

BIOLÓGIAI TERÁPIA AUTOIMMUN GYULLADÁSOS KÓRKÉPEKBEN ÉS INFEKCIÓK

Amit a családorvosnak tudnia kell

Rákóczi Éva dr.

*Debreceni Egyetem, Klinikai Központ,
Belgyógyászati Intézet,
Debrecen*



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

Az autoimmun gyulladásos betegségek legtöbb esetben olyan élethosszig tartó kórképek, amelyek miatt a betegek igen sérülékenyek. Az immunszuppresszív terápia miatt a betegek fogékonyabbak az infekciókra. A fertőzések lezajlása eltérhet a normál populációban észlelt folyamattól, a lázas állapot megjelenése során nem mindig egyértelmű, hogy a betegség fellángolásával, vagy egy kezdődő infekcióval állunk szemben. Mindezek miatt ezt a betegcsoportot kiemelt figyelemmel kell kísérni az alapellátásban is. A biológiai terápia mérföldköves változást hozott a betegek életében az életminőség javításával. Az új kezelési eljárás azonban olyan kockázati tényezőket eredményezett, amelyek miatt fokozott éberségre van szükség a multidiszciplináris ellátás során, azaz minden ellátó orvosnak lépnie kell, ha például fertőzésgyanú miatt kerül látóterébe a beteg. A fertőzések megjelenése, lefolyása ebben a betegcsoportban akkor értelmezhető igazán, ha tisztában vagyunk a biológiai terápia alapjaival is. Az opportunista infekciók gyakoriságuk miatt fokozott figyelmet érdemelnek, felismerésük nehéz, speciális diagnosztikai háttérrel igényelnek. A legfontosabb, hogy a biológiai terápiával kezelt beteg állapotváltozását minden esetben komolyan vegyük, és mielőbbi segítséget kérjünk, ha az alapellátás szintjén nem lehet továbblépni. A védőoltások megelőznek súlyos fertőzéseket, ezért a két legfontosabb, a pneumococcus okozta fertőzések és az influenza elleni oltás beadásáról köteles a háziorvos gondoskodni. A legkézenfekvőbb a védőoltások beadása a biológiai terápia előtt; de ha már elindult a kezelés, a védőoltások programozásához vakcinológiában jártas infektológus véleményezése elengedhetetlen.

A BIOLÓGIAI TERÁPIÁK ÉS IMMUNOLÓGIAI HATÁSUK

Ahhoz, hogy megértsük a biológiai terápia veszélyeit, tisztában kell lennünk az egyes biológiai szerek immunrendszert befolyásoló hatásaival. A biológikumok a gyulladásos folyamatokhoz szükséges alkotóelemek ($\text{TNF}\alpha$, interleukinek, integrinek) működésébe, illetve a sejtes

immunválasz kialakításába (T/B-sejtek) avatkoznak be. A $\text{TNF}\alpha$ a makrofágok, a granulociták, a természetes ölősejtek és a T-sejtek által termelt citokin. Ez a proinflammatorikus citokin jelentős szerepet játszik a sejtek differenciálódásban és a proliferációban, a citokin és a kemokinprodukción, valamint a granulomaképzés folyamatában. Szintje megemelkedik fertőzésekben és a gyulladásos folyamatok

ban. Ennek megfelelően az anti-TNF α -terápia során gátlás alá kerül a további citokintermelődés, mely során a gyulladásos kaszkád blokkolása következik be, illetve sérül a granulomaképzés folyamata is. További proinflammatorikus citokin az IL-1, mely a veleszületett immunrendszer egyik elemeként a marofágok, a monociták és dendritikus sejtek által termelődik. Az IL-1 citokinnek kiemelt szerepe van a fertőzések leküzdésében, miszerint részt vesz a B-sejt aktivációjában, az IL-6, a TNF α és az IL-8 aktivációjában. Az IL-6 proinflammatorikus citokinnek fontos résztvevője a gyulladásos kaszkádnak és az akutfázisválasznak. A CD20 a B-sejteken expresszálandó olyan fehérjemolekula, amely elsődleges a normál B-sejtes immunválaszban (2). A JAK-kinázok a citokinek sejten belüli jelátvitelében játszanak fontos szerepet.

