

Klínískar leiðbeiningar um notkun líftæknilyfja við bráðaofnæmishúðbólgu (atopic dermatitis)

Inngangur

Bráðaofnæmishúðbólga er langvinnur bólgusjúkdómur í húð þar sem yfirgnæfandi einkenni er kláði. Tilhneigingin erfist. Sjúkdómurinn er gjarnan í hrinum þar sem mislöng einkennalítil tímabil enda með versnun sem m.a. getur stafað af kólnun í veðri, húðsýkingum og svitnun.¹ Hjá sjúklingum með bráðaofnæmishúðbólgu mælist gjarna hækkað IgE. Fyrir utan húðsjúkdóminn geta þessir einstaklingar haft ofnæmiskvef með ofnæmi gegn loftbornum ofnæmisvökum og/eða einkenni astmasjúkdóms. Þegar allt þetta er fyrir hendi er talað um atopíska þríhyrninginn.

Sjúkdómurinn byrjar gjarna hjá kornabörnum, fyrir 1 árs aldur hjá 60% af sjúklingum og fyrir 5 ára aldur hjá 90%.^{2,3}

Mjög oft hverfa einkenni bráðaofnæmishúðbólgu fyrir 10 ára aldur en koma síðan aftur hjá 10-30% á táningsaldri. Seinni tíma rannsóknir sýna að þessi eldri hópur er stærri en áður var talið og að endurkoma sjúkdómsins getur dregist fram á þrítugsaldur.^{4,5}

Í einföldu máli hefur orsök bráðaofnæmishúðbólgu verið talin samspil erfðafræðilegra, ónæmisfræðilegra og umhverfislegra þátta sem leiða til vanhæfni ystu varna húðarinnar og gallaðs ónæmissvars. Sjúkdómurinn lýsir sér með roða, húðbjúg, hrjúfri húð (xerosis), afrifum og klóri, vætlun og hrúðurmyndun sem og húðþykkun (lichenification). Kláði er aðaleinkenni og helsta byrði sjúkdómsins. Erfitt er að greina orsök og afleiðingu þegar hringrás klórs, kláða, sýkinga og svefnleysis er sem hröðust og því þarf yfirleitt að meðhöndla sjúklinginn við sem flestum þáttum í einu.

Greining bráðaofnæmishúðbólgu

Bráðaofnæmishúðbólga er greind út frá því sem að ofan stendur og greining er einföld fyrir húðsjúkdómalækna, enda með algengustu húðsjúkdómum.

Formleg skilyrði fyrir sjúkdómsgreiningunni í þágu rannsókna hafa hins vegar verið skilgreind. Fyrst er yfirleitt vitnað í Hanifin og Rajka þar sem þrjú af fjórum aðalskilyrðum og þrjú af 23 aukaskilyrðum þurfa að vera uppfyllt.^{6,7} Reynt hefur verið að einfalda þessi skilyrði og eru skilyrði vinnuhóps sem kenndur er við UK mikið notuð⁸ og vinnuhópur í BNA vann einnig upp praktísk skilyrði sem hægt er að nota á öllum aldurskeiðum.⁹

Stigun bráðaofnæmishúðbólgu

Margar stiganir á alvarleika bráðaofnæmishúðbólgu eru til, þær eru nánast eingöngu notaðar í klínískum rannsóknum enda mikilvægt að meta hlutfallslegan bata þar. Severity Scoring of Atopic Dermatitis (SCORAD) er einna mest notuð eða í 113 af 382 rannsóknum sem Rehab og Armstrong fundu í sinni samantekt árið 2011. Önnur stigunarkerfi eru Eczema Area and Severity Index (EASI) og Investigators Global Assessment (IGA). EASI var notað í rannsóknum á dupilumab sem er fyrsta líftækniylfið með bráðaofnæmishúðbólgu sem ábendingu.

Meðferð á bráðaofnæmishúðbólgu með lyfjum til inntöku

Sjúkdómsmyndin einkennist af versnum sem yfirleitt er meðhöndluð með sýklalyfjum, sterakremum, tacrolimus/pimecrolimus og stuttum prednisolon-kúrum. Staðbundnum meðferðum með lyfjaböðum og ljósum er oft bætt við. Séreinkenni á Íslandi er að þótt hluti barna með exem komi til sérfræðinga í húðsjúkdómum eru mörg í umsjón barnalækna og/eða ofnæmislækna.

