



LANDSPÍTALI
HÁSKÓLASJÚKRAHÚS

Klínískar leiðbeiningar

um notkun TNF-alfa hemla
hjá sjúklingum með
þarmabólgusjúkdóma
(Inflammatory Bowel Diseases)

Klínískar leiðbeiningar um notkun TNF-alfa hemla hjá sjúklingum með þarmabólgu sjúkdóma (Inflammatory Bowel Diseases)

Inngangur

Fjöl margar rannsóknir hafa sýnt fram á virkni TNF-alfa hemla í Crohn's sjúkdómi og sáraristilbólgu (ulcerative colitis). Lyfin hafa ýmsar sjaldgæfar en alvarlegar aukaverkanir og eru auk þess mjög dýr og því brýnt að vanda vel til ákvarðanatöku um að hefja þessa meðferð og að henni sé fylgt vel eftir með tilliti til virkni og öryggis. Þetta hefur ýtt undir kröfur um gerð klínískra leiðbeininga um notkun og gæðaeftirlit með meðferðinni.

Við gerð leiðbeininganna var einkum höfð hliðsjón af klínískum leiðbeiningum European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) en einnig var stuðst við bandarískar ráðleggingar.

Skilmerki sem uppfylla þarf áður en meðferð með TNF-alfa hemli er hafin

Crohn's sjúkdómur

Sjúklingar með meðalslæman eða slæman sjúkdóm sem hafa ekki svarað sterameðferð, (40-60 mg/dag af prednisólóni um munn í viku), komast ekki af sterum eða þola þá ekki. Sjúklingar þar sem azatíoprín (2 mg/kg/dag í 3 mánuði)/merkaptópúrín (1-1.5 mg/kg/dag í 3 mánuði) eða metótrexat (15-25 mg vikulega um munn/í vöðva í 3 mánuði) hafa ekki dugað til að ná og viðhalda sjúkdómshléi eða ef sjúklingar þola ekki þessi lyf. Crohn's sjúkdómur með fistlum er einnig ábending fyrir anti TNF-alfa meðferð.

Nýjustu rannsóknir sýna að anti TNF-alfa meðferð er mjög virk í að viðhalda sjúkdómshléi eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum með Crohn's sjúkdóm en sú ábending hefur ekki enn verið viðurkennd, þó er rétt að íhuga meðferð með TNF-alfa hemli eftir skurðaðgerð hjá sjúklingum með svæsinn sjúkdóm.

Umsagnaraðilar fyrir útgáfu

a) Infliximabi skal beita í virkum sjúkdómi hjá inniliggjandi sjúklingum með svæsna ristilbólgu sem hafa ekki svarað sterameðferð í æð (metýlprednisólón 20 mg í æð x3 í 5-7 daga eða hýdrókortisóni 100 mg í æð x3 í 5-7 daga). Ekki liggja fyrir samanburðar rannsóknir á því hvort infliximab eða cyclosporín sé virkara við þessar aðstæður. Sáraristilbólga er ekki skráð ábending fyrir adalímumab en í undantekningartilvikum hjá sjúklingum sem ekki þola eða hafa ekki svarað infliximabi má íhuga gjöf þess.

b) Virkur sjúkdómur þrátt fyrir viðhaldsmeðferð með ónæmisbælandi lyfjum (azatíopríni eða 6-merkaptópúríni). Litlar upplýsingar liggja fyrir varðandi virkni metótrexats við sáraristilbólgu. Hugsanlegt er að reyna metótrexat 25 mg á viku hjá sjúklingum sem ekki þola azatíoprín/6-merkaptópúrín. Stefna skal að sjúkdómshléi án stera, einnig hjá sjúklingum sem ekki þola azatíoprín/6-merkaptópúrín.

Um er að ræða tvö mismunandi lyf:

- Infliximab (Remicade) er blandingss manna-músa IgG1 einstofna mótefni gegn TNF- alfa, sem er gefið í æð
- Adalímumab (Humira) er manna TNF-alfa hemill, sem er gefið undir húð

Ekki er sannað að annað þessara lyfja sé hinu fremra við meðferð á þarmabólgu sjúkdómum.

Undirbúningur

- Kynna ítarlega meðferðina fyrir sjúklingi – bæði munnlega og skriflega
- Útiloka frábendingar fyrir meðferðinni
Berklar eða aðrar virkar sýkingar
Meðal – alvarleg hjartabilun (NYHA flokkur III/IV)
Þekkt ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfjanna
- Meðganga og brjóstgjöf: Ekki er hægt að útiloka áhrif TNF-alfa hemla á ónæmissvörun nýburans og því ekki mælt með meðferðinni á meðgöngu. Ekki er vitað hvort lyfin skiljist út í brjóstamjólk
- 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 lungnalæknum með sérþekkingu á berklasmiti
- Sækja um leyfi til Deildar lyfjamála
- Fylla þarf inn grunnupplýsingar og upplýsingar um sjúkdómsvirkni á þar til gert eyðublað
- Yfirfara bólusetningar
- Ætlast er til þess að sjúklingar á meðferð með TNF-alfa hemli séu bólusettir gegn árstíðabundinni influensu og reglulega (á 5 ára fresti) gegn pneumókokkum

Lyfjaval

Crohn's sjúkdómur: Infliximab og adalímumab teljast jafngild í meðferð Crohn's sjúkdóms. Hvort lyfið er valið ræðst fyrst og fremst af kostnaði við meðferðina og vísast til verðútreikninga á heimasíðu LSH (<http://innri.lsh.is/lisalib/getfile.aspx?itemid=24598>), breytileiki í skömmtum infliximabs getur haft afgerandi áhrif á verðsamanburð.

