

Leiðbeiningar um notkun ustekinumabs (Stelara) hjá sjúklingum með Crohn's sjúkdóm

Inngangur

Crohn's sjúkdómur eru langvinnur þarmabólgujúkdómur. Í meðhöndlun sjúkdómsins eru notaðir sterar og ónæmisbælandi lyf (immunomodulators) eins og azothioprin, 6-mercaptopurin og methotrexate. Í erfiðari tilfellum og þar sem sjúkdómur þarfnast langtíma steranotkunar hafa verið notaðir Tumor Necrosis Factor hemlar (TNF hemlar) svo sem infliximab og adalimumab og vedolizumab sem er alfa-4 beta-7 hemill sem hindrar innflæði hvíttra blóðkorna úr æðum í bólginni slímhúð fyrst og fremst í meltingarvegi. .

Þessar leiðbeiningar eiga hinsvegar við sjúklinga meðhöndlaðir með ustekinumabi.

Ustekinumab er einstofna mótefni sem er að öllu leyti manna IgGκ sem binst með mikilli sérhæfni sameiginlegu p40 próteinbyggingareiningu frumuboðefnanna interleukin (IL)-12 og IL-23 hjá mönnum. Ustekinumab hamlar virkni IL-12 og IL-23 hjá mönnum með því að hindra að p40 bindist IL-12Rβ1 viðtakapróteini sem tjáð er á yfirborði ónæmisfrumna og þannig trufla leiðir Th1 og Th17 frumuboðefna sem eru meginþættir í meinafræði þessa sjúkdóms. Hjá sjúklingum með Crohn's sjúkdóm dró meðferð með ustekinumabi úr bólgumerkjum þ.m.t. CRP (C-reactive protein) og calprotectin í hægðum á innleiðslutímabilinu sem viðhélst síðan út meðferðartímabilið.

Ábending

Ustekinumab er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohn's sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að sýna svörun eða ekki þolað annað hvort hefðbundna meðferð eða meðferð með TNFα-hemli eða verið með sjúkdóm sem er frábending slíkra meðferða.

Frábending

Ofnæmi fyrir innihaldsefnum lyfsins.

Virk berklasýking eða aðrar alvarlegar sýkingar eins og blóðeitrun, ígerð eða tækifærissýkingar.

Þungun, meðan áhrif lyfsins á fóstur er óþekkt er þungun frábending.

Brjóstagiöf, meðan áhrif lyfsins á barn er ekki þekkt er brjóstagiöf frábending.

Undirbúningur

- Fylla inn upplýsingar um sjúkling í ICE-IBD

- Ákvörðun um að hefja meðferð er tekin á sameiginlegum fundi meltingarlækna nema um bráðatilvik sé að ræða. Senda þarf umsókn til Lyfjanefndar LSH, eftir að hún er samþykkt er hægt að hefja meðferð.
- Upplýsingar og skráning
 - Fyrir meðferð:

Bæði lækni og hjúkrunarfræðingur skulu gefa sjúklingi bæði munnlega og skriflegar upplýsingar varðandi áhrif meðferðar, hugsanlegar aukaverkanir og þýðingu þess að fylgja leiðbeiningum varðandi eftirfylgni. Upplýsingar um að sjúklingur sé á ónæmisbælandi meðferð skal skrá í snjókönn.

Rannsóknir og bólusetningar fyrir upphaf meðferðar og á meðan á meðferð stendur

Athuga, mögulega er búið að framkvæma eitthvað af rannsóknum ef sjúklingur hefur áður verið meðhöndlaður með líftæknilyfjum.

Fyrir fyrsta innrennsli:

Berklar

Röntgen af lungum (það skal liggja fyrir röntgenmynd af lungum innan árs frá upphafi meðferðar, ef sjúklingar eru af erlendu bergi brotnir þá 3 mánuðir).

Taka berklasögu.

Berklapróf (Mantoux test) staðfest neikvætt. Ef grunur er um fyrra smit eða virka berkla skal leita sérfræðiráðgjafar hjá lungnalæknum með sérþekkingu á berklasmiti.

Lifrabólga B

Íhuga hvort þörf er á mælingu lifrabólgu B og C mótefna.

Lifrabólga B mótefni.

Jákvætt HBsAg: athuga HBV-DNA. Setja sjúkling á fyrirbyggjandi meðferð.

