

19032017

Dansk Dermatologisk Selskab

Retningslinjer for behandling af psoriasis med 2. generations immunomodulatorisk behandling:

1. Kommissorium

Udarbejdelse af guidelines for 2. generations immunomodulatorisk behandling af psoriasispatienter, såvel i speciallægepraksis som i hospitalsregi.

2. Arbejdsgruppe

Psoriasisudvalget under DDS

3. Definition af moderat til svær psoriasis

Andengenerations immunomodulatorisk lægemidler anvendes til behandling af moderat til svær psoriasis. Det er derfor nødvendigt at kunne foretage en objektiv vurdering af sygdommens sværhedsgrad ved behandlingsstart og ved evaluering af behandlingseffekten.

I klinisk praksis anvendes der rutinemæssigt ikke noget målesystem til vurdering af sygdommens sværhedsgrad. Men til kliniske studier er der udviklet en række scoringssystemer, hvoraf de vigtigste er lægens vurdering af det afficerede overfladeareal (body surface area, BSA) og psoriasis area and severity index (PASI), samt patientens vurdering af livskvaliteten, sædvanligvis dermatology life quality index (DLQI). (Se appendix 12.1).

PASI er et valideret mål for sværhedsgraden af kronisk plaque psoriasis og kombinerer areal og læsionernes sværhedsgrad, vurderet separat for hoved, overekstremiteter, krop og underekstremiteter. En PASI score på > 10 har vist sig at korrelere med en række indikatorer for svær sygdom, f.eks. behov for hospitalsbehandling eller systemisk terapi. Mht. overfladeareal (BSA) anses det at dreje sig om svær sygdom, hvis mere end 10 % af overfladearealet er afficeret.

DLQI er et valideret redskab til at måle livskvaliteten, således at en værdi >10 korrelerer med sygdom, der i høj grad påvirker personens livskvalitet.

Uden at der således findes et definitivt mål for sygdommens sværhedsgrad, anses sygdommen som moderat til svær, hvis PASI er over 10, BSA er over 10 *eller* DLQI er over 10 (*10reglen*). Ved at inkludere livskvaliteten i vurderingen af sygdommens sværhedsgrad er der taget højde for, at patienter med begrænset, men generende affektion af f.eks. hænder og negle, kan opfylde kriterierne for svær sygdom. Som anført er PASI kun anvendelig til vurdering af psoriasis vulgaris, men BSA og DLQI kan også anvendes til vurdering af sværhedsgraden af pustuløs psoriasis.

Da de ovennævnte 3 kriterier BSA, PASI og DLQI kun giver et statisk billede af sygdommens sværhedsgrad, bør sygdomsaktiviteten og effekten af tidligere behandling indgå i den samlede vurdering af sygdommens sværhedsgrad. Med sygdomsaktivitet menes, hvor hurtigt sygdommen recidiverer efter gennemført behandling. Hvis der således er recidiv indenfor 3 måneder efter velgennemført behandling, er dette en indikator for

svær sygdom. Endelig vil effekten af tidligere behandling ofte være bestemmende for valg af ny behandling. Der indgår således et samlet klinisk skøn i vurderingen af sygdommens sværhedsgrad.

4. Indikation for 2. generation immunomodulatorisk behandling ved kronisk psoriasis

- At der er tale om patienter med moderat til svær, kronisk psoriasis, defineret ved 10reglen, hvor patienten ikke responderer på, har kontraindikationer overfor eller er intolerant (uacceptable bivirkninger) overfor methotrexat og/eller lysbehandling i form af smalspektret UVB eller PUVA
- At hvis der er kontraindikationer for methotrexat, bør man før biologisk behandling påbegyndes, overvej om patienten kan være kandidat til acitretin behandling.

For methotrexat gælder:

Manglende respons på methotrexat defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet i minimum 3 mdr. med højest tolererede dosis (typisk 15-25 mg ugentligt peroralt). Ved utilstrækkelig effekt eller subjektive gener (gastrointestinale eller cerebrale) af oral MTX skal subkutan administration forsøges.

Manglende vilje til at begrænse alkoholforbruget er en kontraindikation for MTX, men ikke en genvej til 2. generations immunomodulatorisk behandling. Patienten bør derfor forsøge en anden oral behandling før 2. generations immunomodulatorisk behandling.

For lysbehandling gælder:

Manglende respons på smalspektret UVB-behandling defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet i 8-10 uger, 3 gange ugentligt. Patienter, som har hurtigt recidiv efter endt lysbehandling og har behov for mere end 2 behandlingsperioder pr. år, opfattes ligeledes som non-respondere.

Manglende respons på PUVA-behandling defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, der er behandlet i 8-10 uger, 3 gange ugentligt. Patienter, som har behov for mere end en behandlingsserie pr. år eller som har fået mere end 150-200 PUVA-behandlinger totalt, opfattes ligeledes som non-respondere.

For acitretin gælder:

Manglende respons på acitretin defineres som ikke tilfredsstillende effekt hos patienter, som er behandlet minimum 3 mdr. med acitretin i en dosis på 25-50 mg dagligt.

5. Enkelttilskud og kronikertilskud

Hvis patienten behandles i praksis skal der søges om enkelttilskud. Lægemiddelstyrelsen vil normalt bevilge enkelttilskud, når ovenstående betingelser er opfyldt og fremgår af ansøgningen.

