

## Klínískar leiðbeiningar fyrir notkun líftæknilyfja fyrir sjúklinga með iktsýki (rheumatoid arthritis/RA) og Still's sjúkdóm hjá fullorðnum (adult Still's disease).

### Inngangur:

Iktsýki er krónískur bólgusjúkdómur -með algengi um 1-2 %. Konur veikjast oftast en karlar og sjúkdómurinn kemur oftast fram á miðjum aldri og tíðni hans er svipuð um allan heim. Iktsýki getur valdið óafturkræfum liðskemmdum og minnkaðri færni, jafnvel örorku. Enda þótt orsökina sé enn ókunn, þá hefur vaxandi þekking á bólguferlinu og meingerð sjúkdómsins skilað sér í tilkomu nýrra lyfja, svokallaðra líftæknilyfja sem valdið hafa byltingu í meðferðinni. Þetta eru t.d. lyf sem hemja boðefnið TNF-alfa en það er mikilvægt í bólguferlinu sem einkennir sjúkdóminn.

Still's sjúkdómur hjá fullorðnum einkennist af liðbólgu, hita og útbrotum.

Sjúkdómurinn líkist iktsýki en þó meira liðagigt í börnum.

TNF-alfa hemjandi lyfin eru notuð þegar hefðbundin meðferð með svokölluðum sjúkdómshemjandi (DMARD) lyfjum aðallega Methotrexati dugar ekki til þess að hemja liðsjúkdóminn. Prófa má 2 mismunandi TNF-alfa hemjandi lyf en gagnist þau ekki koma til greina lyf sem virka á aðra þætti ónæmiskerfisins, svo sem rituximab, tocilizumab eða abatacept.

Hvað varðar Still's sjúkdóm þá eru TNF-alfa hemjandi lyfin eða anakinra (IL-1 hemjandi lyf) notuð ef sjúkdómurinn svarar ekki sterum og Methotrexati.

Lyf sem um ræðir eru:

**Infliximab** (Remicade), sem er chimeric anti-TNF-alfa mótefni, gefið í æð

**Etanercept** (Enbrel), sem bindur TNF-alfa, gefið undir húð

**Adalimumab** (Humira), human anti-TNF alfa mótefni, gefið undir húð

**Golimumab** (Simponi), human anti-TNF alfa mótefni, gefið undir húð

**Anakinra** (Kineret), human IL-1 viðtaka antagonist, gefið undir húð.

**Rituximab** (Mabthera), einstofna mótefni gegn CD20 antigeninu á B-frumum

**Tocilizumab** (Roactemra), einstofna mótefni sem binst IL-6 viðtakanum

**Abatacept** (Orencia), hefur áhrif á „costimulation with antigen stimulation“ og hamlar því virkni T-fruma

### Ábendingar:

Við val þessarar meðferðar (gildir fyrir öll lyfin) og við mat á árangri hennar eru höfð til hliðsjónar eftirfarandi atriði auk ábendinga skv sérlyfjaskránni (sjá mynd 1).

a) Virkni sjúkdóms mæld með DAS28 sem byggist á fjölda sárra liða, fjölda bólginna liða, virkni sjúkdóms á VAS skala metið af sjúklingi sjálfum, lækni og bólguvirkni í blóði metin með sökki/CRP mælingu. Miðað er við að þörf sé á frekari meðferð ef sjúklingur er með  $DAS28CRP \geq 3.2$ , þrátt fyrir meðferð með Methotrexati 20-25 mg vikulega (eða að sú meðferð þolist ekki).

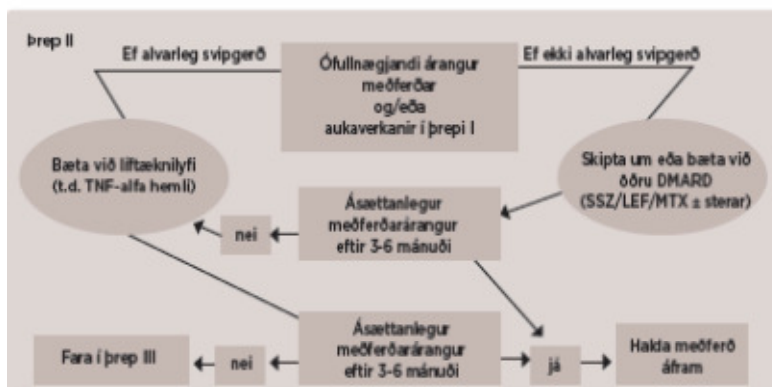
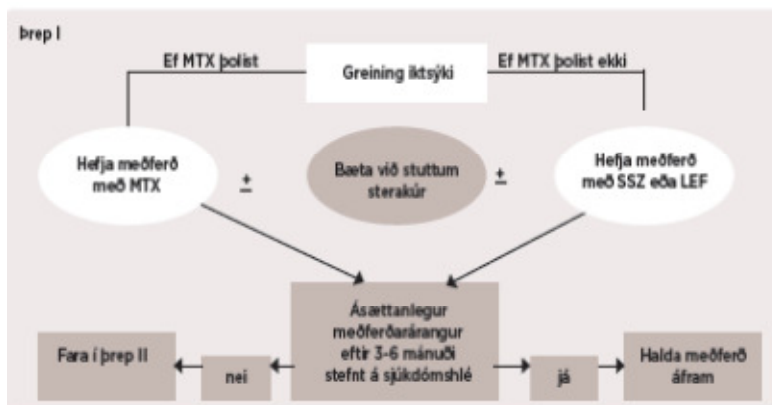
b) Svipgerð sjúkdóms, t.d. jákvæður gigtarpáttur og/eða CCP sem benda til sjúkdóms með verri horfur