Jákvætt Anti-HBc og neikvætt HBsAg: athuga Anti-HBs og HBV-DNA.

Neikvætt Anti-HBs: Setja sjúkling á fyrirbyggjandi meðferð og mæla HBsAg og HBV-DNA á 3ja mánaða fresti.

Jákvætt Anti-HBs (> 10 IU / l): Mæla HBsAg og HBV-DNA á 3ja mánaða fresti.

Varicella zoster

Mæla mótefni (Varicella zoster IgG í blóðvökva).

Ef neikvæð mótefni þarf að íhuga bólusetningu. (ATH! Lifandi bóluefni sem verður að gefa a.m.k. 4 vikum fyrir upphaf meðferðar, ekki má gefa það á meðferð eða ef meðferð með ónæmisbælandi lyfjum er þegar hafin).

Human papilloma virus (HPV)

Bólusetning skv. leiðbeiningum landlæknis.

Mælt er með árlegri leghálskrabbameinsskoðun hjá konum.

Inflúensa

Mælt er með árlegri bólusetningu með dauðu bóluefni.

Við grun um ígerð

Mælt með að gerð verði segulómun á grunuðu ígerðar svæði.

Pneumokokkar

Bólusetningar fyrir pneumokokkum (á 5 ára fresti).

ATHUGIÐ

Ekki má nota lifandi bólusetningar samhliða ustekinumab gjöf.

Húð

Athuga hvort sjúklingur sé með grunsamlega fæðingarbletti, þá þarf að vísa til húðlæknis.

Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanirnar (> 5%) á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum á psoriasis, psoriasis liðagigt og Crohn's sjúkdómi, þar sem ustekinumab var notað, voru nefkoxsbólga og höfuðverkur. Flestar þeirra voru álitnar vægar og kröfðust ekki stöðvunar meðferðar. Alvarlegasta aukaverkun af ustekinumabi sem greint hefur verið frá er ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi.

Skammtar og lyfjagjöf

Upphafsméðferð

Méðferð á að hefja með stökum skammti í blæða sem er byggður á líkamsþyngd u.þ.b. 6 mg/kg.

Tafla 1, Skammtastærð samkvæmt þyngd

Þyngd sjúklings þegar skammtur er gefinn	Ráðlagður skammtur	Fjöldi 130mg ustekinumabs hettuglasa
≤55kg	260mg	2
>55kg til ≥85kg	390mg	3
>85kg	520mg	4

Framhaldsméðferð eftir fyrsta innrennsli

90 mg af ustekinumabi á að gefa undir húð í viku 8 eftir skammtinn í bláæð.

Í kjölfarið er ráðlagt að gefa skammt á 12 vikna fresti.

Sjúklingum sem hafa ekki sýnt fullnægjandi svörun 8 vikum eftir fyrsta skammtinn undir húð, má gefa annan skammt undir húð á þessum tímapunkti.

Hjá sjúklingum þar sem dregur úr svörun við skömmtun á 12 vikna fresti gæti verið gagnlegt að auka tíðni skammtanna í gjöf á 8 vikna fresti.

Í kjölfarið má gefa sjúklingum skammt á 8 vikna eða 12 vikna fresti samkvæmt klínísku mati.

Íhuga ætti að hætta meðferð hjá sjúklingum þar sem engin merki eru um ávinning af meðferðinni eftir 16 vikur eða 16 vikum eftir að skipt hefur verið yfir í skömmtun á 8 vikna fresti.

Halda má áfram að nota ónæmistemprandi lyf og/eða barkstera meðan á meðferð með ustekinumabi stendur. Hjá sjúklingum sem svara meðferð með ustekinumabi má minnka eða hætta notkun barkstera í samræmi við viðtekna meðferð.

Ef gert er hlé á meðferðinni er öruggt og áhrifaríkt að hefja meðferð að nýju með gjöf undir húð á 8 vikna fresti.

Samtímis ónæmisbælandi meðferð

Í rannsóknum á Crohn's sjúkdómi virtist samhliða gjöf ónæmisbælandi lyfja eða barkstera ekki hafa áhrif á öryggi og verkun ustekinumabs.

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins, sem í sumum tilvikum hafa komið fram nokkrum dögum eftir meðferð. Bráðaofnæmi og ofsabjúgur hafa komið fram. Ef bráðaofnæmisviðbrögð eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð eiga sér stað skal hefja viðeigandi meðferð og hætta gjöf ustekinumabs.

