICI.

Tabell 1. Biverkningshantering vid behandling med checkpoint-hämmare

Grad av biverkan	Hantering
Grad 1	Symtomatisk behandling. Fortsatt behandling under noggrann övervakning.
Grad 2	Pausa behandling till grad ≤ 1 . Kortikosteroider kan vara aktuellt.
Grad 3	Pausa behandling. Kortikosteroider i hög dos som trappas ut under 4–6 veckor. Vid uteblivet svar på kortikosteroider inom 3 dygn ska annan T-cellsdämpande behandling övervägas.
Grad 4	Se under grad 3. ICI-behandling ska avbrytas permanent.



Ex vivo modifiering av immunceller

Ett betydelsefullt exempel på ex vivo modifiering av immunceller är CAR-T-behandling som idag ges vid myelom och vissa typer av lymfom och leukemi.

Behandlingen är en genmanipulerad immunterapiprodukt med T-celler som binder till specifika ytantigen på cancer-cellerna. Patientens T-celler skördas via leukaferes. Därefter sker en genetisk modifiering ex vivo där en viral vektor innehållande en chimär antigenreceptor (CAR) förs in i patientens T-celler. De designade cellerna odlas därefter under 3–4 veckor innan de återförs till patienten som en infusion. När CAR-T-cellen binder till specifika ytantigen aktiveras signalkaskader som leder till T-cellsaktivering, proliferation och sekretion av inflammatoriska cytokiner och kemokiner. Denna sekvens av händelser leder till celldöd av antigen-uttryckande målceller som kan vara både cancerceller och normala B-celler.

Efter behandling krävs noggrann övervakning. Allvarliga akuta biverkningar förekommer hos en hög andel av patienterna och kräver ofta intensivvård. De allvarligaste biverkningarna är cytokinfrisättningssyndrom (CRS) och neurotoxicitet. CRS orsakas av kraftig immunaktivering och ses ofta de första dagarna efter behandling. Huvudsakliga symtom är feber, hypotension och hypoxi. CRS behandlas med kortikosteroider och andra immunhämmande läkemedel, exempelvis IL-6-hämmaren tocilizumab. För närmare beskrivning, se avsnittet Bispecifika antikroppar. Neurotoxiciteten kan utgöras av alla typer av neurologiska symtom och även här är kortikosteroider en viktig del av behandlingen.

CAR-T-behandling ges endast på certifierade universitetskliniker. Patienterna överflyttas till sin hemklinik när akuta biverkningar har hanterats.

CAR-T-cellerna finns kvar i kroppen och utövar sin effekt under lång tid, vilket ökar chansen till långvarig sjukdomsremission men innebär också risk för långdragna biverkningar. Biverkningar som förekommer över längre tid är cytopenier, B-cellsaplasi och hypogammaglobulinemi som kan behöva hanteras med transfusioner och iv immunglobulin.

Bispecifika antikroppar

Bispecifika antikroppar (bsAbs) är biologiska molekyler som kan binda samtidigt till två olika mål, där den ena strukturen finns på cancercellens yta och den andra på immunceller, vilket möjliggör en riktad aktivering av immunförsvaret mot tumören. Det vanligaste är att de länkar tumörceller till T-celler, vilket gör det lättare för immunförsvaret att direkt angripa cancercellerna.

En av de stora fördelarna med bispecifika antikroppar är att de är snabbt tillgängliga och enkla att administrera. Till skillnad från CAR-T-cellterapi, som kräver ex vivo-manipulation av patientens egna T-celler, är bsAbs "off-the-shelf", vilket innebär att de kan administreras omedelbart utan omfattande tillverkningsprocesser.

Ett särskilt intressant exempel på en bispecifik immunterapi är tebentafusp, en innovativ behandling för uvealt melanom, en aggressiv form av ögoncancer med begränsade behandlingsalternativ. Tebentafusp är ett bispecifikt protein där ena delen utgörs av en modifierad T-cellsreceptor som specifikt binder till MHC klass I-peptiden från det tumörassocierade antigenet glykoprotein 100, medan den andra delen binder till CD3 på T-celler. Genom denna mekanism kan tebentafusp selektivt rikta T-celler mot tumörceller som uttrycker glykoprotein 100, vilket gör det möjligt att aktivera immunsystemet även mot tumörer som inte har klassiska tumörantigen på cellytan. Tebentafusp har visat en signifikant överlevnadsvinst jämfört med standardbehandling.

Behandlingen med tebentafusp administreras en gång i veckan som en intravenös infusion. På grund av risken för allvarliga immunrelaterade reaktioner kräver de första infusionerna sjukhusinläggning med tät övervakning.