c) Röntgenbreytingar svo sem úrátur

- d) Almenn einkenni t.d. þreyta
- e) Vinnugeta

Ekki hefur verið sýnt fram á að eitt þessara lyfja, það er TNF alfa hemjandi lyfjanna sé öðru fremra við meðferð iktsýki.

Meðferðin hefst því með því lyfi sem er hagstæðast hvað varðar kostnað (skv útboði). Þó ber að taka tillit til þess að etanercept virðist öruggast ef sjúklingur hefur sögu um berkla. Einnig getur búseta sjúklings haft áhrif á val lyfs (það er hvort valið er lyf gefið í æð eða undir húð).



Mynd 1 Skiptur sem sýnir ráðlagða meðferð við iktsýki. Ef um er að ræða ófullnægjandi árangur eftir þrep II má reyna meðferð með öðrum líftækni lyfjum, þ.e. að fara meðferðina upp á þrep III (sjá kaflann um líftækni lyf). MTX = methotrexat, SSZ = sulfasalazin, LEF = leflunomid, TNF = tumor necrosis factor, DMARD = disease modifying anti-rheumatic drug

### Frábendingar:

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

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

Sjúklingar með þekkt ofnæmi fyrir innihaldsefnum lyfjanna.

### Undirbúningur meðferðar:

1. Kynna meðferðina fyrir sjúklingi

## 2. Undirbúningur

- Tekin berklasaga
- Mantoux próf
- Röntgen mynd af lungum
- Stilla aðra lyfjameðferð, en flestir sjúklingar halda áfram á DMARD, einkum methotrexati samhliða líftæknilyfinu
- Fylla inn í IceBio
- Bólusetningar fyrir pneumokokkum (á 5 ára fresti) og influensu (árlega)
- Íhuga hvort þörf er á mælingu lífrarbólgu B og C mótefna.

## 3. Sækja um leyfi til lyfjanefndar

4. Sækja um pláss á dagdeild B7 til lyfjagjafar fyrir infliximab, eða sprautukennslu hjá hjúkrunarfræðingi á dagdeild gigtar fyrir etanercept, adalimumab og golimumab.

### **Skammtar fyrir TNF alfa hemjandi lyf:**

Infliximab: 3 mg/kg gefið i.v. viku 0, 2, 6 og síðan á 8 vikna fresti.

Etanercept: 25 mg gefið s.c. 2 svar í viku.

Adalimumab: 40 mg gefið s.c. á 2 vikna fresti.

Golimumab: 50 mg gefið s.c. á 4 vikna fresti

### **Eftirfylgd sjúklinga og árangur meðferðar (1):**

Vorið 2008 hófst notkun gagnagrunns (Ice-Bio heitir íslenski hlutinn, grunnurinn er danskur, Dan-Bio) 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](http://www.danbio-online.dk)).

Sjúklingar sem hefja meðferð á TNF alfa hemjandi lyfi koma til meðferðarlæknis fyrst eftir 3 mánuði og svo í endurmat eftir 6 mánaða meðferð og þá er gagnsemi meðferðinnar metin, enda er fyrsta leyfi fyrir meðferðinni einungis gefið til 7 mánaða. Síðan mæta sjúklingar skv. 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 1árs fresti. Framhaldsleyfi eru gefin í 1 ár í senn. Færðar eru upplýsingar í grunninn í samræmi við ofangreint.

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

### **Sjúklingar sem svara ekki meðferð með TNF alfa hemjandi lyfjum:**

Svari sjúklingur ekki meðferð með 1-2 TNF alfa hemjandi lyfi koma til greina önnur líftæknilyf, abatacept, rituximab eða tocilizumab ( í stafrófsröð).

Abatacept (hefur áhrif á „costimulation with antigen stimulation“ og hamlar því virkni T-fruma): Er skráð sem lyf við meðal erfiðri til mjög erfðrar virkrar iktsýki

sem ekki hafa svarað nægjanlega fyrri meðferð með DMARD, sérstaklega metótrexati eða TNF alfa hemjandi lyfi.

Rituximab (einstofna mótefni gegn CD20 antigeninu á B-frumum): Er skráð sem lyf við erfiðri og virkri iktsýki sem ekki svarar eða hjá sjúklingum sem geta ekki notað TNF alfa hemjandi lyf. Ætlast er til þess að MTX sé notað samhliða. Áhrif rituximabs eru best hjá sjúklingum sem eru serójákvæðir/CCP jákvæðir og er lyfið því helst notað hjá sjúklingum með slíka svipgerð.

