

Riktlinjer för användandet av biologiska läkemedel för främst psoriasispatienter i Region Skåne

Dessa riktlinjer, gjorda på uppdrag av Läkemedelsrådet i Skåne, ska vara vägledande för användandet av biologiska läkemedel, främst TNF-alfa-antagonister i Skåne.

Denna sammanfattning är baserad på British Association of Dermatologists(BAD) guidelines från 2005, granskad och uppdaterad mars 2009 (1,2), NICE guidelines från 2006 respektive 2008 (3-6), SBU rapport 2006-11-22 (7) samt Läkemedelsverkets rekommendationer 2006 (8).

SAMMANFATTNING

Fyra immunmodulerande läkemedel har av Europeiska kommissionen godkänts för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår plackpsoriasis där annan systemisk behandling varit otillräcklig eller ej kan ges av annan anledning.

SBU:s bedömning gällande infliximab och etanercept var att läkemedlen vid kortare uppföljningstid visat gynnsam effekt på hudförändringar och livskvalitet hos patienter med måttlig till svår plackpsoriasis (Evidensstyrka 1). Långtidseffekterna är otillräckligt kända både då det gäller effekt och komplikationer även om medellånga uppföljningstider nu finns inom reumatologin. Detta gäller även adalimumab som är godkänt i Sverige sedan december 2007 för behandling av måttlig till svår plackpsoriasis hos vuxna över 18 år. Tre stora studier har visat att adalimumab är effektivt vid plackpsoriasis (21,22,23).

Ustekinumab godkändes för subvention 17 juni 2009 av TLV på indikation psoriasis. Flera studier har visat att ustekinumab är effektivt (24,25,26) och har en ihållande effekt i 1,5 år vid kontinuerlig behandling. Enligt BAD guidelines (2) rekommenderas ustekinumab till patienter med svår psoriasis, där annan biologisk behandling inte har fungerat eller är kontraindicerad (Evidensstyrka 1+).

Behandlingskostnaden är hög eller mycket hög på given behandlingsindikation. De patienter som kommer ifråga för behandling är: vuxna psoriatiker med måttlig till svår sjukdom där annan systemisk behandling varit otillräcklig eller ej kan ges av annan anledning.

För att erhålla enhetliga behandlingsprinciper och god kostnadskontroll är det rimligt att all biologisk behandling skall initieras på universitetsklinikerna eller på hudklinikerna i Kristianstad, Helsingborg eller Ängelholm

Alla patienter som blir föremål för systemisk psoriasisbehandling ska registreras i PSO-Reg det nationella kvalitetsregistret för uppföljning av systemisk psoriasisbehandling.

Bakgrund

Fyra immunmodulerande läkemedel - infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) samt ustekinumab (Stelara) har av Europeiska kommissionen godkänts för behandling av vuxna patienter med måttlig till svår plackpsoriasis där annan systemisk

behandling varit otillräcklig eller ej kan ges av annan anledning. Den siffra som anges i SBU rapporten är att ca 1000 patienter med psoriasis i Sverige skulle vara aktuella för denna behandling (7).

Psoriasis

Psoriasis är en inflammatorisk hudsjukdom som är vanlig, uppskattningsvis 250 000 personer i Sverige har någon av sjukdomens fem former. Plackpsoriasis är den mest frekventa och svarar för ca 80 % av fallen (7).

De flesta patienter med psoriasis behandlas enbart med lokalbehandling. Om denna behandling inte är tillräcklig ges inte sällan ljusbehandling i form av t.ex. UVB-ljus (8).

För patienter med medelsvår till svår plackpsoriasis blir ofta olika systemiska behandlingsformer aktuella, på samma sätt gäller detta även andra svåra former av psoriasis, t.ex. pustulös psoriasis, psoriasisartrit etc. (8-13).

Prognosen vid psoriasis är i det enskilda fallet svår att uttala sig om. Generellt gäller att plackpsoriasis har något sämre prognos avseende antalet recidiv och remissionsperiodernas längd, än den guttata formen. Tidig debut och familjeförekomst av sjukdomen leder vanligen till en mer uttalad sjukdom. Enstaka studier visar att sjukdomen i en del fall kan gå i remission (8,14,15).