Bispecifika antikroppar vid lymfombehandling

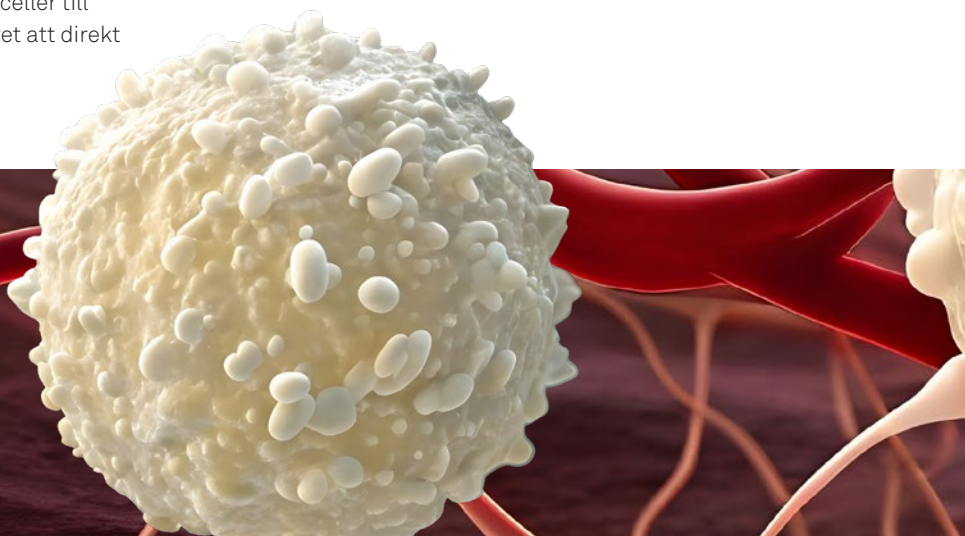
Flera bispecifika antikroppar har godkänts för behandling av B-cellslymfom och erbjuder nya behandlingsalternativ för patienter med återfall eller refraktär sjukdom. Dessa läkemedel är anti-CD20/CD3 bispecifika antikroppar, som målsöker CD20-uttryckande B-celler och aktiverar T-celler för att angripa tumören.

För follikulärt lymfom används epcoritamab och mosunetuzumab i tredje eller senare behandlingslinje.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

– tidig identifiering och behandling är avgörande

En särskilt viktig säkerhetsaspekt vid behandling med CAR-T och bsAbs är risken för CRS, vilket måste identifieras tidigt och hanteras effektivt. CRS är en immunreaktion där cytokiner frisätts i stora mängder efter behandling, vilket kan leda till symtom som feber, hypotoni och hypoxi. CRS graderas från 1 till 4 beroende på svårighetsgrad, och behandlingen innefattar symtomlindring, intravenös vätska, syrgas, kortikosteroider och i allvariga fall tocilizumab.

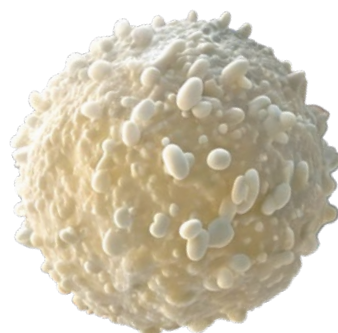


Tabell 2. CRS-gradering och behandling (enligt rekommendationer från Fass.se för tebentafusp)

CRS-grad	Symptom	Behandling
Grad 1	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Ingen hypotoni eller hypoxi.	Fortsätt behandling och ge symtomatiskt stöd. Övervaka för eskalering av CRS-grad.
Grad 2	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Hypotoni som svarar på vätskebehandling och inte kräver vasopressorer. Kräver syrgas (syrgasflöde ≤ 6 l/min).	Intravenös vätska och syrgas vid behov. Om hypotoni och hypoxi kvarstår efter 3 timmar, ge högdos kortikosteroider. Premedicinering med kortikosteroider före nästa dos.
Grad 3	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Kräver en vasopressor med eller utan vasopressin. Kräver syrgas (syrgasflöde > 6 l/min).	Administrera högdos kortikosteroider och tocilizumab vid behov. Återuppta behandling vid samma dos. Premedicinering med kortikosteroider före nästa dos.
Grad 4	Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Kräver flera vasopressorer. Kräver övertrycksbehandling (t.ex. CPAP, BiPAP, intubering och mekanisk ventilation).	Sätt ut behandling permanent. Administrera högdos intravenösa kortiko- steroider och tocilizumab.