Tocilizumab (einstofna mótefni sem binst IL-6 viðtakanum): Er skráð sem lyf með samhliða notkun metótrexats við meðal til erfiðrar og virkrar iktsýki. Einnig sýna nýlegar rannsóknir góðan árangur við notkun lyfsins án metótrexats. Þar sem lyfið hamlar IL-6 hefur það áhrif til lækkunar á CRP og bólguparametrum í blóði.

Við val á einhverju af ofangreindum lyfjum er tekið tillit til svipgerðar sjúkdómsins og hagkvæmni meðferðarinnar.

### Skammtar fyrir rituximab, tocilizumab og abatacept:

**Rituximab: 500-1000mg gefið í æð tvisvar með 2 vikna millibili, á 6 mánaða fresti. Forlyfjagjöf skv. Protokoll, sjá sérlyfjaskrá.**

**Tocilizumab: 8mg/kg (upp að 800mg) í æð á 4 vikna fresti.**

**Abatacept: Gefið viku 0 og 2 og eftir það í æð á 4 vikna fresti.**

**Sjá skammta hér að neðan:**

60 kg	500 mg
≥ 60 kg til ≤ 100 kg	750 mg
> 100 kg	1000 mg

### Eftirfylgd sjúklinga og árangur meðferðar (2):

Sjúklingar sem hefja meðferð á rituximab, abacept eða tocilizumab koma til meðferðarlæknis fyrst eftir 3 mánuði og svo í endurmat eftir 6 mánaða meðferð og þá er gagnsemi meðferðinnar metin. Síðan mæta sjúklingar skv. 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 1árs fresti. Færðar eru upplýsingar í IceBio grunninn í samræmi við ofangreint.

### Skammtar fyrir Still's sjúkdóm:

Af anakinra er gefið 100mg á dag undir húð.

### Eftirfylgd fyrir Still's sjúkdóm:

Sjá eftirfylgni iktsýki sjúklinga, einnig er fylgst með hita og bólguparametrum í húð.

### 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. NICE clinical guidelines for rheumatoid arthritis. Sótt á <http://publications.nice.org.uk/rheumatoid-arthritis-cg79> 30. nóv 2012.
3. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent onset active rheumatoid arthritis. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, et al. Ann Rheum Dis 2010. 65-9.
4. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al, for the T2T Expert Committee. Ann Rheum Dis 2010, 631-7
5. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. Ann Rheum Dis 2010. 964-75
6. Riktlinjer för läkemedelsbehandling vid reumatoid artrit 2012. Svensk Reumatologisk Förening. Sótt á <http://www.svenskreumatologi.se/riktlinjer> 30.11.2012
11. Behandlingsvejledning for biologisk behandling af reumatoid artrit. Radet for anvendelse af dyr sygehusmedicin, Danmark. Sótt á <http://regioner.dk/Sundhed/Medicin/Radet+for+Anvendelse+af+Dyr+Sygehusmedicin+RADS/Behandlingsvejledninger.aspx> 05.11.2012.
8. Nasjonale faglige retningslinjer for bruk av TNF alfa hemmere og andre biologiske betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Revidert utgave februar 2010. Sosial og helsedirektoratet Norge. Sótt á <http://helsedirektoratet.no/publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-for-biologiske-betennelsesdempende-legemidler-innen-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi/Publikasjoner/nasjonal-faglig-retningslinje-revmatologi-gastroenterologi-og-dermatologi.pdf> 05.11 2012
9. UpToDate. Treatment of adult Still's disease. Sótt á vef LSH janúar 2013.

## Samantekt fyrir notkun líftækni lyfja við iktsýki

### Ábending

Virk iktsýki (rheumatoid arhritis) sem svarar ekki methotrexati eða öðrum DMARD lyfjum

### Undirbúningur fyrir meðferð

- Saga og skoðun
- Athuga frábendingar
- Berklasaga
- Rtg lungu
- Mantoux próf
- Hefðbundnar blóðprufur
- Íhuga lifrabólguþróf
- Bólusetja fyrir pneumokokkum og influensu
- Stilla aðra lyfjameðferð
- Fylla í IceBio
- Sækja um leyfi til lyfjanefndar
- Afrit af umsókn, leyfi og lyfseðill til dagdeildarinnar

### Árangur meðferðar og mat á virkni

- Árangur metinn eftir a.m.k. 6 mánuði
- Nota DAS 28CRP samkvæmt gagnagrunninum
- Stefna að lítt virkum sjúkdómi DAS<3.2
- Bæta lífsgæði, halda vinnufærni, minnka þreytu

### Aukaverkanir í iktsýki

- Skrá í gagnagrunninn

### Frábendingar

- Ofnæmi fyrir lyfinu
- Markverðir sjúkdómar (co-morbidities), virkar sýkingar, alvarleg hjartabilun (NYHA IV)
- Meðganga