Hjá erfiðustu exemsjúklingunum hverfa einkennin ekki á milli versnana. Þeir sjúklingar hafa gjarnan verið meðhöndlaðir með mofetil mycofenolate eða ciklosporin, sjaldnar er notað azathioprim eða methotrexate. Þessi sjúklingahópur er sá sem kemur til greina fyrir meðferð með líftækniylfjum við bráðaofnæmishúðbólgu. Í umsögn danska Medicinrådet er ekki mælt með að sjúklingar sem eru með væga bráðaofnæmishúðbólgu séu meðhöndlaðir með líftækniylfjum.¹¹ Bráðaofnæmishúðbólga telst væg í þessu sambandi þegar sjúkdómurinn er einkennalítill milli versnana.

Meðferð á bráðaofnæmishúðbólgu með líftækniylfjum

Mikil reynsla er komin á notkun líftækniylfja við sóra hér á landi. Bráðaofnæmishúðbólga er mun sundurleitari sjúkdómur og utanaðkomandi þættir gegna stærra hlutverki þar en í sóra. Því er e.t.v. meiri vandi að skilgreina hversu slæmur sjúkdómurinn er og hversu mikla bót sjúklingurinn fær. Grannlönd okkar í Evrópu hafa sett sér klínískar leiðbeiningar um notkun líftækniylfja við bráðaofnæmishúðbólgu og þar er krafist mælinga á virkni sjúkdómsins og svörun við meðferð þar með skilgreind. Sýni sjúklingurinn litla svörun þá þarf hann að hætta á lyfjameðferðinni. Allar leiðbeiningar um notkun á dupilumab við bráðaofnæmishúðbólgu fela því í sér að sjúklingur uppfylli ákveðin skilyrði. Vegna þess hve breytilegur sjúkdómurinn er þykir ekki rétt að setja SCORAD eða EASI lágmark við meðferðinni, heldur að sjúkdómurinn sé nógu alvarlegur til að langtíma meðferðum með lyfjum til inntöku sé beitt og að sú meðferð virki ekki eða sé ófær af öðrum sökum. Tekið er tillit til utanaðkomandi þátta með því að setja inn Dermatology Life Quality Index (DLQI) auk mats með EASI (sjá nánar í fylgigögnum hér að neðan).

Skilyrði fyrir meðferð á bráðaofnæmishúðbólgu með líftækniylfjum

Til að fá leyfi til að meðhöndla sjúkling með líftækniylfi við bráðaofnæmishúðbólgu þarf eftirfarandi skilyrðum að vera fullnægt:

1. Sjúklingurinn hafi fengið meðferð með tveimur af eftirfarandi lyfjum og fullnægjandi árangri ekki náð eða meðferð ófær vegna aukaverkana: methotrexate, mofetil

mycofenolate, azathioprine, cyclosporin. Meðferð með hvoru lyfi þarf að hafa varað lengur en 2 mánuði.

Skammtastærðir sem miðað er við að hafi verið reyndar:

- *methotrexate* - hæfilegur byrjunarskammtur er oft talinn 10-15 mg á viku
- *cyclosporin* - byrjunarmeðferð er oft 200 mg á dag og hækkað eða lækkað eftir svörun
- *mofetil mycofenolate* - hámarksskammtur 1g tvisvar á dag
- *azathioprine* - 1-3 mg/kg á dag

Öll þessi lyf krefjast nákvæms eftirlits á þeim líffærum sem þau hafa áhrif á og er vísað í Sérlyfjaskrá varðandi eftirlit með því.

2. Sérfræðingurinn sem sækir um meðferðina þarf að hafa kunnáttu í notkun EASI matskerfis á alvarleika bráðaofnæmishúðbólgu.

Mat á meðferðinni þarf að fara fram 16 vikum eftir að hún hófst. Þar þarf báðum eftirfarandi skilyrðum að vera fullnægt til að meðferð haldi áfram:

1. Meira en 50% lækkun á EASI-skori frá því að sótt var um meðferðina
2. Minnst 4 stig í lækkun á DLQI frá byrjun meðferðar.