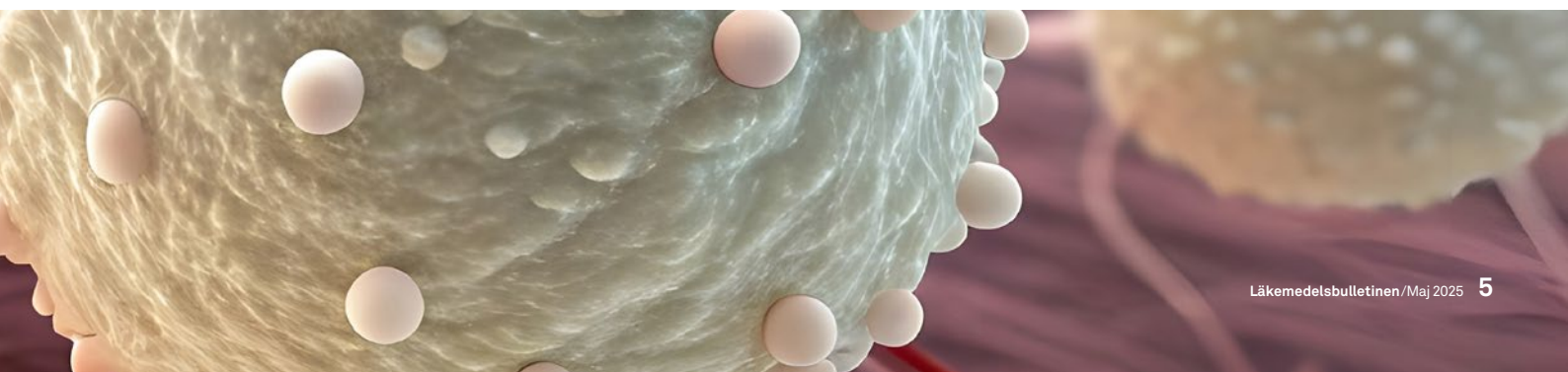
Tania Nicolaescu
Onkolog
tania-mihaela.nicolaescu@regionvastmanland.se

Cecilia Nilsson
Onkolog
cecilia.nilsson@regionvastmanland.se



Referenser och länkar

- [UpToDate: Principles of cancer immunotherapy](#)
- [Nationella vårdprogram – RCC Kunskapsbanken](#)
- [Tan S, Day D, Nicholls SJ, Segelov E. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Oncology. JACC CardioOncol. 2022 Dec 20;4\(5\):579-97.](#)
- [Haslam A, Prasad V. Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. JAMA Netw Open. 2019 May 3;2\(5\):e192535.](#)
- [Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Shadendorf D, Wagstaff J, et al. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2025 Jan 2;392\(1\):11-22.](#)
- [Bedömning och hantering av biverkningar vid behandling med checkpointhämmare – RCC Kunskapsbanken](#)
- [Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol. Dec 20;39\(36\):4073-126.](#)
- [Haanen J, Ernstoff MS, Wang Y, Menzies AM, Puzanov I, Grivas P, et al. Autoimmune diseases and immune-checkpoint inhibitors for cancer therapy: review of the literature and personalized risk-based prevention strategy. Ann Oncol. 2020 Jun; 31\(6\):724-44.](#)
- [Santomaso BD, Nastoupil LJ, Adkins S, Lacchetti C, Schneider BJ, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2021 Dec 10;39\(35\):3978-92.](#)
- [Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain J-F, Schlaak M, Butler MO, et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. N Engl J Med. 2023 Dec 14;389\(24\):2256-66.](#)





Sol och hud, solskador och solskydd

Vi står inför sommarsemester, sol och bad. Tiden då bleka nordbor för kanske första gången på året ska möta efterlängtat värme och sol. Härligt, men inte riskfritt. Lite sol är bra för hälsan, välmående och D-vitaminproduktion, men överexponering kan orsaka skador både omedelbart och på lång sikt. Säkert solande finns inte, men vi kan alla sola säkrare, sundare och mer medvetet för att förebygga UV-orsakad hudcancer, hudskador och hudreaktioner.

Vad vill vi undvika?

Med sunda solvanor vill vi främst förebygga uppkomsten av malignt melanom, men även olika typer av icke-melanom-hudcancer såsom basaliom och skivepitelcancer. Försiktighet i solen bör även tillämpas för den som önskar minimera risken för fotoåldrande (för tidigt åldrande i huden). Detta ses bland annat som gulaktig förtjockad och förgrovad hud eller som rodnad och förtunnad hud. Ofta med försämrad hudelasticitet, djupa rynkor och ökade fina linjer. Det är även

vanligt med olika former av hyper- och hypopigmenteringar, exempelvis solfläckar och melasma, som kan upplevas kosmetiskt misspydande.

