

Notkun líftæknilyfja gegn langvinnri nef- og skútabólgu með sepum (Chronic Rhinosinusitis with Polyposis (CRSwP))

Inngangur

Langvarandi nef- og skútabólga er þrálátt bólguástand í slímhúðarþekju nefhols og afhola þess og hrjáir 5-10% Vesturlandabúa¹. Um fimmtungur þeirra eru með nefsepa (CRSwP). Í langflestum einstaklingum með nefsepasjúkdóm er bólguvarið af ónæmisgerð 2 (T2 bólguvar). Það einkennist af framleiðslu IL-4, IL-5, IL-13 og IgE og mikilli íferð rauðkyrninga (eosinophils) í slímhúðir efri öndunarvegs. Það er sams konar bólguvar og sést í neðri öndunarvegi astmasjúklinga og hefur einnig mikil líkindi með bólguvari ofnæmiskvefs (atopic rhinitis). Um 30% CRSwP sjúklinga eru með astma og eru þeir yfirleitt með erfiðari slímhúðarsjúkdóm en þeir sem ekki eru með astma. Fleiri svipgerðir nefsepasjúkdóms eru þekktar svo sem CRSwP með astma og aspirín óþoli (Semters' triad) og eru það oftast þeir sjúklingar sem eiga erfiðast með að ná góðri stjórnun einkenna með hefðbundinni meðferð.

Einkenni sjúkdómsins

Einkenni CRSwP eru nefstífla, slímmyndun í efri loftvegi, upphafið lyktar- og bragðskyn, þrýstingur í höfði, svefntruflanir og þróttleysi. Margir þessara sjúklinga búa við verulega skert lífsgæði og þurfa oft að undirgangast bæði endurteknar nefaðgerðir og sykursterakúra.

Hefðbundin meðferð

Hefðbundin meðferð er fólgin í stöðugri staðbundinni saltvatns- og steraskolonum í nefhol, altækum sterakúrum og oft endurteknunum aðgerðum á afholum nefs. Tilgangur aðgerða er að minnka eða fjarlægja sepa og opna afholur nefsins til þess að staðbundna meðferðin gagnist betur. Við bakteríusýkingar geta sýklalyfjakúrar komið að gagni. Mikilvægt er að meðhöndla aðra öndunarfærasjúkdóma ef þeir eru til staðar svo sem astma og ofnæmiskvef.

Meðferð með líftæknilyfjum

Á síðari árum hefur tekist að þróa líftæknilyf sem draga verulega úr einkennum sjúkdómsins og bæta lífsgæði og starfsgetu þeirra sem haldnir eru sjúkdómnum. Lyfin draga verulega úr steranotkun og skaðlegum áhrifum þeirra og fækka aðgerðum². Hins vegar eru þau mjög dýr. Þessum leiðbeiningum er ætlað að auðvelda val á þeim sjúklingum sem verst eru haldnir og hefðu því mest gagn af lyfjameðferðinni.

Lyf sem um ræðir

- **Omalizumab (Xolair)** er raðbrigða (recombinant) einstofna mannaaðlagað mótefni sem binst IgE og kemur í veg fyrir bindingu þess við viðtaka á ónæmisfrumum (IgE

hemill). Það dregur þannig úr ræsingu T2 bólgusvars. Lyfið kom á markað 2003 og var í upphafi eingöngu með ábendinguna erfiður ofnæmisasthmi. Ábendingin CRSwP með eða án astma var samþykkt bæði í Bandaríkjunum og Evrópu árið 2020.

- **Dupilumab (Dupixent)** er raðbrigða (recombinant) einstofna mannaaðlagað mótEfni gegn interleukin-4 (IL-4) viðtaka alfa sem hamlar IL-4/IL-13 merkjagjöf og dregur þannig kröftulega úr T2 bólgusvari. Lyfið kom fyrst á markað 2017 með ábendinguna astmi. Ábendingin CRSwP með eða án astma var samþykkt bæði í Bandaríkjunum og Evrópu árið 2019.
- **Mepolizumab (Nucala)** er raðbrigða (recombinant) einstofna mannaaðlagað mótEfni sem binst og hindrar virkni interleukin-5 (IL-5) og hamlar þannig vexti, sérhæfingu, nýliðun og virkjun rauðkyrninga (eosinophils). Rauðkyrningar er sú frumugerð sem einkennir T2 bólgusvar flestra einstaklinga sem þjást af CRSwP og sjást yfirleit í miklu magni í slímhúðarsýnum úr nefi þessarra einstaklinga. Ábendingin CRSwP með eða án astma var samþykkt bæði í Bandaríkjunum og Evrópu árið 2021.

