

Klínískar leiðbeiningar fyrir notkun á líftæknilyfjum við sóra

Inngangur

Sóri er algengur langvarandi bólgusjúkdómur í húð. Gangur sjúkdómsins getur verið breytilegur og er samfara einkennum frá liðum í u.þ.b. 25% tilfella.¹ Slæmur sjúkdómur hefur mikil áhrif á gæði lífs hjá sjúklingunum og hefur það verið staðfest með rannsóknum á „health related quality of life“. Í framhaldi af því hefur verið gerður og sannreindur (validated) samskonar stuðull fyrir húðsjúklinga svokallaður „dermatologically related quality of life“ (DRQL) stuðull sem og psoriasis disability index.^{2, 3} DRQL mun vera til og sannreynt á íslensku.

Meðferð sóra er margvísleg og beinist ýmist að bólguminnkun beint á húðina með útfjólubláum geislum og kremum, eða bólguminnkun með lyfjum gefin um munn eða sprautum þar sem methotrexate skipar stærstan sess. Önnur lyf tekin um munn eru acitretin og cyklosporine. Cyklosporine getur haft varanleg neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi og methotrexate getur haft neikvæð áhrif á lifur og þarf að fylgjast vel með sjúklingum sem eru á þeim. Acitretin getur haft verkan á blóðfitur og lifur. Öll eru þessi lyf mikilvæg í meðferð á sóra, methotrexate og acitretin eru notuð í langtímameðferðum og cyklosporine frekar í meðferðum sem taka minna en ár.

Tilkoma svokallaðra líftæknilyfja hefur gerbreytt meðferð á sóra. Fimm líftæknilyf eru nú skráð til notkunar við sóra á Íslandi, tveim er beint gegn TNF sameindinni, (adalimumab (Humira®) og infliximab (Remicade® og Inflectra®)). Etanercept er beint gegn viðtaka TNF sameindarinnar (Enbrel®). Hinu fjórða, ustekinumab (Stelara®) er beint gegn p40 sameindinni sem fullkomnar virkni og áhrif IL-12 og IL-23. Einn af þessum bólguvökum sem koma í kjölfar TNF og IL-23 er IL-17 og nýjasta líftæknilyfjuni, secukinumab (Cosentyx®) er beint gegn því.^{4, 7}

Miklar rannsóknir hafa verið gerðar á þessum lyfjum til að komast að áhrifum þeirra á sóra og er vísað í ágæta samantekt British Association of Dermatologists (BAD) á því.⁴

Sum lyfin eru skammtaháð m.t.t. þyngdar sjúklings, þ.e. infliximab og ustekinumab, hin þrjú eru gefin í föstum skömmtum.

Verð á lyfjunum er talið í hundruðum þúsunda króna á mánuði, kaup á þeim er háð útboðum og verðið því breytilegt eftir niðurstöðu útboða.

Rökin fyrir notkun svo öflugra og dýrra lyfja við sjúkdómi sem er ekki lífshættulegur liggja í að skilningur á skertum lífsgæðum sjúklinga með slæman sóra hefur aukist á undanförunum

áratug, ekki síst í ljósi þeirrar gerbreytingar á lífsgæðum sem sjúklingarnir upplifa þegar húðbreytingarnar hverfa.

Hvaða sjúklinga á að meðhöndla með líftæknilyfjum

Í leiðbeiningum Breska húðlæknafélagsins er minnsta sjúkdómsstig til að koma til greina fyrir meðferð með líftæknilyfjum, PASI yfir 10.⁴ Í bresku NICE leiðbeiningum frá 2006 er talað um sama PASI en einnig að Dermatological Life Quality Index sé 10 eða meira. Ný útgáfa af NICE leiðbeiningum hefur ekki breyst m.t.t. þessa, þar gildir að PASI >10, DLQI >10 og meðferð með methotrexate, cyclosporine eða öðrum inntökulyfjum hefur ekki borið árangur. Leiðbeiningar hjá nágrannalöndunum, eru nánast samhljóða. Eina viðbótin er að sums staðar er því skilyrði bætt við að líkamsyfirborðsmæling (BSA) á einnig að vera meira en 10%. Aðrar leiðbeiningar eru byggðar á hinum ensku, t.d. sænskar leiðbeiningar og norskar.^{5,6} Flestar leiðbeiningar innihalda sérákvæði um útlitslýtandi sóra á höndum og í andliti. Ekki þykir ástæða til annars en byggja á þessum leiðbeiningum nágrannaþjóðanna.