Skammtar og lyfjagjöf

Fullorðnir: ráðlagður upphafsskammtur er 600 mg (tvær 300 mg inndælingar), síðan 300 mg gefið aðra hverja viku.

Unglingar, 12 – 17 ára:

Líkamsþyngd sjúklings	Upphafsskammtur	Skammtar í kjölfarið (aðra hverja viku)
undir 60 kg	400 mg (tvær 200 mg inndælingar)	200 mg
60 kg eða meiri	600 mg (tvær 300 mg inndælingar)	300 mg

Dupilumab má nota með eða án barkstera til útvortis notkunar. Nota má útvortis calcíneurin hemla en takmarka ætti notkun þeirra við sérstök líkamssvæði eins og andlit, háls, aðliggjandi svæði (intertriginous) og kynfærasvæði.

Ferli umsókna um meðferð með leyfisskyldum lyfjum

Þegar húðlæknir sjúklings telur að meðferð með leyfisskyldu lyfi komi til greina skal hann senda umsókn um meðferð með slíku lyfi til lyfjanefndar LSH. Stöðluð umsókn er í Heilsugátt.

Læknir með viðeigandi sérfræðiþekkingu afgreiðir umsóknir fyrir hönd lyfjanefndar.

Endurnýjun á meðferð

Leyfi er veitt til meðferðar með leyfisskyldum lyfjum fyrst í 6 mánuði og eftir það á árs fresti. Sérfræðingur ætti þess vegna að boða sjúkling í eftirlit í síðasta lagi 4 mánuðum eftir að hann byrjar meðferð. Meðhöndlandi læknar verða að sjá til þess að lyfjanefnd LSH hafi tölvupóstfang þeirra þannig að hægt sé að vara við að leyfi sé að renna út.

Aukaverkanir, skammtastærðir og eftirlit

Varðandi aukaverkanir, skammtastærðir og eftirlit er vísað á sérlyfjaskrá.

Hvenær skal hætta meðferð

Meðferð skal hætt þegar sýnt er að hún ber ekki tilætlaðan árangur, sbr. skilgreiningu að ofan.

Höfundur og ábyrgðarmaður

Baldur Tumi Baldursson, yfirlæknir

Leiðbeiningarnar voru samdar í nóvember 2019 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum en fyrr ef ástæða þykir til.

Heimildir

- ¹ Morren MA, Przybilla B, Bamelis M, Heykants B, Reynaers A, Degreef H. Atopic dermatitis: triggering factors. *J Am Acad Dermatol*. 1994 Sep;31(3 Pt 1):467-73.
- ² Kay J, Gawkrödger DJ, Mortimer MJ, Jaron AG. The prevalence of childhood atopic eczema in a general population. *J Am Acad Dermatol*. 1994;30:35–39.
- ³ Perkin MR, Strachan DP, Williams HC, Kennedy CT, Golding J, Team AS. Natural history of atopic dermatitis and its relationship to serum total immunoglobulin E in a population-based birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:221–229.
- ⁴ Shrestha S, Miao R, Wang L, Chao J, Yuce H, Wei W. Burden of Atopic Dermatitis in the United States: Analysis of Healthcare Claims Data in the Commercial, Medicare, and Medi-Cal Databases. *Adv Ther*. 2017 Aug;34(8):1989-2006.
- ⁵ Ellis CN, Mancini AJ, Paller AS, Simpson EL, Eichenfield LF. Understanding and managing atopic dermatitis in adult patients. *Seminars in cutaneous medicine and surgery*. 2012;31:S18–S22.
- ⁶ Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1980; Suppl 92: 44– 47.
- ⁷ Rudzki E, Samochocki Z, Rebandel P, Saciuk E, Galecki W, Raczka A, et al. Frequency and significance of the major and minor features of Hanifin and Rajka among patients with atopic dermatitis. *Dermatology*. 1994;189:41–4
- ⁸ Williams HC, Burney PG, Hay RJ, Archer CB, Shipley MJ, Hunter JJ, Bingham EA, Finlay AY, Pembroke AC, Graham-Brown RA, et al. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. I. Derivation of a minimum set of discriminators for atopic dermatitis. *Br J Dermatol*. 1994 Sep;131(3):383-96.
- ⁹ Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:1088–1095.
- ¹⁰ Rehal B, Armstrong AW. Health outcome measures in atopic dermatitis: a systematic review of trends in disease severity and quality-of-life instruments 1985-2010. *PLoS One*. 2011;6(4):e17520. Published 2011 Apr 13. doi:10.1371/journal.pone.0017520
- ¹¹ https://medicinraadet.dk/media/6698/baggrund-for-anbefaling_dupilumab_30012018.pdf