Der ydes ikke tilskud, hvis behandlingen gives via et sygehus, hverken som indlagt eller hvis patienten følges ambulant. Disse patienter hører ind under ordningen med

vederlagsfri udlevering af medicin til særlige ikke-indlagte patientgrupper.

6. Forundersøgelse og registrering

Før opstart af biologisk behandling anbefales for alle stofferne screening for risikofaktorer. Tjekliste er vedhæftet sidst i dette dokument Tjeklisten anbefales udprintet og anvendt.

Hos patienter med svær kronisk psoriasis er der behov for langvarig behandling. En høj sikkerhedsprofil for behandlingen er afgørende. Det er derfor vigtigt, at patienterne registreres i den nationale kvalitetsdatabase (dermbio).

Endvidere bør de Nationale Kliniske Retningslinjer for Psoriasis følges og patienterne bør en gang årlig screenes for risikofaktorer for hjerte-kar sygdomme samt regelmæssigt screenes for psoriasis artrit.

7. Anden generations immunomodulatorisk behandling indiceret for psoriasis

Etanercept (Enbrel®, Benepali®), Infliximab (Remicade®, Remsima®, Inflectra®), Adalimumab (Humira®), Ustekinumab(Stelara®), Secukinumab (Cosentyx®), Ixekizumab (Taltz®) og apremilast (Otezla®).

8. Etanercept

Etanercept er et humant rekombinant TNF-receptor p75 fusionsprotein dannet ved fusion af det ligandbindende domæne af human TNF-receptor p75 til Fc domænet af human IgG1. Etanercept binder sig til opløselig og membranbundet TNF med høj specificitet og affinitet, og ophæver således effekten af TNF-alfa. Sammenlignet med TNF-alfa antistoffer dissocieres etanercept hurtigere fra TNF-alfa. Etanercept binder sig hovedsagelig til den trimere form af TNF-alfa, mens antistofferne ligeledes binder monomer og dimer TNF-alfa.

Etanercept er registreret til behandling af psoriasis arthropati hos voksne og behandling af psoriasis hos voksne og børn fra 6 år. Virkningen er langsomt indsættende.

8.1 Forundersøgelser

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og klinisk undersøgelse af patienten. Mht. anamnese udspørges om symptomer på hjerteinsufficiens (NYHA gruppe III og IV), demyeliniserende sygdom, kroniske infektioner, graviditet og malign sygdom. Malign sygdom indenfor de sidste 5 år udgør sædvanligvis en kontraindikation. Dette gælder dog ikke behandlet non-melanom-hudkræft. Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

Blodprøve til analyse af Hb, L+D, trombocytter, ALAT, bas.fosf., serum kreatinin, hepatitis B og C serologi og ANA. Endvidere anbefales HIV-test. Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster anbefales måling af antistoffer og hvis negativ vaccination. Der anbefales pneumokok vaccination før opstart af behandling.

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

Røntgenundersøgelse af thorax samt undersøgelse for tuberkulose. (Se appendix 17.2).

8.2 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumeeet for etanercept. Ved vurdering af tuberkulose følges de nationale retningslinjer.

8.3 Dosis og kontrol

I henhold til produktresuméet kan der startes med etanercept 25 mg s.c. 2 x ugtl., 50 mg s.c. 1 x ugtl. eller de første 12 uger 50 mg s.c. 2 x ugtl. Da den høje dosis medfører en hurtigere indsættende og mere udtalt effekt, anbefales det at starte med denne dosis.

Der anbefales klinisk kontrol efter 4 uger. Først efter 12 uger vurderes behandlingseffekten. Målet er, at der indtræder mindst 75 % bedring, sædvanligvis vurderet ud fra PASI. Ved <50 % bedring seponeres behandlingen. Ved 50-75 % bedring foretages en individuel vurdering. Eksempelvis vil en udtalt bedring af de mest generende læsioner opfattes som tilfredsstillende. Efterfølgende kontrolleres patienten mht. effekt og tolerabilitet hver 3-6 mdr.

Ved reduktion af etanercept dosis fra 50 mg x 2 ugtl. til 50 mg x 1 ugtl. ses undertiden et mindre recidiv. Da dette recidiv kan være forbigående anbefales det tidligst at justere dosis 12 uger efter dosisændring.

Der er ingen krav om blodprøvekontrol, men der anbefales blodprøve (Hb, leukocytter, trombocytter, ALAT, basisk fosfatase og kreatinin) hver 3-6 mdr. det første år og efterfølgende hver 6-12 mdr. .

8.4 Behandlingspause

I forbindelse med svære infektioner, større kirurgiske indgreb og graviditet holdes behandlingspause. Ved elektiv kirurgi anbefales det at holde pause 7 dage forinden.

Varigheden af behandlingspausen vurderes individuelt.

Det frarådes at give vaccination med levende vacciner under behandling. Derimod er der ingen kontraindikation for ikke-levende vacciner. Det vides ikke, om vaccinationsresponsen er nedsat under behandling.

Når behandlingen genindsættes efter behandlingspause, opnås der sædvanlig den samme effekt som tidligere.

8.5 Kombination med anden behandling for psoriasis

Sædvanligvis gives etanercept som monoterapi, men kan i svære tilfælde med fordel gives sammen med methotrexat i standarddoser.