Skilyrði fyrir meðferð með líftæknilyfjum

Sjúklingur er með blettasóra með PASI meira eða sama og 10

DLQI > 10

Meðferð með hefðbundnum að ferðum þ.m.t. ljósmeðferð, meðferð með kremum/smyrslum o.s.frv. ber ekki tilætlaðan árangur. Skilyrði fyrir því að meðferð með líftæknilyfji komi til greina er að einstaklingurinn sé með sjúkdóm sem uppfylli skilyrði þrátt fyrir fulla meðferð með þeim úrræðum sem kostur er á. Þannig þarf sjúklingur a.m.k. að nota sterakrem og rakakrem þegar hann er metinn m.t.t. líftæknilyfja.

Meðferð með methotrexate ber ekki tilætlaðan árangur eða kemur ekki til greina vegna sjúkleika sjúklings, óþols gagnvart methotrexate, hættu á lifrarskaða eða þess háttar. Andstaða við lyfjagjöf með methotrexate telst ekki til slíkra aðstæðna. Sjúklingur skal hafa verið á a.m.k. 15 mg af methotrexate í a.m.k. 6 mánuði áður en sú meðferð telst fullreind. Þetta með fyrirvara um að sjúklingur þoli meðferðina.

Meðferð með acitretin hjá þeim sem mega fá slíka meðferð hafi ekki borið árangur.

Bláalónsmeðferð hafi ekki borið árangur. Tillit skal tekið til þess að ekki geta allir farið í slíka meðferð.

Sérstakar aðstæður

Það hefur þótt ástæða til að gera undantekningar á kröfum um PASI þegar sjúklingar eru með slæman sóra í andliti sem er verulegt útlitslýti eða sóra á höndum sem gerir þá ófæra til vinnu. Ekki er tekin afstaða til meðferðar með Toctino við handasóra, þ.e. undangengin meðferð með Toctino er ekki skilyrði, ákvæði um acitretin koma í staðinn.

Árangur meðferðar með líftæknilyfjum við graftarbólusóra í lófum og á iljum (palmopplantar pustulosu) er alls ekki sambærilegur við árangurinn við sóra, samt er hún reynd þegar aðrar meðferðir ná ekki að lina sjúkdóminn hjá illa höldnum einstaklingum. Á svipaðan hátt er meðferð með líftæknilyfjum stundum reynd við öðrum húðsjúkdómum.

Ferli umsókna um meðferð með líftæknilyfjum

Skilyrði fyrir meðferð með líftæknilyfjum hér að ofan hafa verið tekin saman í spurningalista. Spurningalistinn hefur verið sendur til allra húðlækna. Þegar húðlæknir sjúklings telur að meðferð með líftæknilyfjum komi til greina skal hann fylla út spurningalistann og senda ásamt umsókn um meðferð með líftæknilyfjum til Lyfjanefndar LSH. Umsóknin sjálf er ekki stöðluð heldur nægir stutt bréf. Ef spurningalistinn er ekki notaður skulu allar upplýsingar koma fram í bréfinu sem annars væru í listanum. Læknir Lyfjanefndar með viðeigandi sérfræðipækkingu fer yfir umsóknina m.t.t. ofangreindra skilyrða. Ef þurfa þykir, t.d. þegar *sérstakar aðstæður* sbr. að ofan eru til umfjöllunar er lækni Lyfjanefndar heimilt að vísa sjúklingi til húðdeildar Landspítala til frekara mats.

Hafa ber í huga að til að sjúklingur geti hafið meðferð þarf hann að hafa útilokun á berklum með Mantoux prófi og lungnaröntgen. Einnig að vera bólusettur gegn pneumokokkum og jafnvel influensu. Þetta getur verið hluti af forvinnu eða gert þega leyfi hefur fengist. Jákvætt Mantoux þýðir að sjúklingur þarf að fá meðferð með lyfinu Tibinide í 6 mánuði. Í samráði við lungnalækni gæti líftækni meðferð hafist um miðbik þess tíma þ.e. eftir 3 mánuði. Snemmgreining á jákvæðu Mantoux getur því sparað töluverðan tíma.

Forvinna fyrir sjúklinga sem meðhöndla á með líftæknilyfjum

Þegar samþykki hefur borist er hentugast að viðkomandi sérfræðingur boði sjúklinginn í viðtal og fari yfir eftirfarandi atriði:

Undirbúningur meðferðar

Kynna ítarlega meðferðina fyrir sjúklingi – bæði munnlega og skriflega

Útiloka frábendingar fyrir meðferðinni

Berklar

Meðal – alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV)

Þekkt ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfjanna

Íhuga þarf vandlega meðferð með TNF- α hemli á meðgöngu og við brjóstagiöf

Almennur undirbúningur:

Tekin berklasaga

Mantoux próf staðfest neikvætt

Röntgenmynd af lungum – skal vera eðlileg

Ef grunur er um fyrra smit eða virka berkla skal leita sérfræðiráðgjafar hjá lungnalæknum með sérþekkingu á berklasmiti.