Eftirfylgni

Árið 2017 hófst notkun gagnagrunns (Ice-IBD er heiti íslenska hlutans, grunnurinn er danskur, Gastro-Bio) sem sérhannaður er til þess að fylgja eftir sjúklingum á líftæknilýfjum. Nákvæmar upplýsingar fást um sjúkdómsvirkni og öryggi eykst þar sem aukaverkanir eru skráðar inn í grunninn.

Sjúklingar sem hefja meðferð með ustekinumabi koma til meðferðarlæknis í viku 8 og árangur meðferðar metinn. Við árangursmat er skoðuð klínísk svörun, niðurstöður blóðprufa og slímhúð metin með speglun eða myndgreiningarrannsókn. Koma skal skrásett í ICE-IBD. Endurmat skal gert innan 24 vikna því þá þarf að sækja um framhaldsleyfi, sem er gefið út 1 ár í senn. Sjúklingar mætir svo í eftirlit hjá meðhöndlandi lækni á 6-12 mánaða fresti ef sjúkdómurinn er stöðugur.

Upplýsingar um hverja komu eru færðar inn í ICE-IBD gagnagrunninn.

Stigun fyrir virkni sjúkdóms

Harvey-Bradshaw kvarði fyrir virkni Crohn's sjúkdóms

Miða á við einkenni síðasta sólarhrings fyrir mat á almennri líðan, kviðverkjum og niðurgangi.

Almenn líðan

- 0 Líður vel
- 1 Væg vanlíðan
- 2 Líður illa
- 3 Líður mjög illa
- 4 Líður skelfilega

Kviðverkir

- 0 Engir
- 1 Vægir
- 2 Meðal slæmir
- 3 Miklir

Niðurgangur

Fjöldi vatnskenndra hægða á dag: _____

(1 stig per fjölda)

Fyrirferð í kvið

- 0 Engin
- 1 Hugsanleg
- 2 Er til staðar
- 3 Er til staðar og aum

Fylgikvillar

Liðverkir

Uveitis

Rósahnútar

Munnangur

Pyoderma gangrenosum

Endaþarms fissura

Nýr fistill

Ígerð

(1 stig fyrir hvert)

Skilgreiningar:

Sjúklingar með skor á HBI ≥ 8 hafa svæsinn sjúkdóm

Svörun er skilgreind sem lækkun á HBI um ≥ 3 stig

Sjúkdómshlé ≤ 3 stig

Short Health Scale

Fjórar spurningar um líðan síðustu viku

1. Hefur þú haft einkenni frá sjúkdómi þínum?
2. Hefur sjúkdómur þinn áhrif á athafnir daglegs lífs?
3. Hefur þú áhyggjur af sjúkdómi þínum?
4. Hvernig er þín almenna líðan?

Hvenær á að hætta lyfjameðferð:

Íhuga ætti að hætta meðferð hjá sjúklingum þar sem engin merki eru um ávinning af meðferðinni eftir 16 vikur eða 16 vikum eftir að skipt hefur verið yfir í skömmtun á 8 vikna fresti.

Þegar sjúklingur hefur verið á meðferð í 1 ár og í sjúkdómshlé klínískt, biokemískt (Calprotectin) og endoskopískt (mucosal healing) skal íhuga að setja út meðferð.

Umsóknarferli

Áður en sótt er um heimild fyrir notkun á ustekinumabi við Crohn's sjúkdómi þarf fyrst að kynna tilfelli sjúklings á sameiginlegum fundi lækna meltingardeildar á LSH. Ef samþykkt er að ráðleggja ustekinumab notkun þá er sótt um heimild til að nota lyfið til Lyfjanefndar LSH. 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 í 7 mánuði. Þurfi sjúklingur á frekari meðferð að halda þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangursmat meðferðarinnar liggur fyrir. Ágreiningi varðandi afgreiðslu umsóknar skal vísað til framkvæmdastjóra lækninga Landspítalans, til endanlegs úrskurðar.

Höfundur og ábyrgð:

Lóa Guðrún Davíðsdóttir, læknir.

Leiðbeiningarnar voru samdar í október 2017 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum, en fyrr ef ástæða þykir til.

Heimildir:

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.