Hvis den forudgående terapi ønskes seponeret, bør dette ske gradvist over de første 4-8 uger efter start på etanercept, idet virkningen af etanercept er relativt langsomt indsættende.

8.6 Skift fra etanercept til anden behandling

Der anbefales en udvaskningsperiode på 1 uge mellem ophør med etanercept og start på efterfølgende behandling. Ophør med etanercept resulterer i tab af behandlingseffekt over flere uger. Der er ikke observeret rebound efter ophør med etanercept.

8.7 Graviditet og amning

Administration af etanercept kan ikke anbefales under graviditet og amning. Kvinder i den fertile alder anbefales at anvende sikker kontraception under behandling og fortsatte med at anvende kontraception i mindst en måned efter den sidste etanercept behandling.

8.8 Patientinformation

Patienten informeres mundtligt og skriftligt om behandlingen, herunder om risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producenten eller lægen.

Det er vigtigt, at der afsættes separat tid til vejledning i injektionsteknik og opbevaring af

medicin. Dette kan foretages af læge eller specialuddannet sygeplejerske. Patienten informeres om, at årlig influenza vaccination anbefales. Endvidere anbefales det, at egen læge informeres skriftligt om, at patienten er sat i behandling med etanercept.

9. Infliximab

Infliximab er et kimerisk (menneske 75%/mus 25%) monoklonalt antistof af typen IgG1 rettet mod TNF. Antistoffet har høj bindings affinitet og specificitet for TNF.

Infliximab danner et stabilt kompleks med alle former af TNF-alfa både opløselig og membranbundne. Infliximab er registreret til behandling af psoriasis og psoriasis arthropati hos voksne. Virkningen er hurtigt indsættende.

9.1 Forundersøgelser

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og klinisk undersøgelse af patienten. Mht. anamnese udspørges om allergi (mus), graviditet, amning, malign sygdom samt symptomer på demyeliniserende sygdom, kroniske infektioner (herunder specielt risiko for TB) og hjerteinsufficiens (NYHA gruppe III og IV). Malign sygdom inden for de sidste 5 år udgør sædvanligvis en kontraindikation. Dette gælder dog ikke behandlet non-melanom hudkræft.

Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

Blodprøve til analyse af Hb, L+D, trombocytter, ALAT, bas.fosf., serum kreatinin, hepatitis B og C serologi og ANA. Endvidere anbefales HIV-test. Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster, anbefales måling af antistoffer og hvis denne er negativ, vaccination. Der anbefales pneumokok vaccination før opstart af behandling.

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

Røntgenundersøgelse af thorax samt undersøgelse for tuberkulose. (Se appendix 17.2).

9.2 Kontrol

Infliximab kan være forbundet med akutte infusionsrelaterende reaktioner inklusiv anafylaktisk shock. Patienten skal observeres under infusionen og 1 time efter endt infusion, og der skal være nødudstyr klar.

Infusionsvarigheden er 2 timer efterfulgt af en observationsperiode på 1 time. Hvis der efter de første 5 infliximab-infusioner ikke har været infusionsreaktion, forkortes infusionsvarigheden til 1 time og observationsperioden til ½ time. Hvis der efter 10

Infliximab-infusioner ikke har været infusionsreaktioner, kan infusionsvarigheden forkortes til ½ time, og den efterfølgende observation ophæves.

Blodprøve kontrol (Hb, L+D, trombocytter, ALAT, bas.fosf.,

serum kreatinin og CRP) tages hver 3-6 mdr. De øvrige blodprøver ved specifik mistanke. Endvidere urinstiks samt objektiv undersøgelse efter behov. Hos nogle patienter ses en stigning i ALAT, dog ofte uden betydning. Hvis ALAT stiger markant 3-5 gange over øvre grænse bør behandlingen dog seponeres, da udvikling af toksisk og autoimmun hepatitis er set. I studier med patienter, som havde reumatoid arthrit, udviklede helt op til 50% af patienterne positiv ANA og en lille gruppe positiv anti-DNA, dog oftest uden kliniske symptomer.

Infliximab har en lang halveringstid (9 dage) og kan påvises i blodet helt op til 8 uger efter infusion.

9.3 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumeeet for infliximab . Ved vurdering af tuberkulose følges de nationale retningslinier.

9.4 Dosis

I henhold til produktresumeeet anbefales til psoriasis at give 5 mg/kg som i.v. infusion efterfulgt af yderligere infusioner med samme dosis 2 og 6 uger efter første infusion og derefter ny infusion hver 8. uge. For infusion ved uge 14 vurderes behandlingseffekten. Målet er, at der indtræder mindst en 75 % bedring (eks. vurderet ud fra PASI). Ved <50 % bedring seponeres behandlingen, mens der for patienten ved en 50-75 % bedring foretages en individuel vurdering. Eksempelvis vil en udtalt bedring af de mest generende læsioner opfattes som tilfredsstillende.

Efterfølgende kontrolleres effekt og tolerabilitet hver 8. uge i forbindelse med infusion. Nogle patienter får i behandlingsforløbet aftagende effekt af behandlingen. Dette kan delvist afhjælpes ved at øge dosis og afkorte intervaller mellem infusionerne af infliximab . Den aftagende effekt skyldes et fald i infliximabkoncentrationen i plasma. Dette fald skyldes ofte udvikling af neutraliserende antistoffer overfor infliximab. Hos patienter med reumatoid arthrit er vist at samtidig indgift af methotrexat hæmmer dannelsen af disse antistoffer. Tilsvarende undersøgelser er ikke lavet ved psoriasis, og ved psoriasis er infliximab i modsætning til ved reumatoid arthrit registeret som monoterapi. Det kan dog anbefales at give methotrexat parallelt med infliximab behandlingen.

