

## Leiðbeiningar um notkun líftæknilyfja gegn sóragigt (Psoriatic Arthritis)

### Inngangur

Sóragigt, eins og iktsýki, veldur liðskemmdum og fötlun ef ekki er gripið til virkrar lyfjameðferðar. Það sem greinir sóragigt frá iktsýki er að sjúklingar með sóragigt eru með auk bólgu í útlimaliðum, húðsjúkdóm (psoriasis), áberandi einkenni frá festumeinum (enthesitis) og pulsufingrum (dactylitis) og þeir geta fengið miklar og hraðar liðskemmdir í smáliði handa og fóta, svokallaða sóraliðlöskun (mutilans). Þá hafa sjúklingar með sóragigt aukna áhættu á að fá hryggigt (sjá [leiðbeiningar fyrir hryggigt](#)). Sóragigt flokkast sem “sero-negative” liðbólgujúkdómur, þ.e. flestir sjúklingar hafa ekki gigtarþætti í blóði (RF eða CCP). Algengi sóragigtar hér á landi er 0.16% skv. nýlegri rannsókn sem unnin var við Rannsóknarstofu í gigtarsjúkdómum. Meingerð sóragigtar er óþekkt, en rannsóknir sýna að sjúklingar með sóragigt hafa hækkuð gildi af tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) í blóði og öxullinn um IL23/IL17 er einnig virkjaður. Sóragigt hefur fimm mismunandi megin birtingarform og því eru meðferðarráðleggingar sértækar fyrir hvert þeirra.

Meðferðarmarkmið við sóragigt er að koma í veg fyrir liðskemmdir, festumein, pulsufingur og að draga úr liðbólgu-einkennum þ.e. verkjum og stirðleika. Meðferðarhefð við liðbólgu af völdum sóragigtar í útlimaliðum er sambærileg og við iktsýki (sjá [leiðbeiningar fyrir iktsýki](#)). Notast er við bólgueyðandi lyf (NSAID eða COX-II hemla) og steragjafir í liði þegar um er að ræða vægar fáliðabólgur (1-3 liðir bólgur), en við fjölliðabólgu er sjúkdómshemjandi gigtarlyfjum beitt (DMARDs); eins og methótrexati, súlfasalazíni, leflúnómíði eða cýklósporíni. Þessi lyf beinast ekki sérhæft að TNF- $\alpha$  virkni.

Fjölmargar rannsóknir hafa sýnt fram á gagnsemi líftæknilyfja við sóragigt, þegar hefðbundin meðferð með DMARDs, einkum methótrexati, nær ekki tilætluðum meðferðarárangri. Alþjóðleg samtök sérfræðinga um sóragigt; GRAPPA, mæla með því að meðferð með líftæknilyfjum sé einstaklingsmiðuð eftir birtingarmynd sjúkdómsins – sjá nánar Mynd 1.

### Líftæknilyf

Hér á eftir er listi yfir líftæknilyf sem eru skráð hér á landi með sóragigt sem meðferðaáþendingu og hafa fengið samþykka greiðsluþátttöku.

**Infliximab** (Inflectra®, Remicade®, Remsima®) er blendings manna-músa mótefni gegn TNF- $\alpha$ .

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

**Etanercept** (Enbrel®) er tvíliða samruna prótein og virkar sem samkeppnishemill við TNF- $\alpha$ .

Etanercept er gefið undir húð einu sinni eða tvisvar í viku.

**Adalímúmab** (Humira®) er raðbrigða einstofna manna mótefni gegn TNF- $\alpha$ .

Adalímúmab er gefið undir húð aðra hverja viku.

**Golímúmab** (Simponi®) er raðbrigða einstofna manna mótefni gegn TNF- $\alpha$ .

Golímúmab er gefið undir húð á 4 vikna fresti.

**Ustekínúmab** (Stelara®) er manna IgG $\kappa$  einstofna mótefni fyrir interleukin (IL)-12/23.

Ústekínúmab er gefið í hleðsluskammti en svo undir húð á 12vikna fresti.