Läkemedel och solljus

Det är välkänt att många läkemedel kan orsaka fotosensitivitet, det vill säga orsakar en kemisk förändring i huden så att huden blir extra känslig för ljus. Vissa typer av antibiotika, antimykotika, antihypertensiva läkemedel, NSAID, anti-malarialäkemedel, akne- och retinoider generellt är ljussensibiliserande. Detta medför under sommarhalvåret en ökad risk för fototoxiska reaktioner i huden av varierande allvarlighetsgrad. Forskning pågår kring sambandet mellan ljussensibiliserande läkemedel och hudcancer. Mycket eller för snabb solexponering på våren/försommaren kan hos alla individer oavsett hudtyp och läkemedelshistorik ge solexem, ibland så pass svåra besvär att årlig solhärdning på hudklinik kan bli aktuell. Detta innebär att man i särskilda ljus-

kabiner långsamt och kontrollerat utsätter huden för UVB-ljus. Behandlingen sker under vår/vårvinter för att huden ska hinna vänja sig vid naturligt sommarljus.

Ökad känslighet

Barns hud är tunnare än vuxnas och extra känslig för sol-ljus då UV-strålar penetrerar både lättare och djupare ner i huden. Naturligt solskydd från melanin är inte heller lika utvecklat hos spädbarn och barn. Vi måste därför skydda våra barn varsamt, och barn under ett år ska inte vistas i direkt solljus alls. Sunda solvanor behöver finnas i familjen, på förskolan och skolan, och under utomhusidrott. Vi behöver hjälpas åt att motarbeta brunbrända skönhetsideal och spridning av nya farliga soltrender, närmast i åtanke Tik-Tok-trenden sommaren 2024 när unga delade tips om när UV-index var som högst, ofta kring lunch, i syfte att sola och snabbt bli brun.

Solexponerad, oskyddad och solsvedd hud i barn- och ungdomsåren ökar risken påtagligt för insjuknande i hudcancer i vuxen ålder. I synnerhet gäller detta för ljushyllta individer med melaninfattig hud. En melaninfattig hud innebär att man har färre melaninproducerande celler (melanocyter) i huden jämfört med övriga mörkare hudtyper. Melaninets uppgift är att skydda cellkärnans DNA mot skadligt ultraviolett ljus och ju mörkare/melaninrikare hud man har, desto bättre tål man solen och desto mindre är risken att drabbas av hudcancer.

Särskilda grupper som bör informeras att ta extra solansvar är individer som tillhör en melanomfamilj eller som står på immundämpande läkemedelsbehandling. Individer som lider av genetisk eller förvärvad pigmentstörning i huden, exempelvis albanism och generaliserad vitiligo, ska också skydda sig extra noga på grund av avsaknad eller förlust av UV-skyddande melanin.

Praktiska tips

Undvik som bekant solen mitt på dagen när den är som starkast (mellan klockan 11 och 15) och sök skugga. Skydda hud och ögon med täckande kläder, solhatt eller keps (särskilt om tunnhårig eller kal hjässa) och solglas-ögon. Använd riklig mängd solskyddsmedel för att uppnå det solskydd (SPF, solskyddsfaktor) som produkten anger, främst som komplement där kläder inte täcker. En handfull solkräm eller lotion är oftast lagom till hela kroppen för en vuxen, en halv hand för barn. För solmousse krävs mycket större volymer (tänk tre tennisbollar) för att uppnå SPF, och för solspray krävs minst ett tiotal sprayningar per smörj-område (kroppen brukar delas in i elva smörjområden). Applicera gärna minst 30 minuter före utomhusvistelse och återapplicera ofta, minst varannan till var fjärde timme. De allra flesta använder tyvärr för låg SPF, för små mängder och återapplicerar sällan eller aldrig under dagen. Vi kan alla dessutom behöva smörjhjälp för att komma åt att smörja hela kroppen, inte minst ryggen. Lätt även att glömma öron, händer och fötter.

Utbudet av solskydd är stort, både till vuxna och barn. Välj ett säkert bredspektrums- och fotostabilt UVA-/UVB-filter. UVA-skyddet ska vara minst 1/3 av UVB-skyddet. Om det kravet är uppfyllt symboliseras detta med en cirkel runt texten "UVA" på förpackningen. UVA-strålar penetrerar djupt i huden och ger upphov till hudåldrande och hudcancer. UVB-strålar penetrerar ytligare och ger upphov till solbränna (brun hud), men även solsveda (röd hud) och pigmentfläckar.

Vuxna kan med all fördel använda barnsolskydd, men barn ska inte använda vuxensolskydd på grund av lägre SPF, innehåll av konserveringsmedel och lägre vattenresistens. Det finns många olika solskyddsprodukter särskilt anpassade till ålder, hudtyp och hudbehov, både till ansikte och kropp. Vi rekommenderar alltid mycket hög SPF (50+) till barn, hög till mycket hög SPF (30–50) till vuxna utan tidigare hudcancer, och mycket hög SPF (50–100) till vuxna med aktuell eller tidigare hudcancer eller utbredda ytliga solskador. Använd inte gamla solskydd, utan ta för vana att byta ut öppnade produkter årligen.