Även om patienter kan ha långa remissionsperioder är dock det mest typiska att sjukdomen tenderar att recidivera. Två engelska studier har visat att endast 3 av 260 patienter respektive 3 av 95 patienter var recidivfria i mer än 5 år (16,17), de flesta var inte i remission mer än 6 månader (16).

Vid svår plackpsoriasis ses klart negativ påverkan på livskvalitén (8,18,19). Utbredningen av sjukdomen, mätt med PASI (Psoriasis Area and Severity Index) samt livskvaliteten, mätt med DLQI, är de två parametrar som oftast följs då man mäter effekten av terapin.

Det finns sedan tidigare ett flertal systemiska behandlingsalternativ för denna grupp patienter såsom metotrexat, ciklosporin, retinoider och PUVA. I praktiken avgörs valet av behandling av en sammanvägning av hur mycket sjukdomen besvärar patienten samt vilka risker de olika behandlingarna medför.

De sedan lång tid etablerade behandlingsmetoderna har potentiellt stora biverkningar vilket begränsar den tid de kan användas för en enskild patient (8,20). För metotrexat, det mest använda preparatet, finns risk för leverpåverkan, benmärgssuppression och pneumonit, det är därtill teratogent. För ciklosporin gäller att preparatet är nefrotoxiskt, patienten kan utveckla hypertoni och det finns vid tidigare ljusbehandling klart ökad risk för hudmalignitet. För retinoider ses leverpåverkan, hypertriglyceridemi etc(8).

SBU:s bedömning 2006, gällande infliximab och etanercept (adalimumab och ustekinumab hade 2006 ej indikationen plackpsoriasis) var att läkemedlen vid kortare uppföljningstid visat gynnsam effekt på hudförändringar och livskvalitet hos patienter med måttlig till svår plackpsoriasis (Evidensstyrka 1). Långtidseffekterna är otillräckligt kända både då det gäller effekt och komplikationer. Behandlingskostnaden är hög eller mycket hög på given behandlingsindikation och användning utanför indikationen skulle medföra extremt höga kostnader (7).

Det bör tilläggas att det finns andra svåra hudsjukdomar där preparaten provats då andra systembehandlingar fallerat och där effekten varit god. Dessa grupper av patienter är dock så små att det ofta är svårt att utföra större kliniska studier för att evaluera resultatet, exempel är

pyoderma gangrenosum, pemfigus vulgaris, hidradenitis suppurativa och lichen ruber. Behandlingsresultaten grundar sig ofta på enstaka fallrapporter. Med tanke på framtida möjlighet att sammanställa material för ökad kunskap och på grund av den höga kostnaden bör initiering av behandling med preparaten utanför behandlingsindikationen utföras primärt på universitetssjukhus.

Riktlinjer för behandling

De patienter som kommer ifråga för behandling är: vuxna psoriatiker med måttlig till svår sjukdom där annan systemisk behandling varit otillräcklig eller ej kan ges av annan anledning. Riktlinjer avseende svårighetsgrad är: PASI >10 (där PASI 0 är utläkt PASI 72 max) och/eller DLQI >10 (DLQI utgår från 0 (bästa värde) och 30 (sämsta) möjliga livskvalitet).

I såväl Lund som Malmö finns särskilda psoriasisteam med specialistmottagning som har till uppgift att handlägga merparten av klinikernas psoriatiker. Övervägs biologiska läkemedel bedöms patienten vid regionens hudkliniker vanligtvis vid en klinikrond, där samtliga klinikens läkare deltar. Utifrån klinisk bild, co-morbiditet, förväntad compliance och patientens livssituation mm tar hela kollegiet slutlig ställning till ifall indikation finns för biologiska läkemedel, vilket preparat som är mest lämpligt i det enskilda fallet eller ifall annan behandling ska rekommenderas istället.

När patienterna bedöms komma ifråga för biologisk läkemedelsbehandling ska de genomgå den utredning och monitorering som rekommenderas enligt NICE guidelines och Läkemedelsverket. Patienten registreras också i PsoReg, det nationella kvalitetsregistret för uppföljning av systemisk behandling.