**Secukínúmab** (Cosentyx®) er raðbrigða einstofna mótefni, að öllu leyti manna, sértækt gegn interleukin-17A.

Secukínúmab er gefið í hleðsluskammti og svo undir húð á 4 vikna fresti.

### **Smásameindarlyf**

**Apremilast** (Otezla®) er fósfódíesterasa 4 hemill (PDE4i) og flokkast til smásameindalyfja sem hafa sérhæfa verkun innan frumna. Lyfið er til inntöku. Unnt er að nota apremilast eitt sér eða í samsettri meðferð með DMARD hjá einstaklingum sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun við DMARD eða hafa ekki þolað þá meðferð.

Apremilast er gefið 30mg tvisvar á dag, en fyrst þarf að títra upp skammtinn samkvæmt ákveðnum meðferðarskema (sérstök byrjunarpakkning). Sömu reglur gilda um notkun á apremilast og líftæknilyfjum m.t.t. leyfisumsókna og skráningar í **ICEBIO**.

**Tofacitinib** (Xeljanz®) er Janus-kinas (JAK) 1 og 3 hemill með einhver áhrif á JAK2 og flokkast til smásameindalyfja (TOF). Lyfið er til inntöku og skal nota það samhliða metótrexati við virkri sóragigt hjá einstaklingum sem ekki hafa svarað nægilega vel DMARD og TNF hemlum eða hafa ekki þolað þá meðferð.

Tofacitinib er gefið 5mg tvisvar á dag. Hvorki er gefin sérstakur hleðsluskammtur né er þörf á skammtaaðlögun þegar tofacitinib er gefið samhliða metótrexati en íhuga þarf skammtabreytingu hjá einstaklingum sem fá lyf með áhrifum á cýtókróm P4503A4 og P2C19. Sömu reglur gilda um notkun á tofacitinib og líftæknilyfja m.t.t. leyfisumsókna og skráningar í **ICEBIO**.

Mælt er með að hefja meðferð með TNF- $\alpha$  hemlum í ljósi fjölda birtra meðferðarannsóknna og langri klínískri reynslu á noktun þeirra. Hinsvegar eru engar samanburðarrannsóknir sem liggja fyrir sem sýna að einn þessara TNF- $\alpha$  hemla sé öðrum fremri við meðferð á sóragigt. Því ber ætíð að nota ódýrasta meðferðarkostinn hverju sinni samkvæmt útboði eða verðskrá Landspítalans. Við meðferðabilun á einum TNF- $\alpha$  hemli er unnt að velja annan TNF- $\alpha$  hemil, en þá skal ekki skipta yfir í svokallaða hliðstæðu heldur velja annan flokk TNF- $\alpha$  hemils eða skipta yfir í ustekínúmab, secukínúmab, apremilast eða tofacitinib.

### **Ábendingar**

Skilmerki sem uppfylla þarf áður en meðferð með líftæknilyfjameðferð er hafin við sóragigt

#### **A Fáliða- eða fjölliðabólga**

1. Meðferð með methótrexati í skömmtunum 20-25 mg á viku (s.c.) hafi verið reynd í a.m.k. þrjá mánuði án fullnægjandi árangurs.
2. Sjúkdómurinn sé virkur samkvæmt DAS28-CRP (>3.2) þrátt fyrir meðferð með DMARDs.
3. Einnig er tekið tillit til eftirfarandi þátta:
  - a. Röntgenbreytinga (liðskemmdir).
  - b. Skertrar starfsgetu eða færni með áhrif á lífsgæði og athafnir daglegs lífs.

