

BIOLÓGIAI TERÁPIA ALKALMAZÁSA A REUMATOLÓGIÁBAN

Szántó Sándor dr.

*Debreceni Egyetem, ÁOK,
Belgyógyászati Intézet,
Reumatológiai Tanszék,
Debrecen*



A cikk online változata
megtalálható a
www.olo.hu weboldalon.

A reumatológiai kórképek, és ezen belül elsősorban a gyulladássos betegségek kezelésében az elmúlt 1-2 évtizedben forradalmi átalakulás következett be. A célzott, más néven biológiai terápiák piacra kerülésével és elterjedésével a gerinc, valamint a perifériás ízületek gyulladásától szenvedő betegek fájdalma jelentősen csökkent, életminőségük javult, betegségük kimenetele jóval kedvezőbbé vált. Ezen változások következtében a betegek teljes életet élhetnek, és nem fenyegeti őket olyan súlyos ízületi vagy gerincdeformitás kialakulása, ami a korábbi évtizedekben megszokott látvány volt. Az egyre nagyobb számú beteg kezelésével szerzett tapasztalatok a hatékonyság mellett igazolták a biológikumok biztonságosságát is. Bár a célzott kezelés hazánkban csak a biológiai terápiás centrumokban alkalmazható, a betegségek időben történő felismerésével, a kezelés monitorozásában való aktív részvétellel az alapellátásban dolgozó orvosok is jelentősen hozzájárulhatnak a betegek sikeres gondozásához.

BIOLÓGIAI TERÁPIÁK MINT CÉLZOTT KÉSZÍTMÉNYEK

A biológiai terápiák kifejlesztését azok a tudományos munkák alapozták meg, amelyek tisztázták a gyulladássos reumatológiai kórképek pathomechanizmusának molekuláris jellemzőit. Ezen kutatások tették lehetővé sejtes és molekuláris elemek azonosítását, amelyek kulcsszerepet játszanak egy adott kórkép esetén az ízületi vagy gerincgyulladás kialakulásában és fenntartásában, valamint a következményes mozgásszervi deformitások létrejöttében. A molekuláris biológiai eljárások fejlődése révén lehetővé vált a meghatározott célpontok ellen termeltetett monoklonális antitestek ipari méretekben történő előállítás. Ezen folyamatok alapozták meg az állatkísérletes, majd a humán klinikai vizsgálatokat, amelyek igazolták ezen intravénásan vagy szubkután alkalmazható készítmények hatékonyságát és biztonságosságát. A további fejlesztések során egyrészt a már ismert terapi-

ás célpontok elleni készítményeket „humanizálták”, vagyis tették a kezelt szervezet számára immunológiai szempontból egyre elfogadhatóbbá; másrészt új terápiás célpontokat azonosítottak, és hoztak létre ezek elleni gyógyszereket. A biológikumok alkalmazásának még szélesebb körű elterjedését elsősorban magas árak akadályozta és nehezíti jelenleg is. A szabadalmi védeltségek lejártá után előállított utánkötő molekulák – amiket tökéletes hasonlóság hiányában biológikumok esetén biohasonlóknak nevezünk – fejlesztése lehetővé teszi a költségek csökkentését, így a készítmények kedvezőbb áron történő forgalmazását is. A gyógyszeripari innovációk másik iránya révén kis molekulájú, így szájon át is alkalmazható célzott készítmények is megjelentek a reumatológiai terápiás palettán.

A felnőttkori klasszikus gyulladássos reumatológiai betegségek közül jelenleg a rheumatoid arthritis (RA), a spondyloarthritisek (SpA-ek), ezen belül az arthritis psoriatica (APs) és a spondylitis ankylopoetica (AS) kezelésére



áll rendelkezésre biológiai terápiás készítmény. A szisztémás autoimmun kórképek, valamint az esetenként ízületi tünetekkel kísért gyulladással járó betegségek célzott kezelése túlmutat ezen összefoglaló terjedelmén, így ezek nem kerülnek bemutatásra. A biológiai terápia célpontjai lehetnek a gyulladással járó citokinok, így a tumor nekrozis faktor (TNF), az interleukin-6 (IL-6) és az interleukin-17 (IL-17), de a T-sejt-aktiváció, valamint a B-sejt-aktiváció, -differenciáció és -érés blokkolása szintén hatásos célpontoknak tekinthetők. A kis molekulású biológiai kezelések a sejten belüli jelátviteli folyamatokra hatnak, így végeredményben a gyulladást elősegítő mediátorok termelődését csökkentik, és az ún. antiinflammatorikus mechanizmusokat erősítik. Utóbbi szereket a JAK-(Janus-)kinázok és a foszfodiészteráz-4 blokkolása révén fejtik ki kedvező hatásukat.