Det är av vikt att patienten instrueras praktiskt om injektionsmetod samt får repetera den information patienten tidigare erhållit av ansvarig läkare. Detta organiseras lämpligen genom specialutbildade sjuksköterskor. De ser också till att provtagning sker enligt psoriasismottagningens rutiner och att ett uppföljande läkarbesök bokas. Dessutom följer de upp patienten och ser till att provsvar kommer in i tid, vid behov skickas påminnelser.

För att erhålla enhetliga behandlingsprinciper och god kostnadskontroll är det rimligt att all biologisk behandling skall initieras på universitetsklinikerna eller på hudklinikerna i Kristianstad, Helsingborg eller Ängelholm.

I dagsläget förefaller regionens hudkliniker att ha det antal patienter på biologiska läkemedel som är förväntat, om antagandet i SBU rapporten att 1000 patienter i Sverige skulle vara aktuella för biologiska läkemedel är korrekt (30 patienter/280000 invånare). Vi finner det rimligt att 10-20 patienter kommer att sättas på preparaten/år/klinik de närmaste åren samtidigt kan ett mindre antal patienter förväntas upphöra med sin behandling.

Referenser:

1. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005; D01 10.1111/j.1365-2133.2005.06893.x
2. Smith CH, Anstey AV, Barker JNWN et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biological interventions for psoriasis 2009. British Journal of Dermatology 2009; 161: 987-1019.
3. NICE guidelines etanercept, <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA103/NiceGuidance/doc/English>
4. NICE guidelines infliximab, <http://www.nice.org.uk/Guidance/TA134/Guidance/doc/English>
5. NICE guidelines adalimumab, <http://guidance.nice.org.uk/TA146/Guidance/pdf/English>
6. NICE guidelines ustekinumab, <http://guidance.nice.org.uk/TA180>
7. SBU Alert rapport nr 2006-07. ISSN 1652-7151
8. Läkemedelsverkets rekommendationer 2006, årgång 17, no 2006.
9. Boffa MJ, Chamlers RJ. Metotrexate for psoriasis. Clin Exp Dermatol 1996;21:399-408.
10. Boffa MJ. Metotrexate for psoriasis:current European practice. A postal survey. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:196-202.

11. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA et al. Cyclosporin improves psoriasis in a double blind study. JAMA 1986;256:3110-6.
12. Honingsmann H, Wolff K. Isotretinoin-PUVA for psoriasis. Lancet 1983;1:236.
13. Lebwohl M, Menter A, Koo J et al. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 2004;50:416-30.
14. Lomholt G. A census study on the prevalence , spontaneous course and genetics. Copenhagen GEC Gad. 1963.
15. Farber EM, Nall LM. The natural history of psoriasis in 5600 patients. Dermatologica 1974;148:1-18.
16. Church R. The prospect of psoriasis. Br J Dermatol 1958;70:139-45.
17. MacLennan A, helier FF. The treatment time in psoriasis. Br J Dermatol 1961;73:439-44.
18. Finlay AY, Coles EC. The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. Br J Dermatol 1995;132:236-244.
19. Uttjek M, Dufåker M, Nygren L et al. Determination of quality of life in a psoriasis population in Northern Sweden. Acta Derm Venereol 2005; 85:503-8.
20. Woolacott N, Hawkins N, Mason A et al. Efalizumab and etanercept for the treatment of psoriasis. CRD technology assessment group University of York on behalf of NICE 2005;1-356.
21. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. Academy of Dermatology 2006; 55: 598-606.
22. Menter A, Tying SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized controlled phase III trial. Journal of American Academy of Dermatology 2008; 58: 106-15.
23. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexat vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol 2008; 158: 556-66.
24. Krueger GG, Langley RG Leonardi C et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. New England Journal of medicine 2007; 356: 580-92.
25. Leonardi CL, Kimball AB, Papp K et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). Lancet 2008; 371:1665-74.
26. Papp K, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized , double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008; 371: 1675-84.

Terapigrupp Hud