Ábendingar

Viðbótarmeðferð hjá fullorðnum (18 ára og eldri) þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun á nefeinkennum sjúkdómsins með hefðbundinni meðferð. Skilyrði fyrir umsókn er að sjúklingur sé með staðfesta langvarandi sepa í báðum nefholum, sýni góða meðferðarhaldni með staðbundinni sterameðferð og saltvatnsskolunum og hafi undirgengist viðeigandi FESS aðgerð a.m.k. einu sinni. Því til viðbótar þarf að uppfylla a.m.k. 3 af eftirfarandi 5 skilmerkjum³:

Skilmerki	Viðmið
Merki um T2 bólgu í loftvegi	Eosinophilar í vef ≥ 10 /hpf EÐA eosinophilar í blóði ≥ 250 EÐA heildar IgE ≥ 100 a.e./ml
Þörf á endurteknum sterakúrum eða sterar um munn algjör fráabending	≥ 2 kúrar/ár EÐA langtíma (> 3 mánuðir) lágskammta sterameðferð
Mikil lífsgæðaskerðing vegna sepa sjúkdóms í nefi	SNOT-22 spurningalisti ≥ 40
Mikil lyktarskynsskerðing	Anosmia á viðurkenndu lyktarskynprófi
Meðfylgjandi astmi	Viðvarandi notkun á innöndunarsterum

Omalizumab (Xolair), Dupilumab (Dupixent) og Mepolizumab (Nucala) hafa svipaða virkni gegn einkennum nefsepa og ábendingar eru þær sömu. Ekki hafa verið gerðar beinar samanburðarrannsóknir á virkni þeirra gegn nefsepum en óbeinn samanburður á mismunandi rannsóknum á virkni lyfjanna benda til meiri virkni Dupilumab (Dupixent), sérstaklega á lyktarskynstruflun⁴. Klínísk reynsla hefur einnig sýnt að einstaklingar sýna misgóða svörum eftir því hvaða lyf er notað og réttlætir því að skipt sé um lyf ef viðkomandi svarar ekki fyrsta lyfi nægilega vel.

Skammtar og lyfjagjöf

- **Omalizumab (Xolair):** Skammtastærð (75-600 mg gefið undir húð) og tíðni lyfjagjafa (á tveggja eða fjögurra vikna fresti) ræðst af líkamsþyngd og blóðgildi IgE (a.e./ml) áður en meðferð hefst. Það vísast í sérlyfjaskrá varðandi töflur yfir skammtastærðir. Algengasta skammtastærð er 300 mg gefið á fjögurra vikna fresti.
- **Dupilumab (Dupixent):** Skammtastærð er 300 mg gefið undir húð á tveggja vikna fresti. Fasa 3 dupilumab lyfjarannsóknin sýndi að eftir 6 mánaða meðferð á tveggja vikna fresti er hægt að gefa lyfið á fjögurra vikna fresti með sambærilegum árangri og þegar lyfið er gefið á tveggja vikna fresti⁵.
- **Mepolizumab (Nucala):** Skammtastærð er 100 mg gefið undir húð á fjögurra vikna fresti.

Frábendingar

Fyrri ofnæmislost við gjöf lyfjanna.

Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur

- Auknar líkur eru á ofnæmislosti við notkun allra þriggja lyfjanna ef til staðar er fyrri saga um ofnæmislost.
- Hætta er á rauðkyrningagers heilkenni (hypereosinophilic syndrome) eða versnun á undirliggjandi Churg Strauss heilkenni (allergic eosinophilic granulomatous vasculitis) ef dregið er hratt úr sterameðferð samfara því að hafin sé meðferð með omalizumab, dupilumab og mepolizumab. Því ber að vera á verði gagnvart einkennum þessara sjúkdóma (versnun á lungnastarfsemi, útbrot vegna æðabólgu, hjartakvillar, taugakvillar).
- Sjúklinga með sýkingar af völdum sníkjuorma skal meðhöndla áður en meðferð er hafin. Ef sjúklingar sýkjast meðan á meðferð stendur og svara ekki meðferð við sníkjuormasýkingu, skal íhuga að hætta meðferð tímabundið.
- Ekki skal gefa lifandi eða lifandi veikluð bóluefni samtímis dupilumab þar sem ekki hefur verið sýnt fram á klínískt öryggi eða verkun.
- Vegna takmarkaðrar reynslu skal gæta varúðar hjá einstaklingum sem tilheyra eftirfarandi sjúkdómahópum: Skert lifrar- eða nýrnastarfsemi, sjálfsónæmissjúkdómar, ónæmisflétu miðlaðir sjúkdómar og sníkjudýrasýkingar.

Árangur

Fasa 3 klínískar lyfjarannsóknir hafa sýnt fram á verkun og öryggi allra þriggja lyfjanna hjá sjúklingum með langvinna nef- og skútabólgu með sepum^{5,6,7}. Í samanburði við lyfleysuhópa hafa öll þrjú lyfin eftirfarandi áhrif : Nefsepar minnka, einkenni sjúkdómsins minnka, lífsgæði aukast, altæk steranotkun minnkar og færri aðgerða er þörf. Gagnsemi lyfjanna á nefeinkenni er óháð því hvort sjúklingar þjást af astma eða ekki.

