

Leiðbeiningar um notkun TNF-alfa blokkerandi lyfja fyrir sjúklinga með hryggikt (Ankylosing Spondylitis)

Inngangur

Hryggikt er langvinnur bólgusjúkdómur sem kemur fram snemma á ævinni, algengast er að fyrstu einkenna verði vart um tvítugt. Algengi sjúkdómsins á Íslandi er um 0.1%. Hryggikt er um helmingi algengari meðal karla en kvenna, sjúkdómsgangurinn er svipaður hjá báðum kynjum. Hryggikt byrjar lang oftast með bólgu, sem veldur verkjum og stirðleika í spjaldliðum og lendhrygg. Sjúkdómurinn getur líka gefið einkenni frá brjósthrygg og hálsi. Skemmdir í hryggnum með beinnymyndun og beinsamvexti á milli hryggjarbola og beinnymyndun í liðböndum með tilheyrandi hreyfiskerðingu getur orðið snemma í sjúkdómnum. Um helmingur sjúklinganna fær líka liðbólgu, sem eru algengari í neðri útlimum. Um þriðjungur sjúklinga með hryggikt bæklast verulega. Langtíma horfur hryggiktarsjúklinga eru svipaðar og hjá iktsýkissjúklingum. Lífsgæði þessara sjúklinga eru skert og dánartíðni er einnig aukin meðal þeirra. Sjúkdómurinn hefur töluverðan kostnað í för með sér bæði beint og óbeint. Fram til þessa hafa ekki verið nein góð lyf til, sem stöðva virkni sjúkdómsins í hryggnum. Hvorki methotrexate né salazopyrin sem eru lyf sem mikið hafa verið notuð við hryggikt hafa áhrif á sjúkdómsvirknina í hryggnum. Þessi lyf hafa þó svipuð áhrif á liðbólgu og í iktsýki. Fram til þessa hefur því meðferð þessara sjúklinga byggst á notkun bólgueyðandi gigtarlyfja og sjúkraþjálfun. Enda þótt orsök sjúkdómsins sé enn ókunn, þá hefur vaxandi þekking á bólguferlinu og meingerð sjúkdómsins skilað sér í tilkomu nýrra lyfja sem valdið hafa byltingu í meðferðinni.

Líftæknilyf

Hér á eftir er listi yfir líftæknilyf sem eru skráð hér á landi sem meðferð við hryggikt.

Infliximab (Inflixtra®, Remicade®, Remsima®) er blendings manna-músa mótefni gegn TNF- α .

Infliximab er gefið í æð á sjúkradeild, t.d. á dagdeild gigtar B7 LSH Fossvogi.

Etanercept (Enbrel®) er tvíliða samruna prótein og virkar sem samkeppnishemill við TNF- α .

Etanercept er gefið undir húð.

Adalimumab (Humira®) er raðbrigða einstofna manna mótefni gegn TNF- α .

Adalimumab er gefið undir húð aðra hverja viku.

Golimumab (Simponi®) er raðbrigða einstofna manna mótefni gegn TNF- α .

Golimumab er gefið undir húð á 4 vikna fresti.

Secukinumab (Cosentyx®) er raðbrigða einstofna mótefni, að öllu leyti manna, sértækt gegn interleukin-17A. Lyfið er gefið í hleðsluskammti og svo undir húð á 4 vikna fresti.

Ábendingar

Þegar hefðbundin meðferð þ.e. bólgueyðandi gigtarlyf og sjúkraþjálfun við hryggikt dugar ekki til að halda sjúkdómsvirkninni niðri og fyrirsjáanleg er bæklun og skert lífsgæði er mælt með notkun líftæknilyfja. Leita skal að lögsta mögulega skammti þessara lyfja til viðhaldsmeðferðar. Sjúklingarnir eru skráðir í ICEBIO og fylgst með framvindu sjúkdómsins og árangri meðferðar á kerfisbundinn hátt með HAQ, VAS fyrir sársauka, þreytu og heildarvirkni sjúkdóms. BASDAI verður einnig notað sem metur hreyfanleika í baki, brjóstkassa, morgunstirðleika og þreytu ásamt DAS28. Skilyrði fyrir meðferð með líftæknilyfjum er að þrátt fyrir hefðbundna meðferð, sé sjúkdómsvirknin mikil með liðbólgu, bakverkjum og stirðleika og $DAS28CRP \geq 3,2$ og/eða $BASDAI \geq 40$, er komin ábending fyrir líftæknilyfjameðferð. Nýtt líftæknilyf, secukinumab hefur nýlega komið á markað, sem hefur sýnt sig að hafa sambærilega góð áhrif á hryggikt og TNF-alfa-hemlarnir. Aukaverkanir lyfsins eru vægar og það þolist vel við lyfjagjöf. Þetta lyf er raðbrigða einstofna mótEfni gegn interleukin-17. Lyfið hefur fengið samþykki í nágrannalöndum okkar sem meðferðarábending hjá sjúklingum með hryggikt.

Röð á líftæknilyfjum ræðst af kostnaði.

Frábendingar

Sjúklingar með berkla eða aðrar alvarlegar sýkingar eins og blóðeitrun, ígerð eða tækifæris-sýkingar.

Sjúklingar með meðal til alvarlega hjartabilun (NYHA flokkur III/IV).

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir innihaldsefnum lyfjanna.

