



Céltzott gyógyszeres kezelések a reumatológiában, gyakorlati megfontolások tervezett ortopéd sebészeti műtétek kapcsán



Szántó Sándor dr., egyetemi docens

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Szántó Sándor, Debreceni Egyetem, Reumatológiai Tanszék, 4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98., telefon: 52-255-091
email: szanto.sandor@med.unideb.hu

A reumatológiai kórképek, és ezen belül is elsősorban a gerinc és a perifériás ízületek gyulladásos betegségeinek gyógyszeres kezelésében az elmúlt két évtizedben forradalmi változás következett be. A korábban alkalmazott tüneti (szteroid és nem szteroid gyulladáscsökkentők) és betegségmódosító (pl. metotrexát) hatású szerek mellett a betegek jelentős részének panaszai tartósan fennálltak, a perzisztáló gyulladás pedig az ízületek tönkremeneteléhez, következményes mozgásszervi funkciókárosodáshoz és az életminőség romlásához vezetett. A tartós betegségaktivitás ráadásul felgyorsult atherosclerosisra és osteoporosissal szövődött, ami a betegek várható élettartamát is csökkentette. A felnőttkori, klasszikus gyulladásos reumatológiai kórképek közül a rheumatoid arthritis, a spondylitis ankylopoetica és az arthritis psoriatica terápiájában terjedtek el azok a céltzott kezelések, amelyek tartós alkalmazás mellett az esetek többségében látványosan javítják a betegek aktuális panaszait és betegségük kimenetelét. A céltzott kezelések esetleges mellékhatásaival kapcsolatos aggodalom a nagy regiszterek adatai és a napi gyakorlatban szerzett tapasztalatok alapján csökkent, így ezek a készítmények megfelelő elővigyázatosság mellett sikeresen és biztonságosan alkalmazhatók. Ezen összefoglaló elsődleges célja a céltzott terápiák bemutatása a gyulladásos reumatológiai betegekkel munkájuk kapcsán találkozó, de ezeket a gyógyszereket napi rutinjuk során nem alkalmazó szakemberek számára. Emellett iránymutatást kíván nyújtani a céltzott kezelésben részesülő betegek tervezett ortopéd sebészeti műtétei kapcsán alkalmazandó eljárásokhoz.

Kulcsszavak: biológiai terápia, céltzott kezelés, ortopédsebészeti műtétek, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoetica, arthritis psoriatica

Céltzott terápiák kifejlesztése, előállítása és alkalmazása

A céltzott terápiák kifejlesztését azok a tudományos munkák alapozták meg, amelyek tisztázták a gyulladásos reumatológiai kórképek, ezen belül is elsősorban a rheumatoid arthritis (RA), az arthritis psoriatica (PsA) és a spondylitis ankylopoetica (AS) és a patomechanizmusát. Ezen vizsgálatok révén azonosították azokat a molekuláris és sejtes elemeket, amelyek a gyulladásos

aktivitás kialakításában, fenntartásában, a porc- és csontpusztulásban (pl. RA), vagy épp ellenkezőleg az elcsontosodásban (pl. AS) kulcsfontosságú szerepet játszanak. A biotechnológiai eljárások fejlődése lehetővé tette, hogy a kulcsfontosságú molekulák vagy sejtek ellen antitesteket termeltesenek, és azokat nagyüzemi szinten elő tudják állítani. Természetesen a fejlesztési fázisoknak is voltak zásutcai. A biológiai folyamatok diverzitására utalnak azok a sikertelen állatkísérletes vagy akár humán

klinikai vizsgálatok is, amelyek során esetenként a kulcsfontosságúnak ítélt molekulák kiiktatása hatástalannak bizonyult. A fejlesztések jelentős hányada ugyanakkor sikertörténetnek tekinthető, és olyan antitestek vagy fúziós proteinek kifejlesztését eredményezte, amelyek intravénásan vagy szubkután alkalmazva hatásosnak és biztonságosnak bizonyultak az említett kórképekben. A további fejlesztések eredményeként olyan új szerek kerültek piacra, amelyekből kiiktatták az előállítás során a