GYÓGYSZERCSOPORTOK ÉS INDIKÁCIÓS TERÜLETEIK

TNF-GÁTLÓK

A TNF α proinflammatorikus citokinnek tekinthető, így kiiktatása révén a gyulladással járó citokinaszkád kialakulása blokkolható, vagyis az általa vezérelt citokin- és kemokintermelés csökken, a gyulladással járó sejtek programozott sejtihalál (apoptózis) révén elpusztulnak. A TNF-blokkolók monoklonális antitestekre (infiximab, adalimumab, golimumab és certolizumab pegol) és receptorfüziós proteinre (etanercept) oszthatók. A TNF-gátlók RA, ApS és AS esetén is sikerrel alkalmazhatók reumatológiai indikációval. Tartós hatásuk esetén nemcsak a gyulladás okozta fájdalom és megromlott életminőség javítható, hanem a betegségek progressziója is lassítható vagy megállítható. Perifériás ízületi gyulladás esetén az eróziók kialakulása, míg gerincgyulladásnál a csigolyák közötti csontos hidak képződésének sebessége mérsékelhető, ezáltal nem alakul ki ízületi deformitás RA-ban és PsA perifériás formája esetén, és lassul a gerinc elcsontosodása AS-ben. Utóbbi esetben, vagyis gerincgyulladás esetén különösen fontos hangsúlyozni a korai diagnózis és az időben elkezdett TNF-gátló terápia jelentőségét, mivel a radiológiai progresszió (vagyis az elcsontosodás) lassítása csak korai, jelentős aktivitással bíró esetekben, tartós kezelés esetén

várható. A TNF-gátlók potenciális mellékhatása az infekciók gyakoribb előfordulása, ezen belül a latens tuberkulózis és a hepatitis B vírusfertőzés aktiválódása, de megfelelő elővizsgálatok elvégzése esetén ennek kockázata igen alacsony. Egyéb potenciális mellékhatások, így a daganatos betegségek, demielinizációs kórképek gyakoribbá válása nem igazolódott a regiszterek adatai alapján. Esetenként autoimmun reakciók (kettős szálú DNS elleni antitestek megjelenése) előfordulhatnak, de ez legtöbbször nem bír klinikai jelentőséggel.

INTERLEUKIN-6-GÁTLÓK

Az IL-6 pleiotróp citokinneként az ízületi gyulladás számos szintjén képes beavatkozni. IL-6 gátlók közül a tocilizumab és a sarilumab került törzskönyvezésre. RA-ban sikerrel alkalmazhatók, ugyanakkor SpA-ekben, így APs-ban és AS-ban nem igazolódott hatékonyságuk. RA-ban a TNF-gátlókhoz hasonló kedvező hatást fejtenek ki a betegség okozta fájdalomra és funkcionális mozgáskorlátozottságra, és ugyancsak képesek lassítani a radiológiai progressziót, az ízületek deformitásának kialakulását. Az IL-6-blokkolók a TNF-gátlókhoz hasonlóan kedvező mellékhatásprofilal bírnak. Az infekciók előfordulását valamelyest növeli, ezek azonban legtöbbször nem súlyosak. A forgalomban levő IL-6-gátlók csökkenthetik a neutrofilek számát, ugyanakkor nem egyértelmű a kapcsolat a neutrofilszám-csökkenés és a súlyos infekciók előfordulása között. Amennyiben alkalmazásuk mellett leukopenia vagy neutropenia észlelhető, dóziscsökkentés, míg jelentős sejtcsökkentés esetén elhagyása javasolt. Mivel az akutfázis-reakciókra kifejezett hatása miatt az IL-6 gátlás a többi biológikumhoz képest jelentősen csökkenti a vérszámcsökkenést, az RA aktivitásának monitorozásában ez esetben különösen helytelen csak a laboratóriumi vizsgálati értékekre hagyatkozni.