9.5 Behandlingspause

I forbindelse med svære infektioner, større kirurgiske indgreb og graviditet holdes behandlingspause. Elektiv kirurgi forsøges placeret midtvejs i det 8 ugers infusionsinterval. Varigheden af behandlingspausen bør vurderes individuelt.

Det frarådes at give vaccination med levende vacciner under behandling. Derimod er der ingen kontraindikation for ikke-levende vacciner. Det vides ikke, om vaccinationsresponsen er nedsat under infliximab behandling.

Når behandlingen genoptages efter en behandlingspause, kan forekomme øget risiko for infusionsreaktion og forsinkede overfølsomhedsreaktioner i form af myalgi, artralgi, feber, udslæt samt at behandlingseffekten aftager.

9.6 Kombination med anden behandling for psoriasis

Infliximab er registeret som monoterapi, men der er stor erfaring med kombination med methotrexat behandling hos patienter med reumatoid arthrit. Steroider kan ligeledes gives uden problemer, men patienter i infliximab behandling bør ikke få Anakinra. Der er ikke fortaget interaktionsundersøgelse med andre aktive stoffer og infliximab.

9.7 Skift fra infliximab til anden behandling

Der anbefales en udvaskningsperiode på 3 uger mellem ophør med infliximab og start på efterfølgende behandling. Ophør med infliximab resulterer i tab af behandlingseffekt over flere uger til mdr. Der er ikke observeret rebound efter ophør med infliximab .

9.8 Graviditet og amning

Administration af infliximab kan ikke anbefales under graviditet. Kvinder i den fertile alder anbefales at anvende sikker kontraception under behandling og fortsætte med at anvende kontraception i mindst 6 måneder efter den sidste infliximab behandling. Infliximab anbefales ikke under amning, men da infliximab er umålelig i modermælk, og da det ikke er biotilgængelig pr. os kan det formentlig anvendes.

9.9 Patientinformation

Patienten informeres mundtligt og skriftligt om behandlingen, herunder om risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producenten eller lægen.

Patienten informeres om, at årlig influenza vaccination anbefales. Endvidere anbefales det, at egen læge informeres skriftligt om, at patienten er taget i behandling med infliximab.

10. Adalimumab

Adalimumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof af typen IgG1 rettet mod TNF-alfa. Adalimumab danner et stabilt kompleks med alle former af TNF-alfa både opløselige og membranbundne. Adalimumab er registreret til behandling af både psoriasis og psoriasis arthropati hos voksne og børn fra 4 år.

10.1 Forundersøgelse

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og klinisk undersøgelse af patienten. Mht. anamnese udspørges om graviditet, amning, malign sygdom samt symptomer på demyeliniserende sygdom, kroniske infektioner (herunder specielt risiko for TB) og hjerteinsufficiens (NYHA gruppe III og IV). Malign sygdom inden for de sidste 5 år udgør sædvanligvis en kontraindikation. Dette gælder dog ikke behandlet non-melanom hudkræft.

Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

Blodprøve til analyse af Hb, L+D, trombocytter, ALAT, bas.fosf., serum kreatinin, hepatitis B og C serologi og ANA. Endvidere anbefales HIV-test. Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster, anbefales måling af antistoffer, og hvis denne er negativ, vaccination. Der anbefales pneumokok vaccination før opstart af behandling.

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

Røntgenundersøgelse af thorax samt undersøgelse for tuberkulose. (Se appendix 17.2).

10.2 Dosis og kontrol

I henhold til produktresumeeet gives en startdosis på 80 mg subkutant. Efter 1 uge gives 40 mg subkutant hver 2. uge. Der anbefales klinisk kontrol efter 4-6 uger. Først ved 12 uger vurderes behandlingseffekten. Målet er, at der indtræder mindst 75% bedring, sædvanligvis vurderet ud fra PASI. Ved mindre end 50% bedring seponeres behandlingen. Ved 50-75% bedring foretages en individuel vurdering.

Efterfølgende kontrolleres pt. med hensyn til effekt og tolerabilitet hver 3-6 mdr. Der er ingen krav om blodprøvekontrol, men det anbefales at tage blodprøver (Hb, leucocytter, trombocytter, ALAT, basisk fosfatase og kreatinin) hver 3-6 mdr. det første år og efterfølgende hver 6-12 mdr. .

10.3 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumet for adalimumab. Ved vurdering af tuberkulose følges de nationale retningslinier.

10.4 Behandlingspause

I forbindelse med svære infektioner, større kirurgiske indgreb og graviditet holdes behandlingspause. Ved elektiv kirurgi anbefales det at holde pause 2 uger inden operation. Varigheden af behandlingspausen vurderes individuelt, men typisk til evt. sting er fjernet, og der ikke er tegn på infektion.

Det frarådes at give vaccinationer med levende vacciner under behandling. Derimod er der ikke kontraindikationer for ikke-levende vacciner. Det vides ikke, om vaccinationsrespons er nedsat under adalimumab behandling.