molekulában maradt „emberidegen” fehérjeszakaszt. Így jöttek létre a humanizált ellenanyagok, amik immunológiai szempontból a kezelt szervezet számára egyre elfogadhatóbbá váltak. A nagy molekulájú célzott kezelések még szélesebb körű elterjedését a készítmények magas ára nehezíti. Részben a fejlesztési, részben az előállítási költség miatt ezek a szerek jelentősen terhelik a társadalombiztosítást. Ezen készítmények egy részének szabadalmi védeltsége már lejárt, vagy a közeljövőben le fog járni, így lehetővé válik az ún. követő molekulák gyártása, engedélyeztetése és forgalmazása. Biológiai terápiák esetén az utánkövető molekulákat a tökéletes hasonlóság hiányában biohasonlóknak nevezük. A célzott kezelések másik iránya a sejten belüli jelátviteli folyamatok befolyásolása. Ennek érdekében olyan kis molekulájú gyógyszerek kerültek kifejlesztésre, amelyek a sejtmembránon áthatolva fejtik ki hatásukat olyan jelátviteli folyamatok blokkolása révén, amelyek a gyulladást mediátorok termelését gátolják, vagy az ún. antiinflammatorikus folyamatokat serkentik. Mivel az egyes gyulladást kórképekre típusos jelátviteli útvonalak jellemzőek, ezek célzott befolyásolása betegség-specifikus kezelést tesz lehetővé.

A következőkben a RA, AS és PsA kezelésben az elmúlt években bevezetett innovatív készítmények legfontosabb jellemzői kerülnek bemutatásra. Ezekben a kórképekben a biológiai terápia célpontjai lehetnek a gyulladást citokinek, így a tumor necrosis faktor- α (TNF α), az interleukin-6 (IL-6) és 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 célzott szerek közül megemlítendők a JAK (Janus)-kináz- és a foszfodiészteráz-4 gátlók. A szisztémás autoimmun kórképek, valamint az esetenként ízületi tünetekkel kísért gyulladást bélbetegségek célzott kezelése túlmutat ezen összefoglaló terjedelmén.

Gyógyszercsoportok és indikációs területeik

TNF α -gátlók

A TNF α a proinflammatorikus citokinek kaskádjában központi szerepet játszik, így blokkolása révén a gyulladást folyama-

tot előidéző, serkentő további mediátorok termelődése is csökken. Emellett a TNF α blokkolása révén a gyulladást sejtek apoptotikus folyamata felgyorsul, tovább csökkentve a gyulladást circulus vitiosus folyamatát. A TNF-blokkolást monoklonális antitestek és receptorfúziós protein révén egyaránt lehetséges, előbbieket közé tartozik az infliximab, adalimumab, golimumab, és certolizumab pegol, míg az utóbbi képviselője az etanercept. A TNF-gátlók RA, PsA és AS esetén is sikerrel alkalmazhatók reumatológiai indikációval. Már rövid távon jelentősen csökkentik a betegség okozta fájdalmat és mozgáskorlátozottságot, javítják a páciensek életminőségét, tartós adásuk pedig kedvezőbbé teszi a betegségek kimenetelét, vagyis a röntgennel kimutatható elváltozások mérséklése révén enyhítik az érintett ízületek deformitását. Ez RA esetén az eróziók számának és súlyosságának csökkenésében, a kézcsukló deformitások enyhébb voltában, míg AS esetén a gerinc elcsontosodásának lassulásában nyilvánul meg. PsA esetén a betegségre a csontdestrukció és csontújdonképződés egyidejűleg és párhuzamosan figyelhető meg, a TNF-gátlók ez esetben is lassítják a röntgennel kimutatható elváltozások létrejöttét. Természetesen minél korábban indul a hatékony kezelés, annál kisebb mértékű a radiológiai progresszió, így típusos mozgásszervi anamnézis és fizikális eltérések esetén a beteget mihamarabb reumatológiai szakrendelésre javasolt utalni. A TNF-gátló kezelés elkezdése előtt tisztázni kell az érintett betegekben az esetleges látens tbc vagy hepatitis B-fertőzést, mivel a kezelés ezen kórképek fellángolását okozhatja. Ugyancsak ellenőrizni kell a kezelés elkezdése előtt és félévente-évente a kettős szálú DNS elleni autoantitestek esetleges jelenlétét. Autoimmun reakcióként ezen autoantitestek megjelenhetnek a szérumban, de legtöbbször nem bírnak klinikai jelentőséggel. Egyéb potenciális mellékhatások, így a daganatos betegségek, demyelinizációs kórképek gyakoribbá válása nem igazolódott a regiszterek adatai alapján.

