

## 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 sjúkdóms-hemjandi (DMARD) lyfjum aðallega methotrexati dugar ekki til þess að hemja liðsjúkdóminn. Prófa má 1-2 mismunandi TNF-alfa hemjandi lyf en gagnist þau ekki koma til greina lyf sem virka á aðra þætti ónæmiskerfisins, svo sem rituximab, tocilizumab, abatacept, eða Jak-hemla svo sem tofacitinib og baricitinib.

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

**Tofacitinib** (Xeljanz) sértækur hemill á ensím úr hópi Janus kinasa, JAK1, JAK2, JAK3 hemill, gefið um munn.

**Baricitinib** (Olumiant) sértækur hemill á ensím úr hópi Janus kinasa, JAK1 og JAK2, gefið um munn.

## Ábendingar

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

- 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).
- Svipgerð sjúkdóms, t.d. jákvæður gigtarþáttur og/eða CCP sem benda til sjúkdóms með verri horfur
- Röntgenbreytingar svo sem úrátur
- Almenn einkenni t.d. þreyta
- 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).

## Skammtar TNF-alfa hemla

Skv. sérlyfjaskrá:

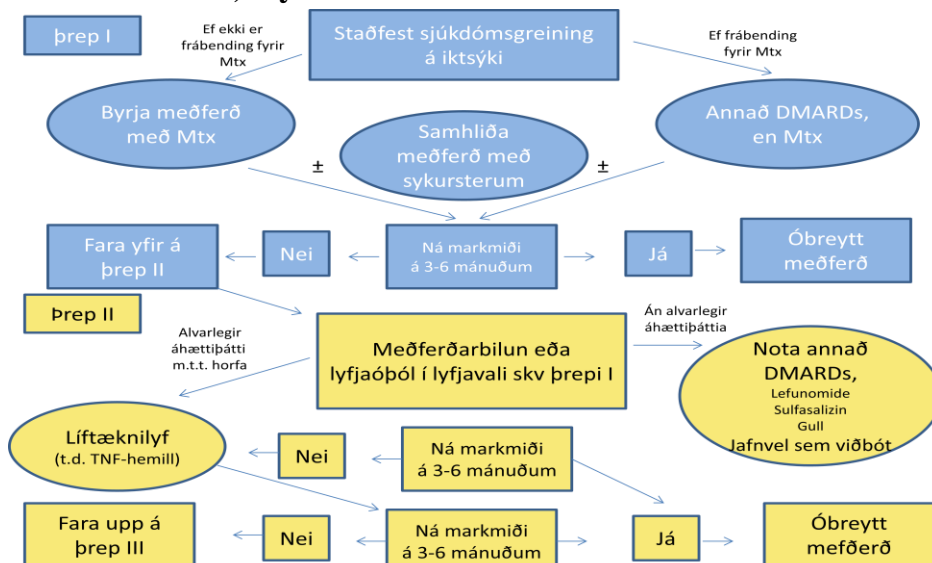
**Infliximab:** 3mg/kg viku 0, 2, 6 og svo á 8 vikna fresti í æð (má auka skammt í allt að 7,5mg/kg)

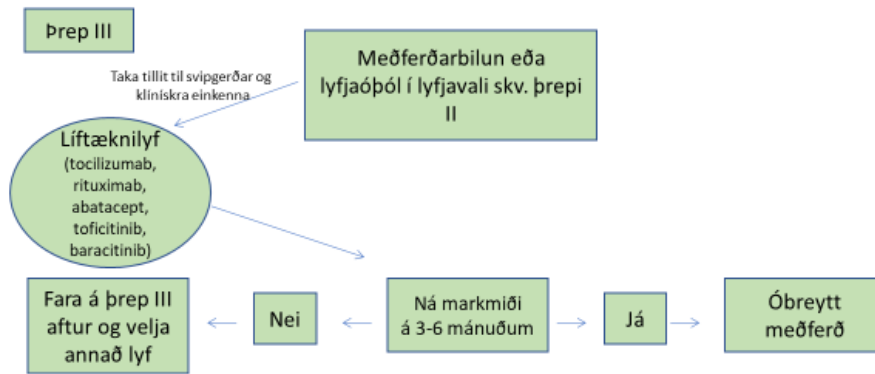
**Etanercept:** 50mg undir húð einu sinni í viku

**Golimumab:** 50mg undir húð á 4 vikna fresti og ef sjúklingur er yfir 100 kg, 100mg undir húð á 4 vikna fresti

**Adalimumab:** 40 mg undir húð á 2 vikna fresti.

## Meðferðarferill, mynd 1





## 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.

Skv. SPC í sérlyfjaskrá fyrir hvert lyf.