Undirbúningur meðferðar

1. Kynna ítarlega meðferðina fyrir sjúklingi – bæði munnlega og skriflega
2. Útiloka frábendingar fyrir meðferðinni
 - Berklar
 - Meðal – alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV)
 - Þekkt ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfjanna
 - Íhuga þarf vandlega hvort þörf er á meðferð með líftæknilyfi á meðgöngu og við brjóstagjöf.
3. 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 lungna-læknum með sérþekkingu á berklasmiti.
 - Yfirfara áhættuþætti fyrir lifrabólgu og í völdum tilfellum mæla Hep B+C títra
 - Yfirfara aðra gigtarlyfjameðferð og hvort halda á áfram DMARD lyfjameðferð samhliða líftæknilyfjum.
4. Sækja um leyfi til lyfjanefndar LSH
 - Fylla þarf inn grunnupplýsingar og upplýsingar um sjúkdómsvirkni (DAS28-CRP)

viðkomandi sjúklings í **ICEBIO** og senda formlega beiðni til lyfjanefndar LSH með upplýsingum um svipgerð sjúkdómsins og fyrri meðferð.

5. Sækja um pláss á dagdeild gigtar B7 LSH Fossvogi til lyfjagjafar fyrir infliximab, eða sprautukennslu hjá hjúkrunarfræðingi á dagdeild gigtar fyrir lyfin sem gefin eru undir húð.
6. Tryggja bólusetningar
Inflúensu- og pneumókokkabólusetning; sjá nánar hér að neðan.

Eftirfylgd sjúklinga og árangursmat

Vorið 2008 hófst notkun gagnagrunns (ICEBIO heitir íslenski hlutinn, grunnurinn er danskur, DANBIO) sem sérhannaður er til þess að fylgja eftir sjúklingum á líftæknilyfjunum. Nákvæmar upplýsingar fást um sjúkdómsvirkni og öryggi eykst þar sem aukaverkanir eru skráðar inn í grunninn (www.danbio-online.dk).

Sjúklingar sem hefja meðferð líftæknilyfi koma til meðferðarlæknis fyrst eftir 3 mánuði og svo í endurmat eftir 6 mánaða meðferð og þá er gagnsemi meðferðarinnar metin, enda er fyrsta leyfi fyrir meðferðinni einungis gefið til 7 mánaða. Síðan mæta sjúklingar að ákvörðun meðferðarlæknis, til viðmiðunar, fyrst sbr. ofan, síðan á 4 mánaða fresti í 1-2 ár eftir meðferðarárangri, eftir það á 6 mánaða fresti í 1-2 ár, en ef um stöðugan sjúkdóm er að ræða árum saman, koma sjúklingarnir á árs fresti til skráningar í ICEBIO. Framhaldsleyfi eru gefin síðan í eitt ár í senn. Færðar eru meðferðaupplýsingar í ICEBIO í samræmi við ofangreint.

Lágmarkssvörun er lækkun um 1.2 stig á DAS28-skala, en sjúkdómurinn telst lítt virkur ef DAS28 er 3.2 stig eða lægra og sjúkdómshlé ef DAS28 er 2.6 eða lægra. Einnig ber að taka tillit til þátta eins og lífsgæða og vinnufærni.

Bólusetningar:

Ætlast er til þess að sjúklingar á þessum lyfjum séu bólusettir árlega gegn influensu og reglulega gegn pneumokokkum. Sjúklingar dagdeildar gigtar B7 LSH Fossvogi hafa kost á því að fá þessar bólusetningar á dagdeildinni.

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómar, færnismat og sjúkdómsstaða, ásamt upplýsingum um fyrri meðferð. Uppfylli sjúklingur skilyrði þessara leiðbeininga er heimild veitt til 7 mánaða. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Framhaldsleyfi eru veitt til 1 árs í senn. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

Höfundur og ábyrgðarmaður

Árni Jón Geirssonar, læknir.

Leiðbeiningarnar voru samdar í nóvember 2016 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrr ef ástæða þykir til.

Heimildir

1. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases 2007. DE Furst et al. *Ann Rheum Dis* 2007; 66 (suppl III).
2. Safety of tumour-necrosis factor-alpha antagonists. D Khanna et al *Drug Saf* 2004; 27:307-24
3. Disease activity and risk of lymphoma in patients with RA. E Baecklund et al. *BMJ* 1998; 317:180-181
4. Cancer morbidity in RA, P Prior et al. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:699-703
5. DanBio arsrapport. www.danbio-online.dk
6. Svenska RA registret. www.rareg.net
7. International ASAS consensus statement for the use of ant-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Braun J, Pham T, Sieper J et al. *Ann Rheum Dis*, 2003; 62:817-24
8. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. Baeten D., Sieper J., Braun J. et al. *N Engl J Med*, 2015 Dec 24;373(26):2534-48.
9. Secukinumab efficacy in anti-TNF-naïve and anti-TNF-experienced subjects with active ankylosing spondylitis: results from the MEASURE 2 Study. Sieper J., Deodhar A., Marzo-Ortega H. et al. *Ann Rheum Dis*, 2016 Aug 31. pii: annrheumdis-2016-210023. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210023.
10. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. Blair HA., Dhillon S. *Drugs*, 2016 Jul;76(10):1023-30. doi: 10.1007/s40265-016-0598-8