Riskfaktorer för utveckling av hudcancer:

- Ljus hudfärg, hudtyp 1-2 enligt Fitzpatrickskalan
- Rött hår och fräknar
- Hög ålder (större risk för kronisk UV-exponering)
- Kraftigt solbränd/solsvedd hud i barndomen
- Organtransplanterad och/eller immunsupprimerad
- Ärftlighet för hudmelanom och icke-hudmelanom
- Vistelse/frekventa resor till varma länder på lägre breddgrader (nära ekvatorn)
- Högt UV-index >3 som ökar risken att bränna sig
- Tidigare/nuvarande osunda solvanor inklusive solarium
- Tidigare hudcancer

Vi bär gemensamt ansvar för att skapa och upprätthålla sunda solvanor, nu och i framtiden. Vi behöver goda och föredömliga trenderbrott vad gäller solbeteende för att incidens och prevelans av solinducerad hudcancer ska minska över tid. Tumörerna tenderar annars att ta en allt större plats inom hudsjukvården, med risk för att andra hudsjukdomar olyckligt och oönskat blir bort- och nedprioriterade över tid.

I år kanske är året då det känns rätt för just Dig att semester-trenda med BUS* och coolcation! I say YES!

*BUS = brun utan sol

Jenny Aldén
Dermatolog
jenny.alden@regionvastmanland.se

Länkar:

- [Min soltid.se](https://www.min-soltid.se) är en webbtjänst från Strålsäkerhets-myndigheten. Den hjälper dig att uppskatta hur länge du kan stanna i solen utan att bränna dig. Du har eget ansvar att bedöma hur rimlig soltiden är för dig.
- [Så skyddar du dig mot solen - 1177](https://www.solskydd.se)

Svinsköldkörtelextrakt mot hypotyreos – ett exempel på problematisk förskrivning av licensläkemedel

Camtö-rapport vill uppmärksamma förskrivning av svinsköldkörtelextrakt som ett exempel på en problematisk förskrivning av ett licensläkemedel där privata förskrivare förefaller bidra i stor omfattning.

Under sent 1800-tal beskrevs det livsfarliga tillståndet myxödem som uppstår vid uttalad hypotyreos hos människan. Behandling med transplantation och subkutan injektion av animaliskt sköldkörtelextrakt visade en stor förbättring av patienter med myxödem och så småningom kunde mer praktiska orala beredningar av sköldkörtelextrakt från gris och ko framställas.

Sköldkörtelhormonet tyroxin (T4) isolerades 1914 genom att drygt 3 000 kg sköldkörtelvävnad från gris kokades ner¹. Klinisk användning av det syntetiska Levotyroxin (TL4) blev först möjligt efter 1949 då beredningar som kunde tas upp i tarmen togs fram. Trijodtyronin (T3) upptäcktes 1951 och det syntetiska T3 Liotyronin (TL3) blev godkänt av FDA 1956.

Länge var endokrinologer övertygade om att hypotyreos krävde substituerings med både T4 och T3 och därför användes

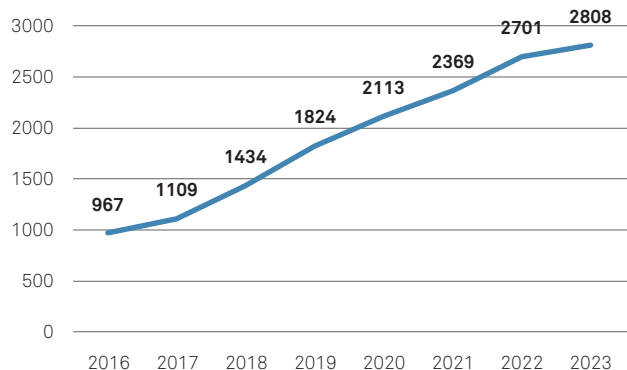
främst torkat svinsköldkörtelextrakt (DTE = desiccated thyroid extract) mot hypotyreos under 50- och 60-talet. Emellertid uppstod problem med överdoseringar på grund av en ofysiologiskt hög halt av T3 i animaliskt sköldkörtelextrakt. Behandlingen ändrades radikalt när grundforskningen visade att T4 är ett förhormon och att T4 omvandlas intracellulärt i de perifera målorganen genom enzymet typ 2 deiodinase (D2) till det intracellulärt biologiskt aktiva T3. Sedan 70-talet har därför Levotyroxin varit standardbehandlingen för hypotyreos.

Primär hypotyreos är en folksjukdom främst hos kvinnor och Levothyroxintabletter var på första plats på listan över de mest förskrivna läkemedlen i USA 2017², och på nionde plats i Sverige 2023³. En kartläggning från Socialstyrelsen visade en årlig ökning av patienter med hypotyreos på 8 % under 2006–2017, där de flesta behandlades med TL4 men även TL3 och DTE ökade⁴. Överbehandling och diagnosen preklinisk hypotyreos har diskuterats som möjliga bidragande orsaker⁵.