10.5 Kombination med anden behandling for psoriasis

Adalimumab er registreret som monoterapi, men er både hos patienter med rheumatoid artrit og psoriasisartrit givet sammen med methotrexat uden problemer. Tilsvarende er det i de to nævnte grupper vist, at samtidig indgift af methotrexat hæmmer antistofdannelsen. Derved kan methotrexat muligvis bidrage til bevarelse af behandlingseffekten.

10.6 Skift fra adalimumab til anden behandling

Der anbefales en udvaskningsperiode på 2 uger efter ophør med adalimumab og start på efterfølgende behandling. Ophør med adalimumab resulterer i tab af behandlingseffekt over flere uger. Der er ikke observeret rebound efter ophør med adalimumab.

10.7 Patientinformation

Pt. informeres mundtligt og skriftligt om behandlingen, herunder om risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producenten og lægen.

Det er vigtigt at afsætte separat tid til vejledning i injektionsteknik og opbevaring af medicin. Dette kan foretages af læge eller specialuddannet sygeplejerske.

Patienten informeres om, at årlig influenza vaccination anbefales. Endvidere anbefales det, at egen læge informeres skriftligt om, at patienten er taget i behandling med adalimumab.

10.8 Graviditet og amning

Administration af adalimumab kan ikke anbefales under graviditet og amning. Kvinder i den fertile alder anbefales at anvende sikker kontraception under behandling og fortsatte med at anvende kontraception i mindst fem måneder efter den sidste adalimumab behandling.

11. Ustekinumab

Ustekinumab er et rekombinant humant monoklonalt antistof af typen IgG1 rettet mod p40, som er fælles for interleukin-12 og interleukin-23. Både interleukin-12 og interleukin-23 spiller en rolle ved psoriasis ved at stimulere produktionen af henholdsvis TH1 lymfocytter og TH17 lymfocytter.

Ustekinumab er registreret til behandling af psoriasis arthropati hos voksne og behandling af psoriasis hos voksne og børn over 12 år.

11.1 Forundersøgelser

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og kliniske undersøgelse af patienten. Mht. anamnese udspørges om graviditet, amning, almen sygdom samt symptomer på infektion. Malign sygdom indenfor de sidste 5 år udgør sædvanligvis en kontraindikation. Dette gælder dog ikke behandlet non-melanom hudkræft. Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

Blodprøve til analyse af Hb, L + D, trombocytter, ALAT, bas. fosfatase, serum kreatinin, hepatitis B og C serologi. Endvidere anbefales HIV-test. Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster anbefales måling af antistoffer og hvis negativ vaccination. Der anbefales pneumokok vaccination før opstart af behandling.

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

Røntgenundersøgelse af thorax samt undersøgelse for tuberkulose. (Se appendix 17.2).

11.2 Kontrol

Patienten kontrolleres klinisk samtidigt med injektionstidspunkt. Blodprøver inkluderer Hb, leukocytter, trombocytter, ALAT, basf. fosfatase og serum kreatinin tages hver 3-6 mdr. det første år og efterfølgende hver 6-12 mdr.

Injektionen tages i tilslutning til den kliniske kontrol. Det kan individuelt aftales, om patient eller sygeplejerske giver injektionen.

11.3 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumeeet for ustekinumab. Ved vurdering af tuberkulose følges de nationale retningslinier.

11.4 Dosis

Den anbefalede dosis for ustekinumab hos voksne er 45 mg s.c. uge 0, uge 4 og derefter hver 12. uge. Hos patienter med legemsvægt over 100 kg startes med 90 mg med intervaller som nævnt ovenfor. Børn over 60 kg gives samme dosis som voksne ellers se produktresumeeet.

Der anbefales klinisk kontrol samtidig med injektionerne.

Behandlingseffekten vurderes efter 16 ugers behandling. Behandlingen fortsættes, hvis der indtræder mindst 75% bedring, sædvanligvis vurderet ud fra PASI. Ved mindre end 50% bedring seponeres behandlingen. Ved 50-75% bedring foretages en individuel vurdering.

11.5 Behandlingspause

I forbindelse med svære infektioner, større kirurgiske indgreb og graviditet holdes behandlingspause. Elektiv kirurgi kan evt. placeres midtvejs i det 12 ugers behandlingsinterval.

Behandlingspausens varighed vurderes individuelt.

Behandlingseffekten genvindes sædvanligvis ved genoptagelse af Stelara. Efter korterevarende pause gives ustekinumab hver 12. uge. Efter længerevarende pause gives ustekinumab i startdoser.

11.6 Kombination med anden behandling

Der foreligger ingen meddelelse om interaktioner med andre lægemidler. Der er ingen erfaring med kombination med anden behandling for psoriasis.

11.7 Skift mellem ustekinumab og anden systemisk behandling for psoriasis

Der foreligger ingen erfaring med samtidig behandling med andre psoriasismedler. Ved skift til ustekinumab anbefales sædvanligvis seponering af den forudgående behandling. Ustekinumab kan herefter påbegyndes på det tidspunkt, hvor den forudgående behandling ellers skulle være doseret.

Ved ophør med ustekinumab anbefales en pause på 12 uger inden start på efterfølgende behandling.