**B Sjúklingar með bólgu í hrygg af völdum sóragigtar –sjá [leiðbeiningar um hryggikt](#)**

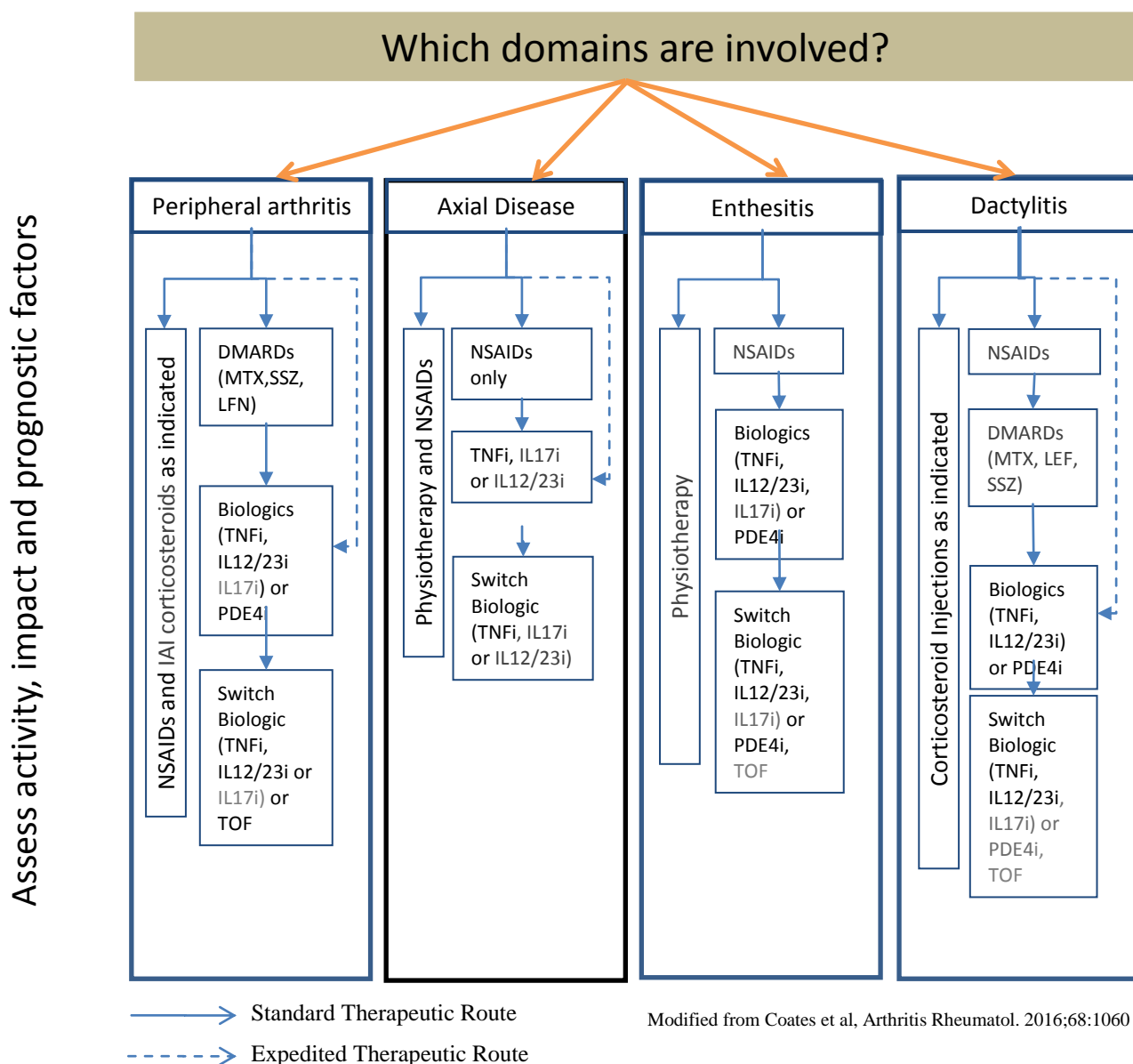
**C Önnur einkenni sóragigtar, sjá nánar Mynd 1.**

Bæði NSAID og DMARD hafa að öllum jafnaði takmörkuð áhrif á svæsin festumein eða langvinn einkenni um pulsufingur/pulsutær. Því er réttlætanlegt að hefja meðferð með líftæknilyfjum gegn þessum einkennum sóragigtar í völdum tilfellum.