INTERLEUKIN-17-GÁTLÓK

AS-ban és PsA-ban biológiai terápiás lehetőségként egészen a közelmúltig csak a TNF α gátlók voltak alkalmazhatók, így jelentős igény volt más támadáspontú szerre. A betegség patomechanizmusának tisztázását célzó állatkísérletes kutatások éveken keresztül



zolták a Th17 – interleukin-17 (IL-17) tengely szerepét SpA-ekben. Mivel az IL-17 család citokin- és receptoralegységei változatosak, így több potenciális készítmény fejlesztése indult meg. Ezek közül a secukinumab került a közelmúltban törzskönyvezésre és érhető el SpA-ek kezelésében. AS-ben és PsA-ban egyaránt hatékonynak bizonyult a betegségaktivitás csökkentésében és a funkcionális károsodás javításában. Emellett AS-ben a gerincgyulladást mérsékli és az elcsontosodást lassítja, PsA-ban az ízületi hatása mellett kiemelkedően hatékonynak bizonyult a bőrtünetekre is. A klinikai vizsgálatokban a betegségek hasonló gyakorisággal jelentkeztek, mint TNF α -gátlóknál. A közeljövőben további IL-17-blokkolók befogadása is várható SpA-ekben.

KOSTIMULÁCIÓSSZIGNÁL-GÁTLÁS

A T-limfociták aktiválódásához, valamint a gyulladás további sejtes és molekuláris elemét stimuláló effektor T-sejteké válásához a T-sejt-receptoron történő antigénspecifikus szignál mellett további, ún. kostimulációs szignál is szükséges. Ennek hiányában a gyulladás aktív T-sejt indukált kaszkádja gyengül. Ezen kostimulációs szignál abatacepttel blokkolható, mely RA-ban alkalmazható sikerrel. A betegség aktivitásának mérséklése, a fájdalom és a funkciókárosodás mérséklése mellett csökkenti az ízületek strukturális károsodását is. Újabb vizsgálatok igazolták, hogy korai betegségstádiumban és jelentősen emelkedett autoantitest-szint (reumatoid faktor [RF], anticitrullinált protein antitest [ACPA]) esetén növeli a tartós gyógyszermentes remisszió valószínűségét. A biológiai terápiás kezeléseknél előírt vizsgálatok végzése mellett a készítmény biztonságosan alkalmazható. A gyógyszer adása során előforduló súlyos infekciók aránya nem haladja meg a többi biológiai terápiás szernél tapasztaltat.

B-SEJT-GÁTLÁS

Szervezetünkben a B-limfociták patológiás immunreakció esetén nemcsak autoantitesteket termelnek, hanem antigénprezentáló sejtként a T-sejt-aktivációban is tevékenyen részt vesznek. A B-sejt funkció gátlására jelenleg forgalomban levő monoklonális antitest, a rituximab a CD20 sejt felszíni antigé-

nen hat. A készítményt hematológusok régebben alkalmazzák limfómák kezelésére. Reumatológiai indikációval a rituximab RA-kezelésben jelenleg második vonalban alkalmazandó, vagyis olyan betegek körében, akik nem megfelelően reagáltak korábban valamely más biológiai terápiás szerre. A rituximab elsődlegesen azon RA-s beteg esetén alkalmazható sikerrel, akiknél jelentősen emelkedett koncentrációban mutatható ki RF vagy ACPA. Alkalmazása esetén gyakoribb infekció-előfordulással kell számolni, de nem emeli a latens tbc-fertőzés reaktivációjának rizikóját. Intravénásan alkalmazott makromolekulaként infúziós reakciók előfordulhatnak.

KIS MOLEKULASÚLYÚ CÉLZOTT KEZELÉSEK

Ezek a bevezetés előtt álló, de már törzskönyvezett készítmények szerkezetükben különbözőek, ugyanakkor hatásmechanizmusukban hasonlóak a korábban bemutatott biológiai szerekekkel összevetve. Szigorú értelemben nem tartoznak a biologikumok közé, de közeljövőbeli elterjedésük miatt mindenképpen megemlítenők. Kis molekulásúak, ezért per os alkalmazhatók, intracellulárisan hatnak, és olyan jelátviteli folyamatokat befolyásolnak, amelyek kulcsfontosságúak a gyulladásos reumatológiai kórképek patomechanizmusában. Az egyik legnagyobb újdonságot a JAK-gátlók jelentik. A tofacitinib volt az első ilyen molekula, amely elsődlegesen a JAK-1-et és JAK-3-at gátolja. Az Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság már 2012-ben törzskönyvezte RA-s betegek kezelésére, Európában csak évekkel később került befogadásra. Hasonlóan a nagy molekulájú biologikumokhoz, erős gyulladáscsökkentő, így következményes fájdalomcsillapító, mozgásszervifunkció-javító hatása mellett gátolja a betegség radiológiai progresszióját is. Biztonságosan alkalmazható, mellékhatásprofiljából valamivel nagyobb gyakoriságú, de többségében enyhe lefolyású Herpes Zoster-infekciók emelhetők ki. A baricitinibet, mely a JAK-1 és JAK-2 szelektív és reverzibilis inhibitora, az Egyesült Államokban és Európában is a közelmúltban fogadták be a gyógyszerügyi hatóságok. Mellékhatásprofilja összességében hasonló a tofacitinibéhez.