Interleukin-6 gátlók

Bár az IL-6 nagy mennyiségben mutatható ki RA-s synoviumban és spondyloarthritisekben, ezen belül is AS-ben és PsA-ban a

sacroiliacalis és a perifériás ízületekben, ennek ellenére az IL-6 gátlás csak RA-ben bizonyult hatékonynak. Az IL-6 pleiotróp citokinként a gyulladást citokin kaskád létrejöttébe számos ponton képes beavatkozni. Az IL-6 gátlók közül a tocilizumab és a sarilumab került törzskönyvezésre. RA-ban jelentősen csökkenti a betegség okozta panaszokat, a következményes mozgásszervi funkciózavart, és javítja az érintettek betegséggel kapcsolatos életminőségét is. A radiológiai progresszió gátlása, más szóval az ízületi deformitások létrejöttének mérséklése révén javítja az RA hosszú távú kimenetelét is. Mellékhatásprofilja némiképp eltér a TNF-gátlóktól. A forgalomban levő IL-6 gátlók csökkenthetik a neutrophilek számát, ugyanakkor nem egyértelmű a kapcsolat a neutrophilszám-csökkenés és a súlyos infekciók előfordulása között. Ha alkalmazásuk során leukopenia vagy neutropenia észlelhető, dóziscsökkentés, míg jelentős sejtszámcsökkenés esetén a kezelés elhagyása javasolt. Mivel hatásmechanizmusánál fogva a szisztémás gyulladást folyamatok mérsékléséhez képest jelentősebben tudja az akut fázis reakciókat csökkenteni, vagyis alkalmazásuk esetén nyilvánvaló ízületi gyulladást is tapasztalhatunk normális Westergren vagy C-reaktív protein szérumszintet, IL-6 blokkoló alkalmazása esetén a RA aktivitásának monitorozásában helytelen csak a laboratóriumi vizsgálati értékekre hagyatkozni.

Interleukin-17 gátlók

Spondyloarthritisekben, így AS-ben és PsA-ban a hagyományos kezelésekre nem reagáló betegségformák esetén egészen a közelmúltig biológiai terápiás lehetőségként csak a TNF α -gátlók álltak rendelkezésre. A betegség pathomechanizmusának vizsgálata már évekkel ezelőtt tisztázta az IL12/23 és IL-17 tengely szerepét, így feltételezhető volt, hogy az IL-17 blokkoló képesek javítani a betegségcsoportra jellemző gerinc- és perifériás ízületi gyulladást, valamint az esetlegesen társuló psoriasis is. Mivel az IL-17 molekulák többféle alegység dimereként aktív biológiailag, illetve a receptortípusok sem egységesek, így több, különböző támadáspontú készítmény fejlesztése indult el. Ezek közül a secukinumab került a közelmúltban törzskönyvezésre. AS-ben és PsA-ban egyaránt

hatékonyan csökkenti a betegségaktivitást, és javítja az érintettek funkcionális állapotát. Lassítani képes AS-ben a gerinc elcsontosodásának folyamatát is, ezt a hatását leginkább korai alkalmazás esetén képes kifejteni. A klinikai vizsgálatokban a mellékhatások hasonló gyakorisággal jelentkeztek, mint TNF α gátlóknál. A közeljövőben további IL-17 blokkolók befogadása is várható spondyloarthritisekben.