Panta kennslu og fræðslu hjá hjúkrunarfræðingi fyrir lyfjagjöf á dagdeild gígtar B7 á Landspítalanum. Þá kemur sjúklingur með sína fyrstu sprautu þangað. Hjúkrunarfræðingar dagdeildar B7 hafa einnig verið hjálplegar varðandi Mantoux prófanir.

Tryggja bólusetningar: Bólusetningum er vísað til heilsugæslu. Það er líklega þægilegast fyrir sjúkling að læknir hans ávísi lyfinu og hann taki það til hjúkrunarfræðings á heilsugæslu til að fá hana. Bóluefnið sem notað er nú er Pneumovax eða Pneumo23. Gallinn við að bólusetja eftir að leyfi fæst er að helst á að bíða í 2 vikur eftir mótefnasvarinu.

Inflúensubólusetning er ekki skilyrði fyrir meðferð með líftæknilyfjum.

Sérfræðingar sem hyggja á meðferð með líftæknilyfjum er bent á að kynna sér Tilvitnun 4, (Smith *et al*), í þessum leiðbeiningum, og þá sérstaklega kaflann um aukaverkanir og sýkingar. Þessi atriði eru ekki áberandi í þeim gögnum sem vísað er til af seljendum lyfjanna. Greinin er í opnum aðgangi á netinu.

Val á líftæknilyfji

Líftæknilyfjin sem talin eru upp hér að ofan eru lögð að jöfnu og hefst meðferð að öllu jöfnu með því lyfi sem hefur hagstæðasta verðið. Tíðni sýkinga, ákveðin heilsufarsatriði (t.d. saga um berkla) og búseta geta ráðið því hvort valið er lyf sem gefið er í æð eða undir húð. Vilji læknir gjarna ákveðið lyf getur hann óskað eftir því og fært rök fyrir því. Sterk rök þarf til að breyta röðinni sem Lyfjanefndin hefur ákveðið.

Endurnýjun á meðferð

Leyfi er veitt til meðferðar með líftæknilyfjum fyrst í 7 mánuði og eftir það á árs fresti. Sérfræðingur ætti þess vegna að boða sjúkling í eftirlit í síðasta lagi 5-6 mánuðum eftir að hann byrjar meðferð. Meðferð með infliximab á að endurmeta við hverja gjöf og halda skammtastærð í lágmarki sem þarf til að halda einkennum sjúklings í skefjum.

Meðhöndlandi læknar ættu að sjá til þess að Lyfjanefnd LSH hafi tölvupóstfang þeirra eða beint símanúmer þannig að hægt sé að vara við að leyfi sé að renna út.

Aukaverkanir, skammtastærð og eftirlit

Sjá sérlyfjaskrá.

Hvenær skal hætta meðferð

Meðferð skal hætt þegar sýnt er að hún ber ekki tilætlaðan árangur. Oft er miðað við að ef ekki næst minnkun á PASI sem nemur 75% á að hætta meðferð ellegar 50% minnkun á PASI og veruleg minnkun á DLQI.

Meðferð samhliða líftæknilyfjum

Flest allar almennar húðmeðferðir hafa verið notaðar samhliða meðferð með líftæknilyfjum. Mælt er með meðferð með lágskammta methotrexate samhliða infliximab til að minnka líkur á mótefnamyndun. Methotrexate áhrif virðast bætast við áhrif etanercept og er oftast gefið með. Um adalimumab virðast gegna sama en gögnin sem að baki liggja eru veikari. Gögn varðandi ustekinumab og secukinumab liggja ekki fyrir. Meðferð með líftæknilyfjum er því ekki frábending fyrir meðferð með „system“ lyfjum en krefst aukinnar varðúðar og þéttara eftirlits.

Skipt um meðferð

Ef áhrif meðferðar eru ófullnægjandi og húðlæknir sjúklings óskar eftir að skipta um meðferð þarf ekki nýtt mat m.t.t. meðferðar með líftæknilyfjum að eiga sér stað. Húðlæknir sjúklings óskar eftir slíku leyfi bréflaga til Lyfjanefndar LSH.

Höfundur og ábyrgðarmaður

Baldur Tumi Baldursson, yfirlæknir

Leiðbeiningarnar voru samdar í febrúar 2015, endurskoðaðar í september 2015 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrr ef ástæða þykir til.

Heimildir

¹ Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 441-7

² Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI): a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19:210–16.

³ Schmitt J, Wozel G. The Psoriasis Area and Severity Index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatology* 2005; 210:194–9.

⁴ Smith CH *et al*. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Brit J Dermatol* 2009; 161: 987-1019.

⁵ <http://www.skane.se/upload/Webbplatser/Lakemedel/Dokument/PDF/L%C3%A4kemedelsriktlinjer/biolmpso-asis.pdf>

⁶ <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonalt-faglig-retningslinje-for-biologiske-betennelsesdempende-legemidler-innen-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi/Publikasjoner/nasjonalt-faglig-retningslinje-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi.pdf>

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta350>