## Undirbúningur meðferðar

- 1) Kynna meðferðina fyrir sjúklingi
- 2) Undirbúningur
  - a) Tekin berklasaga
  - b) Mantoux próf
  - c) Röntgen mynd af lungum
  - d) Stilla aðra lyfjameðferð, en flestir sjúklingar halda áfram á DMARD, einkum methotrexati samhliða líftæknilyfínu
  - e) Fylla inn í Icebio
  - f) Bólusetningar fyrir pneumokokkum (á 5 ára fresti) og influensu (árlega)
  - g) Íhuga hvort þörf er á mælingu lifrabólgu B og C mótefna.
- 3) Sækja um leyfi til lyfjanefndar LSH
- 4) Bóka sjúkling í fræðslu (gildir fyrir öll lyfin) á göngudeild LSH og sækja um pláss á dagdeild B7 til lyfjagjafar fyrir infliximab, abatacept, rituximab eða sprautukennslu hjá hjúkrunarfræðingi á dagdeild gígtar fyrir etanercept, adalimumab, golimumab og tocilizumab.

## Eftirfylgd sjúklinga og árangur meðferðar (1)

Vorið 2008 hófst notkun gagnagrunns (Icebio 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 1 árs fresti. Framhaldsleyfi eru gefin í 1 ár í senn. Færðar eru upplýsingar í Icebio 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. Einnig kemur til greina að meta sjúkdómsvirkni með SDAI/CDAI þegar það á betur við.

### **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 líftækilyf eða abatacept, rituximab, tocilizumab, tofacitinib og baricitinib ( 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 erfiðrar virkrar iktsýki sem ekki hafa svarað nægjanlega fyrri meðferð með DMARD, sérstaklega methotrexati 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 methotrexat 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 methotrexats við meðal til erfiðrar og virkrar iktsýki. Einnig sýna nýlegar rannsóknir góðan árangur við notkun lyfsins án methotrexats. Þar sem lyfið hamlar IL-6 hefur það áhrif til lækkunar á CRP og bólguparametrum í blóði.

**Tofacitinib** (Jak-hemill): Hömlun tofacitinibs á JAK1 og JAK3 veiklar boðmiðlun með interleukinum (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) og interferonum af gerð I og gerð II, sem leiðir til breytinga á ónæmis- og bólguviðbrögðum.

**Baricitinib** (Jak-hemill): Baricitinib er sértækur og afturkræfur hemill fyrir Janus-kínasa (JAK)1 og JAK2. Í einangruðum ensímmælingum hamlaði baricitinib virkni JAK1, JAK2, týrósínkínasa 2 og JAK3.

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

### **Skammtar fyrir rituximab, tofacitinib, tocilizumab, baricitinib og abatacept**

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

Forlyfjagjöf skv. reglum, sjá sérlyfjaskrá.

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

**Tofacitinib:** 5mg töflur tvisvar á dag.

**Baricitinib:** Ráðlagður skammtur er 4 mg einu sinni á dag. Gefa ætti 2 mg einu sinni á dag þegar sjúklingur er 75 ára eða eldri og sami skammtur gæti einnig hentað sjúklingum með sögu um langvinnar eða endurteknar sýkingar. Einnig má íhuga skammtinn 2 mg einu sinni á dag hafi náðst samfelld stjórn á virkni sjúkdómsins með skammtinum 4 mg einu sinni á dag og það hentar fyrir sjúklinginn að skammturinn sé lækkaður.

**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, abatacept, tocilizumab eða tofacitinib/baricitinib 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 einu sinni á ári. Færðar eru upplýsingar í Icebio-grunninn í samræmi við ofangreint.

### Skammtar fyrir Still's sjúkdóm

Af anakinra er gefið 100 mg á dag undir húð.

### Eftirfylgd fyrir Still's sjúkdóm

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

### Höfundur og ábyrgð

Gerður Gröndal, gigtlæknir

Leiðbeiningarnar voru samdar í mars 2013, uppfærðar í apríl 2020 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að þremur árum liðnum en fyrr ef ástæða þykir til.

### Heimildir:

1. Sérlyfjaskrá www. <https://www.serlyfjaskra.is/>
2. Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2017;0:1–18. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210715
3. Sænskar leiðbeiningar gigtarlækna um meðhöndlun á RA, 2020. <https://svenskreumatologi.se/wp-content/uploads/2020/03/riktlinjer-for-lakemedelsbehandling-vid-reumatoid-artrit.pdf>