Kostimulációs szignál gátlása

A T-lymphocyták aktiválódásához, valamint a gyulladás további sejtes és molekuláris elemeit stimuláló effektor T-sejteké válásához a T-sejt receptoron történő antigénspecifikus jelátvitel mellett további, ún. kostimulációs szignál is szükséges. Ennek hiányában a gyulladás aktív T-sejt indukált kaszkádja gyengül. Ezen kostimulációs szignál abatacepttel blokkolható, amely RA-ben alkalmazható sikerrel. A betegség aktivitásának mérséklése, a fájdalom és funkciókárosodás mérséklése mellett csökkenti az ízületek strukturális károsodását is. 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 gátlása

A B-lymphocyták a gyulladásos mozgásszervi kórképekre jellemző patológiás immunreakció esetén nemcsak autoantitesteket (pl. rheumatoid faktor) termelnek, hanem antigénprezentáló sejtként a T-sejt aktivációban is tevékenyen részt vesznek. A B-sejt gátlást először hematológiai kórképekben alkalmazták, ezt követően került RA-ban alkalmazásra. 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 autoantitest, így rheumatoid faktor vagy citrullinált fehérjék elleni antitest. A potenciális mellékhatásokkal kapcsolatos előnye, hogy nem emeli a látens tbc-fertő-

zés reaktivációjának rizikóját, ugyanakkor intravénásan alkalmazott makromolekulaként infúziós reakciók előfordulhatnak.

Kis molekulású célzott kezelések

Ezek a bevezetés alatt álló, de már törzskönyvezett készítmények szerkezetükben különbözőek, ugyanakkor hatásmechanizmusukban hasonlóak a korábban bemutatott nagy molekulájú biológiai szerekekkel összevetve. Kis molekulásúak, ezért per os alkalmazhatók, intracellulárisan hatnak, és olyan jelátviteli folyamatokat befolyásolnak, amelyek kulcsfontosságúak a gyulladásos reumatológiai kórképek kialakulása és aktivitása szempontjából. Az első kis molekulású célzott kezelést, a janus-kináz (JAK) gátlók közé tartozó tofacitinibet az Amerikai Gyógyszerügyi Hatóság már 2012-ben törzskönyvezte RA-s betegek terápiájára, Európában azonban csak évekkel később került befogadásra. A tofacitinib a JAK-1 és JAK-3 gátlása révén RA-ban erős gyulladáscsökkentő, így következményes fájdalomcsillapító hatású, mozgásszervi-funkciójavító 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, amely APs kezelésében alkalmazható sikerrel. A gyógyszer intracellulárisan specifikusan gátolja a 4-es típusú foszodiészterázt, s a következményes sejten belüli cAMP-szint emelkedés módosítja az intracelluláris jelátviteli folyamatokat, amelynek révén összességében csökken a proinflammatorikus, és növekszik az antiinflammatorikus citokinek termelődése. Ennek következtében gyulladáscsökkentő hatása mellett gátolja a betegség progresszióját és javítja kimenetelét. Mellékhatásprofilja összességében kedvező, felső légúti infekciók és fáradékonyság gyakoribbá válását írták le, amelyek azonban nem befolyásolták a további gyógyszereszedést.

Javasolt teendők célzott kezelésben részesülő reumatológiai betegek tervezett ortopédsebészeti beavatkozása kapcsán