Antal beviljade licensansökningar för DTE har fortsatt att stiga även efter 2017 (Figur 1 enligt KLAS-databasen). HTA-enheten Camtö, Region Örebro län, fick därför i uppdrag att genomföra en systematisk översikt om DTE-behandling vilken publicerades på Camtö:s hemsida september 2023⁶ och också har blivit omnämnd i svensk media^{7, 8}.



Beviljade DTE-licenser, Riket 2016–2023



Figur 1. Antal beviljade DTE-licensansökningar 2016-2023 enligt KLAS-databasen.

Vid vår genomgång av forskningsresultat påträffades endast två randomiserade studier med DTE^{9,10}. Dessa inkluderade 70–75 patienter och hade livskvalité, depression och minne som primära utfallsmått. Ingen av studierna visade bättre effekt av DTE i jämförelse med syntetiskt thyreoideahormon. Vid genomläsning av den medicinska litteraturen var det slående att dessa två negativa randomiserade studier ofta

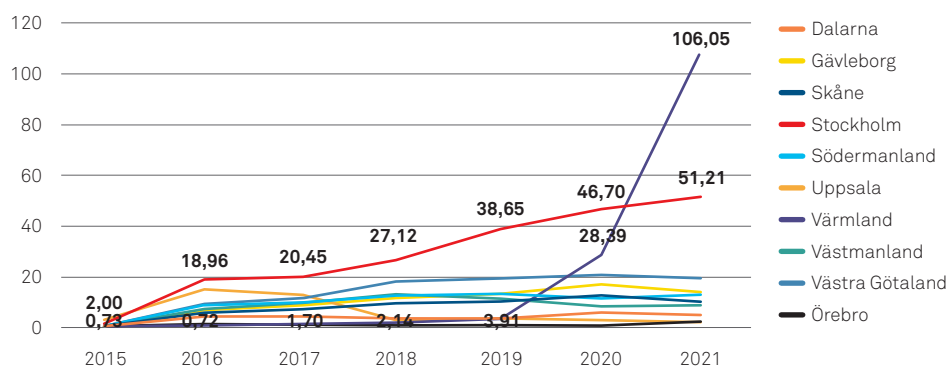
kommunicerades genom att antyda positiva effekter i en subgruppsanalys, vilket vi har argumenterat för inte håller måttet. Ett överraskande fynd var att det inte finns några högkvalitativa observationsstudier och att det därmed saknas kunskap om biverkningar både på kort och lång sikt. En dansk systematisk översikt har bekräftat detta¹¹.

Företaget Allergan registrerade i oktober 2019 en dubbelblindad, randomiserad studie med 284 patienter för att jämföra det mest frekventa DTE-preparatet Armour Thyroid® med Levotyroxin. Primärt utfallsmått var TSH-värde inom normalområdet efter sju månaders behandling. Resultat registrerades på plattformen clinicaltrials.gov i juni 2024 där det angavs att studien var slutförd redan i juni 2021. Studien har ännu inte publicerat några resultat i en medicinsk tidskrift.

Camtö:s kartläggning av DTE-förskrivningen visade att storstadsregionerna hade flest beviljade licensansökningar under 2016–2021 med drygt 48 % av licensansökningarna i Region Stockholm, följt av drygt 17 % i Västra Götaland och 8 % i Skåne. Förskrivningen förekom främst i åldersgruppen 45–64 år. En anmärkningsvärt hög förskrivning på 4 % noterades för Värmland (Figur 2 justerat för befolkningsstorlek).

Kostnaderna för DTE-förskrivning ökade från 9,4 mkr år 2017 till 37,5 mkr år 2021. Total kostnad år 2017–2021 var 107,5 mkr.

Antalet licenser per 100 000 invånare – Stockholm, Skåne, Västra Götaland och Sjukvårdsregion Mellansverige 2015–2021



Figur 2. Antal beviljade DTE-licensansökningar per tusen invånare för Stockholm, Västra Götaland och regionerna i Sjukvårdsregion Mellansverige under perioden 2015–2021. (Obs! Data för 2015 gäller enbart oktober till december 2015.)

Några regioner delade mer detaljerade data vilket tillät mer avancerade analyser. Uppsala, Västra Götaland, Östergötland, Halland, Örebro, Jönköping och Västernorrland hade en utomlänsförskrivning som år 2021 motsvarade 34–94 % av kostnaderna medan Stockholm, som den mest betydande förskrivaren, hade en utomlänsförskrivning på endast 9 %. I Stockholm stod 2021 privata förskrivare för 92 % av förmåns-kostnaden medan motsvarande var 94 % i Örebro och 73 % i Jönköping.

