
Kombinasjonsbehandling med biologiske og andre avanserte legemidler

DEBATT

TILL UHLIG

tillmann.uhlig@medisin.uio.no

Till Uhlig er spesialist i revmatologi og professor ved Universitetet i Oslo, seksjonsoverlege ved Nasjonal kompetansetjeneste for revmatologisk rehabilitering og seniorforsker ved Forskningscenter for behandling innen revmatologi og muskelskjelettsykdommer (REMEDY), Diakonhjemmet sykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar fra Galapagos, Lilly, Pfizer og UCB, som alle produserer biologiske eller andre avanserte legemidler.

Kanskje enkelte pasienter med krevende kroniske inflammatoriske tilstander trenger kombinasjonsbehandling?

Særlig innen spesialitetene revmatologi, gastroenterologi og hudsykdommer behandles kroniske sykdommer med biologiske og andre avanserte legemidler, som såkalte biologiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (bDMARD) eller målrettede syntetiske legemidler (tsDMARD). De nedregulerer den immunologiske inflammasjonsprosessen og brukes blant annet i behandlingen av revmatoid artritt, spondyloartritter, inflammatorisk tarmsykdom og psoriasis.

Behandlingsalternativer ved inflammatoriske sykdommer

Inflammatoriske revmatologiske tilstander kan ofte behandles med kun konvensjonelle syntetiske sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (csDMARD) (1, 2), men en del pasienter har utilstrekkelig effekt og vil derfor behandles med avanserte medikamenter, slik som infliksimab, en tumornekrosefaktorhemmer (TNF-hemmer). Biologiske DMARD-midler kombineres fortrinnsvis med csDMARD som metotreksat, ikke minst for å redusere immunogenisiteten.

Om pasienten etter oppstart med DMARD-middel ikke oppnår tilstrekkelig effekt eller har bivirkninger, kan det være nødvendig å bytte til et annet bDMARD-middel eller gå over til et tsDMARD-middel, som janus-kinasehemmer.

Å kunne velge blant flere biologiske og flere målrettede syntetiske DMARD-midler gjennom hele sykdomsforløpet gir legen mulighet til å behandle pasientene, slik at de oppnår remisjon eller lavere sykdomsaktivitet og redusert sykdomsbyrde.

Bakgrunn for kombinasjoner

Hvis også de syntetiske alternativene har utilstrekkelig effekt eller gir sekundær responssvikt, kan spørsmålet være om en kombinasjon mellom flere biologiske og/eller målrettede syntetiske DMARD-midler kan være indisert.

«Hos enkelte pasienter med uttalt behandlingsresistent forløp mener jeg at spesialistene må kunne drøfte fordeler og ulemper av kombinasjonsbehandling i fagmiljøet, helst på regionalt eller nasjonalt nivå»

En slik kombinasjon av flere slike DMARD-midler har tidligere ikke blitt anbefalt på grunn av frykt for økt risiko for infeksjoner og maligne sykdommer (3). Mitt inntrykk er at legemiddelindustrien i preparatomtalene har holdt fast ved at deres legemidler ikke må kombineres med andre biologiske eller målrettede syntetiske DMARD-midler. I nyere tid er denne holdningen blitt utfordret ved at vi har fått nye legemidler og virkningsmekanismer. Er det nå grunnlag for å kombinere flere avanserte legemidler?

Erfaring fra kombinasjonsbehandling

Det er begrenset erfaring med kombinasjonsbehandling mellom biologiske og målrettede syntetiske DMARD-midler. I en systematisk oversikt der man hadde kombinert to TNF-hemmere ved revmatoid artritt, fant man flere alvorlige bivirkninger med infeksjoner [\(4\)](#). Kombinasjonen av biologiske og målrettede syntetiske DMARD-midler virket trygg ved inflammatorisk tarmsykdom i en annen oversiktsartikkel [\(5\)](#), og foreløpige resultater fra en multisenterstudie viste reduksjon i sykdomsaktivitet av revmatisk sykdom og ingen malignitet ved kombinasjon [\(6\)](#).

Så vidt meg bekjent har ingen myndigheter eller faglige foreninger av betydning så langt anbefalt en slik kombinasjon. Vi kan forvente at det vil komme nytt evidensgrunnlag for kombinasjonsbehandling, med etterlenget utprøving av doseringer, sekvens og hyppighet [\(7\)](#). Men det vil ta tid.

Individuell vurdering

Selv om det internasjonalt mangler anbefalinger og diskusjonen omkring forsvarlighet av kombinasjonsbehandling vil foregå i lang tid framover, vil det hos noen pasienter være sterk indikasjon for å kombinere DMARD-midlene. Dette kan minne om diskusjonen etter inntoget av TNF-hemmere i det revmatologiske fagfeltet for nesten 25 år siden. Den gang fryktet behandlerne at kombinasjonsbehandling kunne gi økt forekomst av malignitet ved revmatoid artritt og psoriasisleddgikt, noe som i stor grad ble avkreftet [\(8\)](#).

Hos enkelte pasienter med uttalt behandlingsresistent forløp mener jeg at spesialistene må kunne drøfte fordeler og ulemper av kombinasjonsbehandling i fagmiljøet, helst på regionalt eller nasjonalt nivå og ha et tett samarbeid med pasienten. Om potensielle fordeler anses som klart større enn potensielle ulemper, kan kombinasjonsbehandling mellom biologiske og målrettede syntetiske DMARD-midler bli aktuelt.

REFERENCES

1. Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A et al. Active conventional treatment and three different biological treatments in early rheumatoid arthritis: phase IV investigator initiated, randomised, observer blinded clinical trial. BMJ 2020; 371: m4328. [PubMed][CrossRef]
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis 2023; 82: 3–18. [PubMed][CrossRef]

3. Solomon DH, Kremer JM, Fisher M et al. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 489–97. [PubMed][CrossRef]
4. Boleto G, Kanagaratnam L, Dramé M et al. Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 35–42. [PubMed][CrossRef]
5. Alayo QA, Fenster M, Altayar O et al. Systematic Review With Meta-analysis: Safety and Effectiveness of Combining Biologics and Small Molecules in Inflammatory Bowel Disease. *Crohns Colitis* 2022; 4: otac002. [PubMed][CrossRef]
6. Valero-Martinez C, Urguelles J, Salles M et al. Combined biological or targeted therapy in spondyloarthritis: Experience from a multicenter case series in Spain. *Arthritis Rheumatol*; 2022.
<https://acrabstracts.org/abstract/combined-biological-or-targeted-therapy-in-spondyloarthritis-experience-from-a-multicenter-case-series-in-spain/>
Lest 18.9.2023.
7. Scher JU, Ogdie A, Merola JF et al. Moving the Goalpost Toward Remission: The Case for Combination Immunomodulatory Therapies in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 1574–8. [PubMed][CrossRef]
8. Hellgren K, Ballegaard C, Delcoigne B et al. Risk of solid cancers overall and by subtypes in patients with psoriatic arthritis treated with TNF inhibitors - a Nordic cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 3656–68. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 3. oktober 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.23.0517
Mottatt 8.8.2023, første revisjon innsendt 28.8.2023, godkjent 13.9.2023.
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 29. mars 2026.