Mivel a célzott terápiák csak az elmúlt években terjedtek el széles körben, ráadásul a készítmények csak az ún. biológiai terápiás centrumokban alkalmazhatók, így a potenciális mellékhatásaik miatti aggodalom meglehetősen nagy. A gyulladásos reumatológiai kórképekben szenvedők várható élettartama a megfelelő kezelések következtében jelentősen nem rövidebb, így ők is ki vannak téve a degeneratív mozgásszervi betegségeknek, amire ráadásul esetenként alapbetegségük is hajlamosít. Ennek következtében egyre nagyobb számban esnek át tervezett ortopédsebészeti beavatkozáson, amelyek nagy része térd- vagy csípőízületi protetizáló műtét. A célzott kezelések valamelyest növelik a műteti fertőzéses komplikációkat, befolyásolják a sebgyógyulást, ugyanakkor tartós elhagyásuk a gyulladásos alapbetegség fellángolásának veszélyével jár, így a közelmúltig azt javasolták, hogy az adott készítmény féléletidejének kétszeres időtartamáig célszerű kihagyni ezeket a kezeléseket. Mivel ezen ajánlás csak szakértői véleményeken alapult, és randomizált kontrollált vizsgálatok nem támasztották alá, az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology, ACR) és az Amerikai Csípő- és Térdsebészeti Társaság (American Association of Hip and Knee Surgeons, AAHKS) megalkotott egy új, evidenciaalapú útmutatót a célzott kezelésben részesülő gyulladásos reumatológiai betegekben szenvedők műtét körüli gyógyszer módosításával kapcsolatosan. Bár az ajánlás térd- és csípő protetizáló műtétekre vonatkozik, alkalmazható egyéb, perioperatív infekció szempontjából hasonló rizikóval bíró sebészeti beavatkozások esetén is. Az ajánlás elkészültét szisztematikus szakirodalmi elemzés előzte meg. Ennek alapján megállapítható volt, hogy a célzott, biológiai terápiában részesülő betegeknél a perioperatív fertőzések és súlyos nemkívánatos események kb. másfélszeresére nőnek, így az alkalmazott biológiai terápiás szert a műtét előtt el kell hagyni. A gyógyszer adását szerencsére nem szükséges hosszú időre felfüggeszteni. Az ajánlás szerint a műtétet úgy célszerű időzíteni, hogy az az esedékes

következő gyógyszerbeadási időre essen, s az operáció kapcsán csak ezt a dózist kell kihagyni. Ezen módszerrel kivédhető a gyulladásos reumatológiai kórkép fellángolása a műtét kapcsán, és jelentősen nem is nő a perioperatív fertőzés veszélye. A másik fontos kérdés a biológiai terápiás készítmény folytatása a műtét után. Általánosságban ez a 14. naptól adható, ez alatt rendszerint teljesen megszűnik a seb váladékozása, de természetesen, ha sebészi szempontból a fertőzésveszély továbbra is fennáll, akkor halasztandó a célzott kezelés újrakezdése. Speciális helyzete van a biológikumok között a rituximabnak, amely tartósan csökkenti a B-sejtek számát. Ezen készítmény alkalmazása esetén, figyelembe véve az ortopédsebészeti beavatkozás elektív jellegét, a beavatkozást lehetőség szerint legalább

fél évvel a megelőző dózist követő időpontra célszerű tervezni.

További fontos kérdés a biológiai terápia alkalmazása során végzett ortopédsebészeti beavatkozásnál a perioperatív antibiotikus kezelés kérdése. Az ajánlás szerint ilyen betegeknél nem szükséges az egyébként is alkalmazott protokoll megváltoztatása. A javasolt antibiotikumok a cefazolin vagy vancomycin vagy clindamycin, de természetesen figyelembe kell venni a helyi vagy nemzeti sajátosságokat a profilaxis kapcsán. Az antibiotikum-kezelés idejével kapcsolatos vélemények egyelőre nem egységesek, a leginkább elfogadott ajánlások a bőrmetszést megelőzően 60 perccel javasolják kezdeni, majd a műtétet követően 24 órával befejezni a perioperatív profilaktikus kezelést.

Összefoglalás

A megfelelő időben alkalmazott célzott terápiák a gyulladásos reumatológiai kórképekben szenvedő betegek számára kedvező életminőséget és betegségekmenetelt képesek biztosítani.

A kezelést megelőzően elvégzett szűrővizsgálatokkal és megfelelő betegkövetéssel, a társszakmák képviselői közötti konzultációkkal ezek a készítmények hosszú távon is biztonságosan alkalmazhatók. A tervezett ortopédsebészeti műtétek kapcsán kihagyva és a sebgyógyulást követően újrakezdve a célzott terápiás szereket az alapbetegség fellángolása és súlyos szövődmények veszélye nélkül eshetnek át a betegek az operáción.

Irodalom

1. Poór Gyula: Biológiai terápia a hazai reumatológiai gyakorlatban. Medicina Könyvkiadó, 2017
2. Goodman SM et al. 2017 American College of Rheumatology/American Association of Hip and Knee Surgeons Guideline for the Perioperative Management of Antirheumatic Medication in Patients With Rheumatic Diseases Undergoing Elective Total Hip or Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty. 2017;32:2628–2638.