Ophør med ustekinumab resulterer i langsomt tab af behandlingseffekten over adskillige uger. Der er ikke observeret rebound efter ophør med ustekinumab.

11.8 Graviditet og amning

Administration af ustekinumab kan ikke anbefales under graviditet og amning. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende en effektiv præventionsmetode under behandling og op til 15 uger efter behandlingsophør.

11.9 Vaccination

Det frarådes at give vaccination med levende vaccine under behandling. Derimod er der ikke kontraindikationer for ikke-levende vacciner. Det vides ikke om vaccinationsrespons er nedsat under ustekinumab-behandling.

11.10 Patientinformation

Patienten informeres mundtlig og skriftlig om behandling, herunder risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producent og læge. Såfremt patienten selv foretager injektion, skal der vejledes i injektionsteknik og evt. opbevaring af medicin.

Patienten informeres om, at årlig influenza vaccination anbefales. Endvidere anbefales det, at egen læge informerer skriftligt, når patienten er sat i behandling med ustekinumab.

12. Secukinumab og Ixekizumab

Secukinumab er et rekombinant humant monoclonalt antistof. Secukinumab tilhører IgG1klassen. Ixekizumab er et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof. Ixekizumab tilhører IgG4 klassen. Begge antistoffer hæmmer IL-17A, der er et vigtigt cytokin i patogenesen til psoriasis. Secukinumab er registreret til behandling af psoriasis og psoriasis artrit hos voksne. Ixekizumab er registreret til behandling af psoriasis hos voksne. Virkningen af begge stoffer er relativt hurtigt indsættende.

12.1 Forundersøgelser

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og kliniske undersøgelser af patienten. Mht. anamnese udspørges om graviditet, amning, almen sygdom samt symptomer på infektion (IL-17 kan have betydning for risikoen for svampeinfektioner).

Malign sygdom indenfor de sidste 5 år udgør sædvanligvis en kontraindikation. Dette gælder dog ikke behandlet non-melanom hudkræft. Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin.

Blodprøve til analyse af Hb, L + D, trombocytter, ALAT, bas. fosfatase, serum kreatinin,

hepatitis B og C serologi. Endvidere anbefales HIV-test. Hvis patienten ikke har haft variceller/herpes zoster, anbefales måling af antistoffer, og hvis denne er negativ, vaccination. Der anbefales pneumokok vaccination før opstart af behandling.

Urinundersøgelse for nitrit, leukocytter, albumin og hæmoglobin.

Røntgenundersøgelse af thorax samt undersøgelse for tuberkulose. (Se appendix 17.2).

12.2 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumet for secukinumab og ixekizumab. Ved vurdering af tuberkulose følges de nationale retningslinjer.

12.3 Dosis og kontrol

Secukinumab: Den anbefalede dosis er 300 mg med subkutan injektion, med indledende dosering i ugerne 0, 1, 2 og 3, fulgt af månedlig vedligeholdelsesdosering, der indledes i uge 4. Hver dosis på 300 mg gives som to subkutane injektioner på 150 mg.

Ixekizumab: Den anbefalede dosis er 160 mg som subkutan injektion (to injektioner a 80 mg) ved uge 0, efterfulgt af 80 mg (én injektion) ved uge 2, 4, 6, 8, 10 og 12 og herefter vedligeholdelsesdosis på 80 mg (én injektion) hver 4. uge.

Behandlingseffekten vurderes først efter 16 uger. Målet er, at der indtræder en bedring på mindst 75 %, sædvanligvis vurderet ud fra PASI. Ved <50 % bedring seponeres behandlingen. Ved en 50-75 % bedring foretages en individuel vurdering. Eksempelvis vil en udtalt bedring af de mest generende læsioner opfattes som tilfredsstillende. Efterfølgende kontrolleres patienten mht. effekt og tolerabilitet hver 3-6 mdr.

Der er ingen krav om blodprøvekontrol, men der anbefales blodprøve (Hb, leukocytter, trombocytter, ALAT, basisk fosfatase og kreatinin) hver 3-6 mdr. det første år og efterfølgende hver 6-12 mdr. .

12.4 Behandlingspause

I forbindelse med svære infektioner, større kirurgiske indgreb og graviditet holdes behandlingspause. Varigheden af behandlingspausen vurderes individuelt.

12.5 Kombination med anden behandling for psoriasis

Sædvanligvis gives secukinumab og ixekizumab som monoterapi, og der er ikke lavet interaktionsstudier.

12.6 Skift fra secukinumab/ ixekizumab til anden behandling

Der foreligger ingen erfaring med samtidig behandling med andre psoriasismidler. Ved skift til anti-IL 17A behandling anbefales sædvanligvis seponering af den forudgående behandling. Anti-IL 17A behandling kan

herefter påbegyndes på det tidspunkt, hvor den forudgående behandling ellers skulle være doseret.

Ved ophør med anti-IL 17A behandling anbefales en pause på 4 uger inden start på efterfølgende behandling.

Ophør med anti-IL 17A behandling resulterer i langsomt tab af behandlingseffekten over adskillige uger. Der

er ikke observeret rebound efter behandlingsophør.

12.7 Graviditet og amning

Administration af secukinumab og ixekizumab kan ikke anbefales under graviditet og amning. Kvinder i den fertile alder anbefales at anvende sikker kontraception under behandling og at fortsætte med at anvende kontraception i mindst 20 uger efter den sidste secukinumab behandling og for ixekizumab 10 uger efter sidste behandling.