Sáraristilbólga: Einungis hefur verið sýnt fram á virkni infliximabs.

Skömmtnun

Infliximab: 5 mg/kg gefið í æð í viku 0, 2, 6 og síðan á 8 vikna fresti sem viðhaldsmeðferð. Ef meðferðarárangur er ófullnægjandi má stytta bil milli gjafa þó ekki í minna en 4 vikur, eða hækka skammtinn í 10 mg/kg að hámarki.

Adalímumab: 160 mg upphafsskammtur undir húð, síðan 80 mg 2 vikum síðar og 40 mg aðra hverja viku eftir það. Ef meðferðarárangur er ófullnægjandi er hægt að gefa adalímumab 40 mg einu sinni í viku. Ef hækkun skammta (influximabis, adalímumabs) gefur góða svörun má reyna eftir ákveðinn tíma, u.þ.b. 3 mánuði að lækka skammta að nýju.

Árangursmat

Það er vissum vandkvæðum bundið að meta meðferðarárangur og alvarleika þessara sjúkdóma með tölulegum kvörðum. Er það að hluta til vegna mikils breytileika í svipgerð sjúkdómanna og óljósra tengsla milli greinanlegrar bólgu og einkenna.

Mælt er með að nota Harvey Bradshaw index fyrir Crohn's sjúkdóm og Mayo kvarða til að fylgjast með virkni sáraristilbólgu.

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

Líðverkir

Uveitis

Rósahnútar

Munnangur

Pyoderma gangrenosum

Endaparms fissura

Nýr fistill

Ígerð

(1 stig fyrir hvert)

Skilgreiningar:

Sjúklingar með skor á HBI ≥ 8 hafa svæsin sjúkdóm

Svörun er skilgreind sem lækkun á HBI um ≥ 3 stig

Sjúkdómshlé ≤ 3 stig

Heimild: Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, et al. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. Clin Gastroenterol Hepatol.

Mayo skor, Disease Activity Index (DAI) fyrir sáraristilbólgu kvarði frá 0-12**Niðurgangur**

- 0 Eðlilegt
- 1 1-2/dag umfram eðlilegt
- 2 3-4/dag umfram eðlilegt
- 3 >4/dag umfram eðlilegt

Blóð í hægðum

- 0 Ekkert
- 1 Sjáanlegt blóð í < helmingi tilvika
- 2 Sjáanlegt blóð í \geq helmingi tilvika
- 3 Hreint blóð

Útlit slímhúðar við speglun

- 0 Eðlileg eða óvirkur sjúkdómur
- 1 Vægur sjúkdómur (roði, minnkuð æðateikning, auðertanlegur (friability))
- 2 Meðalslæmur sjúkdómur (áberandi roði, engin æðateikning, auðertanlegur, fleiður)
- 3 Svæsinn sjúkdómur (blæðing frá slímhúð, sár)

Mat læknis á virkni sjúkdóms

- 0 Engin
- 1 Væg
- 2 Meðal
- 3 Mikil

Í rannsóknnum á sjúklingum á meðferð með infliximabi var sjúkdómshlé skilgreint sem skor 2 eða lægra en ekkert einstakt skor hærra en 1.

Svörun er skilgreind sem lækkun um 3 stig eða meira, eða 30% lækkun eða meira en þá ekki hærra en 1 í blóði í hægðum.

Mælt er með árangursmati eftir 8 vikur og aftur eftir 26 vikur, ef engin breyting verður til batnaðar samkvæmt mati læknis og ofanefndum kvarða er ekki talið rétt að halda meðferð áfram. Hafa ber í huga að sjúklingar með sáraristilbólgu eru oft seinni til að svara meðferð en sjúklingar með Crohn's sjúkdóm.

Ákvörðun um að hefja meðferð er tekin á sameiginlegum fundi meltingarlækna nema um bráðatilvik sé að ræða, en senda þarf umsókn til Deildar lyfjamála. Ef umsókn er samþykkt er gefin heimild til reynslumeðferðar í 3 mánuði en þá er árangur hennar metinn og síðan aftur eftir 6 mánuði og einu ári síðar er tekin afstaða til hvort æskilegt sé að halda meðferð áfram eða hvort mögulegt sé að stöðva hana.

Gagnagrunnur (excel skjal) um IBD sjúklinga á anti TNF-alfa meðferð verður útbúinn með upplýsingum um ábendingar, lyf, skammta, virkniskor, CRP gildi, hvenær meðferð hófst og áætlun um fyrirhugað endurmat.

Þessar leiðbeiningar voru gefnar út, desember 2009 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum og fyrr ef þörf krefur.

Ábyrgðarmenn

Sigurður Einarsson, Einar S. Björnsson, Einar Oddsson, Kjartan Örvar, Sigurður Ólafsson

Heimildir

1. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J* 2010;4:28-62.
2. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis* 2008;2:24-62.
3. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of Inflammatory Bowel Disease in adults. *Gut* 2004;53 (Suppl V): v1-v16.
4. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980;315:514.
5. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw index. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:304-310.
6. Lewis JD, Chuay S, Nessel L, et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1660-6.
7. Lichtenstein G, Abreu M, Cohen R, Tremaine W. American Gastroenterological Association Institute Technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006;130:940-87.
8. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
9. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512-30.
10. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
11. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, et al. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;4:357-63