Hur ser framtiden ut för DTE? Det vanligaste DTE-läkemedlet Armour Thyroid® ägs av AbbVie, som köpte Allergan år 2020 för 63 miljarder US-dollar. Det yttras stor oro bland amerikanska patientföreningar att företaget skulle kunna öka priset för Armour Thyroid® liknande med AbbVie's storsäljare Humira® för reumatiska sjukdomar¹². Enligt uppgifter från TLV har det genomsnittliga läkemedelspriset för DTE-preparat i olika styrkor ökat i Sverige med 84 % mellan 2015–2021⁶.

Kostnader för DTE ingick under åren 2017–2021 till 91 % i förmånssystemet. Licensförskrivning kan således tolkas som en möjlighet för läkemedelsbolag att kunna sälja läkemedel på skattebetalarnas bekostnad utan godkännande av TLV och utan krav på att ta fram tillräcklig högkvalitativ evidens.

Den ovan nämnda kostnaden kan förefalla låg i jämförelse med den totala kostnaden för läkemedelsbehandlingar inom förmånen¹³. Opinionsbildning sker dock i allt högre grad genom sociala medier och vi ser en ökad efterfrågan på flera läkemedel där nyttan inte är vetenskaplig underbyggd¹⁴.

Ett nationellt vårdprogram för hypotyreoos är efterlängtat sedan flera år tillbaka och en genomgång av evidensen med hjälp av systematiska översikter är då av stort värde.

Artikeln är hämtad från "Rapport om läkemedel" som ges ut av Läkemedelskommittén i Region Örebro län. Författare är Lars Henning, MD Gynekologisk Onkolog, HTA-enheten Camtö, Överläkare Kvinnokliniken Västerås.

Referenser

1. Connelly KJ, Park JJ, LaFranchi SH. History of the Thyroid. *Horm Res Paediatr.* 2022;95(6): 546-56.
2. Rodriguez-Gutierrez R, Maraka S, Ospina NS, Montori VM, Brito JP. Levothyroxine overuse: time for an about face? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Apr;5(4):246-8.
3. Socialstyrelsen. Läkemedelsregister 2023 [cited 2024 Nov, 8].
4. Socialstyrelsen. Kvinnor med sköldkörtelproblematik - Redovisning av läkemedelsstatistik 2006–2017 Juni 2018 [cited 2024 Nov, 8].
5. Calissendorff J. Hypotyreoos – folksjukdom som ofta överbehandlas. *Läkartidningen* 2019; 116:FL4C.
6. Henning L, Nousios P, Snellman A, Breimer L, Lohse G, Ahlzén R, et al. Effekt av torkat svinsköldkörtelextrakt vid hypotyreoos – en systematisk översikt, förskrivning och hälso-ekonomisk analys för Sverige 2017–2021 2023: 61: HTA-enheten Camtö Region Örebro län; 2023 [cited 2024 Nov, 8].
7. Forsberg K. Stor ökning av icke godkänt läkemedel mot sköldkörtelsjukdom 2024 [cited 2024 Nov, 8].
8. Wallskär H. Rekord för hormon från svinsköldkörtel 2023 [cited 2024 Nov, 8].
9. Hoang TD, Olsen CH, Mai VQ, Clyde PW, Shakir MKM. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 May;98(5):1982-90.
10. Shakir MKM, Brooks DI, McAninch EA, Fonseca TL, Mai VQ, Bianco AC, et al. Comparative Effectiveness of Levothyroxine, Desiccated Thyroid Extract, and Levothyroxine+Liothyronine in Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Oct 21;106(11):e4400-e4413.
11. Riis KR, Larsen CB, Bonnema SJ. Potential Risks and Benefits of Desiccated Thyroid Extract for the Treatment of Hypothyroidism: A Systematic Review. *Thyroid.* 2024 Jun;34(6):687-701.
12. Shomon M. The Current FDA Situation: AbbVie, the FDA, and Natural Desiccated Thyroid Drugs 2021 [cited 2024 Nov, 8].
13. Socialstyrelsen. Läkemedelsförsäljning i Sverige – analys och prognos 2024–2027 Maj 2024 [cited 2024 Nov, 8].
14. Lindström M, Palmetun M, Löf L, Lehtihet M, Nagy R, Ahlzén R, Breimer L, Nousios P, Olsson L. "Stoppa förskrivningen av testosteron till medelålders män". *Dagens Nyheter Debatt* 2022-06-23 [cited 2024 Dec, 5].