Az apremilast egy orálisan alkalmazható, kis molekulású célzott terápia, mely specifiku-



san gátolja a 4-es típusú foszfodiészterázt. Az ily módon bekövetkező a cAMP-szint-emelkedés módosítja az intracelluláris jelátviteli folyamatokat, melynek révén összességében csökken a proinflammatorikus és növekszik az antiinflammatorikus citokinek szintje, ami oki kezelést jelent ízületi gyulladás esetén. Mellékhatásprofilja összességében kedvező, felső légúti infekciók és fáradékonyság gyakoribbá válását írták le, amelyek azonban nem befolyásolták a további gyógyszeresedést. A készítményt a reumatológiai kórképek közül APs kezelésére törzskönyvezték, bevezetése a napi gyakorlatba a közeljövőben várható.

A HÁZIORVOSOK SZEREPE A BIOLÓGIAI TERÁPIÁBAN RÉSZEVLŐ BETEGEK KEZELÉSÉBEN

Mivel a gyulladásos reumatológiai kórképek, ezen belül is a RA és a SpA-ek közé tartozó APs és AS kezelési lehetőségei az elmúlt 1-2 évtizedben jelentősen javultak, így a betegség várható kimenetele is kedvezőbbé vált. Az alapellátásban dolgozó szakemberek és a reumatológusok szoros munkakapcsolata a betegek érdekében nélkülözhetlenné vált.

A háziorvos elsődleges feladata a betegség diagnózisának felvetése, a beteg reumatológiai szakrendelésre utalása, a terápiával kapcsola-

tos napi problémák kezelése. A korai diagnózis érdekében tisztában kell lenni a betegségek alaptüneteivel. Ezek közül RA esetén a kéz metakarpofalangeális és proximális interfalangeális ízületeinek fájdalmas duzzanata és reggeli ízületi merevsége emelhető ki, míg AS-es betegek rendszerint éjszakai órákban fokozódó, nappal, mozgás hatására csökkenő, tartósan fennálló derék-keresztcsonttáji fájdalommal keresik fel házi orvosukat. Pszoriázisban szenvedő betegek ízületi panaszai esetén gondolni kell APs fennállására. Ezen betegek reumatológiai szakrendelésre utalása a hatásos kezelés alapfeltétele. A reumatológus szakorvos végzi a kezelési stratégia felállítását, felméri a betegség aktivitását, a beteg funkcionális károsodásait, megítéli a biológiai terápiás kezelés szükségességét, és koordinálja az ezzel kapcsolatos monitorozást. Az alapellátásban dolgozó kollégák részvétele a betegség aktivitásának követésében és a kezelés esetleges mellékhatásainak megfigyelésében elengedhetetlen. Az ízületi panaszok betegségspecifikus romlása esetén áthidaló, „bridge” terápiaként nem szteroid, esetenként szteroid gyulladáscsökkentők alkalmazhatók. Biztonságossági szempontból pedig a rendszeres laboratóriumi kontrollok mellett a gyógyszerespecifikus mellékhatások azonosítása és az esetlegesen jelentkező infekciók felismerése, kezelése járul hozzá gondozott betegek sikeres biológiai terápiájához.

IRODALOM

1. Poór Gyula: *Biológiai terápia a hazai reumatológiai gyakorlatban*. Medicina Könyvkiadó, 2017.
2. Szekanez Zoltán (szerk.): *Reumatológiai gyógyszeres terápia*. Medicina Könyvkiadó, 2009.
3. Szekeres László (szerk.): *Reumatológia a háziorvosi gyakorlatban*. Springmed Kiadó, 2014.