12.8 Patientinformation

Patienten informeres mundtligt og skriftligt om behandlingen, herunder om risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producenten eller lægen.

Det er vigtigt, at der afsættes separat tid til vejledning i injektionsteknik og opbevaring af medicin. Dette kan foretages af læge eller specialuddannet sygeplejerske.

Patienten informeres om, at årlig influenza vaccination anbefales. Endvidere anbefales det, at egen læge informeres skriftligt om, at patienten er taget i behandling med secukinumab/ixekizumab. Indtil videre kan begge stoffer kun anvendes på sygehuse.

13. Apremilast

Apremilast er et lille molekyle, der virker intracellulært ved at hæmme enzymet phosphodiesterase 4 (PDE4). Hæmningen af PDE4 forøger det intracellulære cAMP-niveau, hvilket nedregulerer det inflammatoriske respons ved at modulere ekspresionen af TNF- α , IL-23, IL-17 og andre inflammatoriske cytokiner. Cyklisk AMP modulerer ligeledes niveauet af antiinflammatoriske cytokiner som IL-10. Disse pro- og antiinflammatoriske mediatorer spiller en vigtig rolle ved psoriasis og psoriasis arthritis. Apremilast er godkendt til behandling af psoriasis og psoriasis arthritis.

13.1 Forundersøgelser

Det er vigtigt at foretage en grundig anamnese og klinisk undersøgelse af patienten. Mht. anamnese udsørges om graviditet, amning og almen sygdom. Der skal foreligge en komplet liste over anden medicin. Der er ikke krav om specifikke prøver eller udredning for tuberkulose før opstart.

13.2 Kontrol

Patienter, som er undervægtige ved behandlingsstart, skal vejes i forbindelse med den kliniske kontrol. Hvis der opstår uforklarligt og klinisk signifikant vægttab, seponeres behandlingen. Der synes i de kliniske studier at være en lidt øget risiko for depression under behandling, hvilket man skal være opmærksom på i forbindelse med de kliniske kontroller. Der er ikke krav om blodprøver i tilslutning til de kliniske kontroller.

13.3 Toksicitet og kontraindikationer

Der henvises til produktresumeeet for apremilast.

13.4 Dosis

For at mindske risikoen for gastrointestinale bivirkninger optitreres dosis på følgende måde: Dag 1 – 10 mg, Dag 2 – 2x10 mg, Dag 3 – 10+20 mg, Dag 4 – 2x20 mg, Dag 5 – 20+30 mg. Derefter er den anbefalede dosis af apremilast er 30 mg to gange dagligt. Der er ingen fødevarerestriktioner. Ingen gentitrering er nødvendig efter den indledende titrering. Dosis nedjusteres til 30 mg én gang dagligt ved

svært nedsat nyrefunktion (eGFR under 30 ml/min/1.73 m² eller kreatininclearance < 30 ml/min) Patientens respons vurderes efter 12 uger. Hvis en patient ikke viser nogen tegn på terapeutisk virkning, seponeres behandlingen. Den største bedring er observeret i løbet af de første 24 ugers behandling.

13.5 Behandlingspause

Ved graviditet og amning holdes behandlingspause.

13.6 Kombination med anden behandling

Kraftige CYP3A4 enzyminducerende medikamenter (f.eks. rifampicin, phenobarbital, carbamazepin, phenytoin og naturlægemidler indeholdende perikon) bør ikke anvendes sammen med apremilast, da det kan føre til et reduceret klinisk respons.

I kliniske studier er apremilast blevet administreret sammen med topikal behandling (herunder kortikosteroider, tjæreshampoo og præparater til hårbunden med salicylsyre) samt UVB lysbehandling.

13.7 Skift mellem apremilast og anden systemisk behandling for psoriasis

Ved skift til apremilast anbefales sædvanligvis seponering af den forudgående behandling. Apremilast kan herefter påbegyndes på det tidspunkt, hvor den forudgående behandling ellers skulle være doseret. Ved ophør med apremilast synes der ikke at være behov for pause inden start på efterfølgende behandling. Rebound efter ophør med apremilast er observeret hos 0,3% af studie patienterne.

13.8 Graviditet og amning

Administration af apremilast kan ikke anbefales under graviditet og amning. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende en effektiv præventionsmetode under behandling.

13.9 Vaccination

Det frarådes at give vaccination med levende vaccine under behandling pga. manglende viden om sikkerhed. Derimod er der ikke kontraindikationer for ikke-levende vacciner. Det vides ikke, om vaccinationsresponsen er nedsat under apremilast-behandling.

13.10 Patientinformation

Patienten informeres mundtlig og skriftlig om behandling, herunder risici. Hertil kan anvendes skriftligt materiale udarbejdet af DDS, producent og læge.

14 Biosimilære lægemidler

Der er foreløbig 2 biosimilære infliximab lægemidler og et biosimilær etanercept lægemiddel til psoriasis på det danske marked. Der er i psoriasis gruppen bekymringen ved skift under behandling, hvilket bl.a. skyldes, at patienter med psoriasis ikke, som f.eks. patienter med RA, samtidig anvender DMARD, samt at der er tale om kroniske sygdomme med potentiel behov for livslang behandling. RADS har dog besluttet, at alle patienter skal skifte til det billigste produkt på markedet. Interchangeability altså skift mellem de enkelte produkter via apotek uden lægelig stillingtagen er endnu ikke sket og bekymring for udvikling i den retning er stor i psoriasisgruppen.