TLV:s nya arbetssätt kring läkemedel vid sällsynta sjukdomar

TLV har fått i uppdrag av regeringen att öka tillgången till läkemedel vid sällsynta tillstånd utan att statens totala läkemedelskostnader ökar, en långsiktigt hållbar prissättning av läkemedel behöver säkerställas. Detta ska ske genom att i större utsträckning än tidigare ta hänsyn till försäljningsvärde och patientantal vid prissättning. En framgångsfaktor är att regionerna förhandlar med företagen vilket kan ge sekretessbelagda återbärningar eller rabatter. TLV har redan börjat tillämpa de nya principerna.

Att TLV nu tar hänsyn till volym handlar om att kompensera företagen för de fasta utvecklingskostnader som finns för att ta fram ett läkemedel. Dessa är lägre för sällsynta läkemedel men inte så mycket lägre att det står i proportion till skillnaden i försäljningsvolym. Då en stor kostnad ska fördelas på många eller få patienter är det rimligt att ta hänsyn till volymen vid prissättning. Att många andra länder anammat detta sätt ökar incitamenten för Sverige att gå samma väg, även vår värdebaserade prissättningsmodell är ovanlig i ett internationellt perspektiv.

TLV har gjort beräkningar på hur sällsynt ett tillstånd behöver vara för att det ska vara rimligt att acceptera en högre betal-

ningsvilja. Deras slutsats är, att när färre än 100 patienter i Sverige har en diagnos kan betalningsviljan behöva höjas för att ge företagen ersättning för utvecklingskostnaderna och en rimlig vinst. Ju mer sällsynt en sjukdom är desto högre betalningsvilja. För att ett läkemedel ska bli aktuellt för en förhöjd prisnivå krävs att svårighetsgraden är mycket hög, att patientnyttan är kliniskt relevant och att det gäller färre än 100 patienter (enligt ett mått på sällsynthet som kombinerar prevalens och incidens).

I TLV:s nya arbetssätt ingår att om det förväntas en extremt hög försäljning av ett läkemedel ska det gå att ta hänsyn till totalkostnaden genom prissättning eller avtal. TLV kan i yttersta fall avslå en förmånsansökan om det inte går att begränsa totalkostnaden.

När faktisk försäljning är hög kan det bli aktuellt med stegvisa prissänkningar. TLV arbetar vidare med hur detta ska ske.

Länkar:

- [Praktiska förutsättningar för stärkt tillgång till läkemedel vid sällsynta hälsotillstånd - slutrapport](#)

Hänt sen sist

Ny barnlista

Rekommenderade läkemedel för barn har utkommit i en ny utgåva för 2025–2026. Rekommendationerna gäller läkemedelsbehandling av vanliga barnåkommor inom primärvården men riktar sig även till den specialiserade barnsjukvården.

Den 13 maj kl. 13.00–16.30 arrangerar Sjukvårdsregional samverkansgrupp läkemedel (RSG läkemedel) i Sjukvårdsregion Mellansverige ett seminarium om nyheter och uppdateringar i listan. Möjlighet till digitalt deltagande finns och föreläsningen kan även ses i efterhand.

För mer information, se

www.regionuppsala.se/lakemedelsseminarier

Ändringar i högkostnadsskyddet

Regeringen har i en proposition föreslagit att uppdatera högkostnadsskyddet för läkemedel med syftet att säkerställa en hållbar finansiering av läkemedelskostnaderna. Taket i högkostnadsskyddet höjs från den 1 juli med 900 kronor, från 2 900 kronor till 3 800 kr. Åtgärden har kritiserats från flera håll och SKR anser att höjningen av egenavgiften kan leda till att färre människor hämtar ut sina läkemedel.

Beyfortus rekommenderas till spädbarn

NT-rådet rekommenderar Beyfortus för prevention av RSV-infektion till spädbarn som är 0–3 månader gamla under RSV-säsong och till barn under 12 månaders ålder med tillstånd som ökar risken för allvarlig RSV-infektion. Rekommendationen gäller från och med hösten 2025. Förhandlingar mellan regionerna och företaget har lett till ett avtal som gör att Beyfortus nu kan anses kostnadseffektivt till dessa grupper.

Beyfortus rekommenderas till spädbarn

- Samverkanläkemedel

Vaccination med Shingrix mot bältros bedöms inte kostnadseffektivt

Regionerna har genomfört förhandlingar med läkemedelsföretaget med inriktning på den prioriterade gruppen patienter med immunbrist, en grupp som omfattar cirka 320 000 personer. Förhandlingarna med företaget nådde inte en kostnadsnivå som gör att finansiering av Shingrix kan bedömas som kostnadseffektivt. NT-rådets rekommendation till regionerna är därför att inte finansiera generell vaccination med Shingrix. Efter individuell bedömning kan Shingrix ges till gravt immunsupprimerade patienter via sjukhusanknuten verksamhet.

Vaccination med Shingrix mot bältros bedöms inte kostnadseffektivt - Samverkanläkemedel