Fylgigögn

Til hliðsjónar fylgir hér þýðing á DLQI og EASI-stigurnarkvarðann má nálgast hér:

<http://www.homeforeczema.org/research/easi-for-clinical-signs.aspx>

1. Hversu mikinn kláða, sviða, sársauka eða önnur óþægindi hefurðu haft í húðinni síðustu 7 daga?	<input type="checkbox"/> Mjög mikið <input type="checkbox"/> Mikið <input type="checkbox"/> Svolítið <input type="checkbox"/> Ekkert <input type="checkbox"/> Á ekki við
2. Hefurðu fundið fyrir feimni eða óryggi vegna útlitsins á húðinni síðustu 7 daga?	<input type="checkbox"/> Mjög mikið <input type="checkbox"/> Mikið <input type="checkbox"/> Svolítið <input type="checkbox"/> Ekkert <input type="checkbox"/> Á ekki við
3. Hversu mikil áhrif hefur húðsjúkdómur þinn haft á athafnir daglegs lífs, t.d innkaup og heimilisverk, síðustu 7 daga?	<input type="checkbox"/> Mjög mikið <input type="checkbox"/> Mikið <input type="checkbox"/> Svolítið <input type="checkbox"/> Ekkert <input type="checkbox"/> Á ekki við
4. Hversu mikil áhrif hefur húðsjúkdómur þinn haft á fataval síðustu 7 daga?	<input type="checkbox"/> Mjög mikið <input type="checkbox"/> Mikið <input type="checkbox"/> Svolítið <input type="checkbox"/> Ekkert <input type="checkbox"/> Á ekki við
5. Hversu mikil áhrif hefur húðsjúkdómur þinn haft á félagslíf þitt síðustu 7 daga?	<input type="checkbox"/> Mjög mikið <input type="checkbox"/> Mikið <input type="checkbox"/> Svolítið <input type="checkbox"/> Ekkert <input type="checkbox"/> Á ekki við
6. Hefur húðsjúkdómur þinn gert þér erfiðara um vik að stunda líkamsrækt síðustu 7 daga?	<input type="checkbox"/> Mjög mikið <input type="checkbox"/> Mikið <input type="checkbox"/> Svolítið <input type="checkbox"/> Ekkert <input type="checkbox"/> Á ekki við
7. Hefur húðsjúkdómurinn komið í veg fyrir að þú stundir vinnu eða nám síðustu 7 daga?	<input type="checkbox"/> Já <input type="checkbox"/> Nei <input type="checkbox"/> Á ekki við
8. Ef svarið við síðustu spurningu er ‚nei‘, hefur húðsjúkdómurinn haft einhver áhrif á vinnu að eða nám hjá þér síðustu 7 daga?	<input type="checkbox"/> Mjög mikið <input type="checkbox"/> Mikið <input type="checkbox"/> Svolítið <input type="checkbox"/> Ekkert <input type="checkbox"/> Á ekki við

9. Hefur húðsjúkdómur þinn valdið vandræðum í samskiptum þínum við maka, ættingja eða vini síðustu 7 daga?

- Mjög mikið
 Mikið
 Svólítið
 Ekkert
 Á ekki við

10. Hefur húðsjúkdómur þinn valdið vandamáli í kynlífi síðustu 7 daga?

- Mjög mikið
 Mikið
 Svólítið
 Ekkert
 Á ekki við

11. Hversu miklum vandkvæðum hefur húðmeðferð þín valdið síðustu 7 daga, t.d. verið leiðinleg og klístruð, smitað á húsgögn eða verið tímafrek?

- Mjög mikið
 Mikið
 Svólítið
 Ekkert
 Á ekki við
-

Stigagjöfin er síðan sem hér segir:

Mjög mikið	3 stig
Mikið	2 stig
Svólítið	1 stig
Ekkert	0 stig
Á ekki við	0 stig
„Já“ í spurningu 7	3 stig