15. Behandlingsmål

Der er indenfor de sidste 10 år kommet flere nye produkter på markedet til patienter med moderat til svær psoriasis. Samtidig er flere af disse produkter betydeligt mere effektive, og der vil indenfor de næste år komme større og større krav til øget behandlingseffekt fra patienterne. Som det er nu, er en behandlingseffekt svarende til PASI75 eller DLQI under 5 målet, men PASI90 forventes indenfor de næste år at blive behandlingsmålet. PASI90 er allerede i flere internationale guidelines fastsat som behandlingsmål.

15.1 Fremtidige krav til forudgående behandling

Secukinumab og ixekizumab er i modsætning til de øvrige produkter på grund af den gode effekt godkendt til behandling af svær psoriasis uden et krav om svigt af tidligere systemisk behandling. Når langtidseffekt og sikkerhedsprofil er kendt kan man forvente en justering af krav til forudgående behandling.

16. Graviditet og biologisk behandling,

Risikoen for moderen ved aktiv inflammatorisk tilstand under graviditet afvejes i forhold til potentiel skade effekt på fosteret ved medicinsk behandling. Biologisk behandling under graviditet skal være en konference beslutning samt være forudgået af omhyggelig rådgivning af patient og partner.

Til fertile kvinder med graviditetsplaner vælges lægemidler med lille placenta passage, typisk etanercept, for at reducere risikoen for mulige skadelige bivirkninger hos foster/barn.

Der er publiceret over 2000 første trimester ekspositioner for TNF hæmmer. Der foreligger ikke særskilte data på biosimilære biologiske lægemidler. Der foreligger kun begrænset dokumentation vedrørende ikke-TNF biologiske behandlinger, hvorfor patienter med graviditetsønske bør skiftes til andet lægemiddel før konception.

TNF hæmmer behandling kan fortsætte indtil graviditeten konstateres, hvor behandling generelt anbefales seponeret, eller spatieret til laveste mulige dosis, der kan fastholde remission.

Ved moderat til høj sygdomsaktivitet, og hvor der ikke er andre behandlingsmuligheder, kan TNF hæmmer genoptages eller fortsættes i graviditeten op til uge 20. Ved svær sygdomsaktivitet kan etanercept pga. væsentlig lavere placenta passage end øvrige TNF hæmmere overvejes anvendt i hele graviditeten. Dosis reduktion/interval øgning skal overvejes efter uge 20.

Mandlig reproduktion og biologisk behandling

Der er ikke påvist hverken negativ påvirkning af TNF hæmmer på sædkvalitet, eller øget risiko for skadelige bivirkninger hos foster/barn, i de foreliggende studier. For de øvrige biologiske behandlinger findes der ikke data.

17. Behandlingsvejledning

For behandlingsvejledning henvises til RADS vejledning for behandling for biologisk behandling af dermatologiske lidelser samt lægemiddelrekommandationer.

<http://www.regioner.dk/~media/Filer/Sundhed/RADS/Behandlingsvejledning%20for%20biologisk%20Obhandling%20af%20dermatologiske%20lidelser.ashx>

18. Appendix

18.1 PASI, BSA, DLQI, (Finlay AY, Current severe psoriasis and the rule of tens, BrJ Dermatol 2005; 152: 861867)

18.2 Retningslinier for tuberkulose se 'Instrukser' på <http://www.dds.nu>

Lægemiddel navn: _____ Ordineret af læge: _____ Screenet af: _____	Indikation: <input type="checkbox"/> Psoriasis <input type="checkbox"/> Andet
<p>Pt. er mundtligt informeret om rationale for behandling samt mulige risici forbundet hermed ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Skriftlig patientinformation udleveret ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Behandlingskort udleveret ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Har patienten tegn på infektion ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p><i>Tuberkulose</i></p> <p>IGRA-test (evt. Mantoux test) foretaget ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Røntgen af thorax taget ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Risiko for aktiv eller latent TB ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p><i>Humant Papillom Virus (HPV)</i></p> <p>Smear-kontrol anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p>HPV-vaccination anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p><i>Hepatitis B</i></p> <p>HBsAg, anti-HBc og anti-HBs målt ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>HBV-vaccination anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p><i>Varicella Zoster Virus (VZV)</i></p> <p>Tidligere variceller / herpes zoster ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>VZV-vaccination anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p><i>Humant Immundefekt Virus (HIV)</i></p> <p>HIV-test foretaget ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p><i>Vaccination i øvrigt</i></p> <p>Pneumokokvaccination anbefales ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Re-vaccination hvert 3-5 år anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/> ej relevant <input type="checkbox"/></p> <p>Årlig influenzavaccination anbefalet ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Modtaget levende vaccine indenfor 3 måneder ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Hvis ja, hvilken og hvornår _____</p> <p>Malign sygdom indenfor 5 år ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Har patienten tegn på hjerteinsufficiens ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p>Tidligere udviklet allergisk reaktion overfor anti-TNF ja <input type="checkbox"/> nej <input type="checkbox"/></p> <p style="text-align: right;">Hvis ja, hvilket og hvornår _____</p>	