Reglulegt meðferðareftirlit og árangur og öryggi skal skráð í **ICEBIO** í upphafi meðferðar og síðan við reglulegt eftirlit hjá meðferðarsérfræðingi – sjá nánar hér að neðan. Þá þarf að framkvæma **ICEBIO**-skráningu ef skipt eru um líftæknilyf og einnig ef sjúklingur er færður af frumlyfi yfir í hliðstæðu þess líftæknilyfs.

Sjá nánar yfirlitsmynd frá meðferðaleiðbeiningum GRAPPA á ensku hér að neðan.

Mynd 1



## Undirbúningur meðferðar

1. Kynna ítarlega meðferðina fyrir sjúklingi – bæði munnlega og skriflega.  
Hjúkrunarfræðingur á göngudeild gigtardeildar annast þessa fræðslu.
2. Útiloka frábendingar fyrir meðferðinni
  - Berklar
  - Meðal – alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV)
  - Þekkt ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfjanna
3. Íhuga þarf vandlega hvort þörf er á meðferð með líftæknilýfi á meðgöngu og við brjóstgjöf.
4. Almennur undirbúningur:
  - a. Tekin berklasaga
  - b. Mantoux próf staðfest neikvætt og ummál húðviðbragðs skal vera skráð í sjúkrasögu í mm.
  - c. Röntgenmynd af lungum – skal vera eðlileg
  - d. Ef grunur er um fyrra smit eða virka berkla skal leita sérfræðiráðgjafar hjá lungnalæknum með sérþekkingu á berklasmiti eða smitsjúkdómalæknum.
  - e. Yfirfara áhættuþætti fyrir lifrabólgu og í völdum tilfellum mæla Hep B+C títra
  - f. Yfirfara aðra gigtarlyfjameðferð og hvort halda á áfram DMARD lyfjameðferð samhliða líftæknilýfjum, en almennt er mælt með áframhaldandi metótrexat meðferð til að hindra myndun sértækra lyfjamótefna (ADAb)
5. Sækja um leyfi til Lyfjanefndar LSH
  - a. Fylla þarf inn grunnupplýsingar, þar með talin hvaða greiningarskilmerki fyrir sóragigt sjúklingur uppfyllir. Einnig skal skráupplýsingar um sjúkdómsvirkni (DAS28-CRP) viðkomandi sjúklings í **ICEBIO** og senda formlega beiðni til Lyfjanefndar með upplýsingum um svipgerð sjúkdómsins og fyrri meðferð.
6. 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.
7. Tryggja bólusetningar
  - a. Inflúensu- og lungnabólugubólusetning; sjá nánar hér að neðan.

## Skömmtun

Infliximab: 3-5 mg/kg gefið í æð í viku 0, 2, 6 og síðan á 8 vikna fresti (meðferð yfirleitt hafin með 200 mg skammti)

Önnur lyf skv. leiðbeiningum í sérlyfjaskrá.

## Eftirfylgd sjúklinga og árangursmat

Vorið 2008 hófst kerfisbundin skráning meðferðagagna í sérstakan gagnagrunn, eða **ICEBIO**, en fyrirmynd **ICEBIO** byggir á dönskum meðferðagrunni DANBIO, sem sérhannaður er til þess að fylgja eftir sjúklingum á líftæknilýfjunum vegna liðbólgujúkdóma. Nákvæmar upplýsingar fást um sjúkdómsvirkni og öryggi allt eykst þar sem yfirlit í rauntíma um fjölda sjúklinga, meðferðarárangur, aukaverkanir ofl eru við hendina ([www.danbio-online.dk](http://www.danbio-online.dk)).