Aukaverkanir

- **Omalizumab:** Algengar aukaverkanir (1-10%) eru höfuðverkur og sársauki/roði/kláði/þroti á stungustað. Bráðaofnæmi er mjög sjaldgæf aukaverkun (< 0,1%) en er algengari hjá þeim sem hafa fengið bráðaofnæmi áður.
- **Dupilumab:** Algengar aukaverkanir (1-10%) eru tárubólga (conjunctivitis) og herpessýking í munni. Þær aukaverkanir koma fyrst og fremst hjá þeim sem taka lyfið vegna bráðaofnæmishúðbólgu (atopic dermatitis). Bráðaofnæmi er mjög sjaldgæf aukaverkun (< 0,1%) en er algengari hjá þeim sem hafa fengið bráðaofnæmi áður.
- **Nucala:** Mjög algeng aukaverkun (>10%) er höfuðverkur. Algengar aukaverkanir (1-10%) eru hálsærindi, liðverkir, kviðverkir, bakverkir og þreyta. Bráðaofnæmi er mjög sjaldgæf aukaverkun (< 0,1%) en er algengari hjá þeim sem hafa fengið bráðaofnæmi áður.

Varðandi aðrar sjaldgæfar (0,1-1%) og mjög sjaldgæfar (<0,1%) aukaverkanir lyfjanna er vísað í sérlyfjaskrá.

Umsóknarferli

Sótt er um heimild til að nota lyfið til lyfjanefndar Landspítala. Í umsókninni skal koma fram aldur sjúklings, sjúkdómsstaða ásamt upplýsingum um fyrri meðferðir. Uppfylli sjúklingur skilyrði fyrir gjöf lyfsins er heimild veitt til 6 mánaða (6 eða 12 lyfjagjafir) í fyrsta skipti.

Ávallt skal leitast við að nota ódýrasta lyfið. Hafa þarf í huga að kostnaður við Dupixent er mestur fyrstu 6 mánuði en eftir það er það ódýrasta lyfið ef lyfið er gefið á fjögurra vikna fresti í stað tveggja.

Eftirfylgni, endurmat og meðferðarlengd

Eftir 4-6 mánaða meðferð skal fara fram mat á árangri meðferðar. Við matið þarf að taka afstöðu til eftirfarandi þátta³:

- Hafa nefsepar minnkað ?
- Hefur notkun altækra stera minnkað?
- Hefur meðferðin í för með sér aukin lífsgæði tengd minni einkennum sjúkdómsins (SNOT-22 stig)?
- Hefur lyktarskyn batnað?
- Hefur meðferðin minnkað áhrif fylgisjúkdóma (astma)?

Ef óskað er eftir áframhaldandi meðferð þarf að sækja um heimild að nýju þar sem árangur meðferðarinnar liggur fyrir og er leyfi þá veitt 1 ár í senn. Hætta skal meðferð ef ekki hefur náðst árangur í neinum ofantalinna þátta. Þá þarf að hugleiða hvort annað líftæknilyf með virkni á CRSwP gæti gagnast betur.

Höfundur

Einar Kristinn Hjaltested, sérfræðingur í háls-, nef- og eyrnalækningum

Ábyrgðarmaður

Helga Eyjólfsdóttir, formaður lyfjanefndar Landspítala

Leiðbeiningarnar voru samþykktar á fundi lyfjanefndar 8. júní 2022 og verða endurskoðaðar eigi síðar en að fimm árum liðnum en fyrir ef ástæða þykir til.

Heimildir:

1. Hastan D, Gunnbjörnsdóttir M et al. *Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA2LEN study.* Allergy. 2011 Sep;66(9):1216-23.
2. Desrosiers M et al. *Dupilumab reduces systemic corticosteroid use and sinonasal surgery rate in CRSwNP.* Rhinology. 2021 Jun 1;59(3):301-311.
3. Fokkens WJ et al. *EUFOREA consensus on biologics for CRSwNP with or without asthma.* Allergy. 2019;74:2312-9
4. Hellings PW *State-of-the-art-overview on biological treatment for CRSwNP.* Rhinology. 2021 Apr 1;59(2):151-163.
5. Bachert C et al. *Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials.* Lancet, 2019 Nov 2;394(10209):1638-1650.
6. Gevaert P et al. *Efficacy and safety of omalizumab in nasal polyposis: 2 randomized phase 3 trials.* J Allergy Clin Immunol 2020 Sep;146(3):595-605.
7. Han JK et al. *Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.* The Lancet 2021 Oct;9(10):1141-1153.