Sjúklingar sem hefja meðferð með líftæknilýfi koma til meðferðarlæknis fyrst eftir 3 mánuði og svo í endurmat eftir 6 mánaða meðferð og þá er gagnsemi meðferðarnar metin, enda er fyrsta leyfi fyrir umræddri meðferð einungis gefið til 7 mánaða. Síðan mæta sjúklingar að ákvörðun

meðferðarlæknis, en 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 koma sjúklingarnir á árs fresti til skráningar í **ICEBIO**. Framhaldsleyfi eru gefin síðan í eitt ár í senn. Færðar eru meðferðaupplýsingar í **ICEBIO**-grunninn í samræmi við ofangreint.

Öll ný meðferðarleyfi eru veitt til 7 mánaða, árangursmat skal skráð í **ICEBIO** og ný umsókn eftir sex mánaða meðferð send til Lyfjanevndar með ósk um framhaldsmeðferð. Lágmarkssvörun er lækkun um 1.2 stig á DAS28CRP-skala, en sjúkdómurinn telst lítt virkur ef DAS28CRP er 3.2 stig eða lægra og sjúkdómshlé ef DAS28CRP er 2.6 eða lægra. Einnig ber að taka tillit til þátta eins og lífsgæða og vinnufærni.

### **Bólusetningar**

Sjúklingar sem meðhöndlaðir eru með líftækniyfjum skulu bólusettir árlega gegn árstíðabundinni influensu og á fimm ára fresti gegn lungnabólugubakteríu (pneumococcus).

### **Umsóknarferli**

Sótt er um heimild til að nota lyfið til Lyfjanevndar LSH. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, svipgerð sjúkdómsins 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**

Björn Guðbjörnsson, gigtarlæknir

Leiðbeiningarnar voru gerðar í mars 2017 og síðast uppfærðar í maí 2019. Leiðbeiningarnar verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum en fyrir ef ástæða þykir til.

### **Heimildir**

1. Psoriatic arthritis in Reykjavik, Iceland: prevalence, demographics, and disease course. TJ Love, B Guðbjörnsson, JE Guðjonsson, H Valdimarsson. J Rheumatol. 2007;34(10):2082-8.
2. GRAPPA--Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Stockholm, May/June 2006. J Rheumatol. 2007;34:214-9.
3. Glintborg B, Guðbjörnsson B, Krogh NS et al. Impact of low infliximab dose regimen on treatment response and drug survival in 462 patients with psoriatic arthritis. Results from the nationwide registries DANBIO and ICEBIO. Rheumatology (Oxford). 2014;53:2100-9
4. Gossec LSJ, Ramiro S, de Wit M, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis.2016;75:499–510.
5. Philip J. Mease, M.D., Iain B. et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. N Engl J Med 2015; 373:1329-1339.

6. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386:1137–1146.
7. Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther*. 2016 Jun; 3: 5–29.
8. NICE recommendation on Ustekinumab for treating active psoriatic arthritis. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta340>
9. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013;382:780-9.
10. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990–999.
11. Kavanaugh A, Ritchlin C, Rahman P et al. Ustekinumab, an anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, inhibits radiographic progression in patients with active psoriatic arthritis: results of an integrated analysis of radiographic data from the phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT-1 and PSUMMIT-2 trials. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1000-6.
12. Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1065–1073.
13. Gladman DD; Kavanaugh A; Gomez-Reino JJ et al. Apremilast Treatment and Long-term (156-Week) Improvements in Enthesitis and Dactylitis in Patients With Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of a Large Database of 3 Phase III, Randomized, Controlled Trials. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68 (suppl 10).
14. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1537-50.
15. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 1525-36
16. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis: treatment recommendations for psoriatic arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1060-71.
17. DANBIO danskur gagnagrunnur um líftæknilyfjameðefrð gegn gigtarsjúkdómum. Sjá nánar: <https://danbio-online.dk/>