a TNF α -gátló-szerek (etanercept, adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol). A CD20 elleni rituximab, a CD80/86 gátló abatacept, az IL-1R elleni anakinra, az IL-6R elleni tocilizumab, az IL-12/23 elleni ustekinumab, IL-17A elleni secukinumab, ixekizumab monoklonális antitestek. Az integrinnek olyan sejtfelületi glükoproteinek, melyek az immunsejtek adhéziójához, migrációjához és egyben aktivációjukhoz szükségesek. A JAK-kináz-inhibitorok, a tofacitinib és a bari-citinib, a rheumatoid arthritis legújabb biológikumai. Az integrin- α 4-gátló natalizumab és az integrin- α 4 β 7-gátló vedolizumab a Crohn-betegség terápiás monoklonális antitestjei. Az 1. táblázat az Amerikai Gyógyszerészeti Intézet (FDA, Food and Drug Administration) által engedélyezett, jelenleg forgalomban lévő biológiai terápiás szerek indikációs köreit mutatja be (1).

A BIOLÓGIAI TERÁPIÁK CSOPORTOSÍTÁSA, ALKALMAZÁSI KÖRÖK

A biológiai szereket malignus és nem malignus gyulladásos kórképekben alkalmazzák. Jelen cikk a nem malignus kórképekre koncentrál, és a járóbeteg-ellátásban is megjelenő, egyre növekvő számú biológiai terápiák veszélyeire hívja fel a háziorvosok figyelmét. Magyarországon 2003-ban 1 beteg kapott biológiai terápiát autoimmun gyulladásos betegségben, 2006-ban közel 900 fő, majd ez a szám 2010-re 6000 betegre bővült. A legújabb, és egyben legismertebb biológikumok,

OPPORTUNISTA FERTŐZÉSEK BIOLÓGIAI TERÁPIA MELLETT

Az opportunisták kórokozók egészséges immunrendszerű személyekben előfordulva sem okoznak általában fertőzést, sérült immunitású betegekben azonban súlyos lefolyású kórfolyamatot indítanak el. Biológiai terápiák mellett elsősorban *Mycobacterium tuberculosis*, atípusos mycobaktérium- (non-tuberculosis mycobaktérium, NTM-), Herpes zoster-vírus, *Pneumocystis jiroveci* és *Histoplasma capsulatum* okozta fertőzések fordulnak elő opportunisták módon.

RHEUMATOID ARTHRITIS	ARTHRITIS PSORIATICA, SPONDYLITIS ANKYLOPOETICA	PSORIASIS	CROHN-BETEGSÉG	COLITIS ULCEROSA
TNFα-gátlók				
Etanercept	Etanercept	Etanercept	–	–
Adalimumab	Adalimumab	Adalimumab	Adalimumab	–
Infliximab	Infliximab	Infliximab	Infliximab	Infliximab
Golimumab	Golimumab	–	–	Golimumab
Certolizumab pegol	Certolizumab pegol	–	Certolizumab pegol	–
Egyéb biológikumok				
Rituximab	–	Secukinumab	Natalizumab	–
Tocilizumab	–	Ixekizumab	Vedolizumab	Vedolizumab
Anakinra	–	Ustekinumab	–	–
Tofacitinib	–	–	–	–
Baricitinib	–	–	–	–
Abatacept	–	–	–	–

1. táblázat:
Az FDA által jóváhagyott, jelenleg elérhető biológiai terápiás szerek indikációs köre gyulladásos betegségekben

A TBC ÉS A BIOLÓGIAI TERÁPIÁK

A biológikumok hatásspektruma alapján eltérő tuberkulózis (TBC-) infekciós rátával rendelkeznek. Tekintve, hogy a granulomaképzésben a TNF-alfa játszik jelentős szerepet, számos vizsgálat történt a biológiai terápia bevezetése óta a TNF α -gátló kezelések TBC-előfordulására vonatkozóan.

Az elérhető tanulmányok 2000 óta változó incidenciát mutatnak országonként. Egy új, prospektív, svéd tanulmány (közel 50 000 beteg) alapján a rheumatoid arthritises (RA) betegeknél a TBC előfordulására 4-szeres rizikóemelkedést találtak a normál populációhoz viszonyítva (3). Ebben a vizsgálatban összehasonlították a TBC előfordulását olyan rheumatoid arthritises betegek esetében is, akiket 2002 és 2011 között biológiai terápiával kezeltek. Az eredmények azt igazolták, hogy a biológiai-naív betegekhez képest a biológiai terápia a TBC rizikóját 2,5-szeresre emelte RA-ben. 2017-ben egy tajvani munkacsoport áttekintő tanulmánya elemezte a 2000 és 2015 közötti időszakot TNF α -gátlók és egyéb biológikumok mellett előforduló TBC-s esetekre vonatkozóan (4). Eredményeik alapján összevetve a 1999 és 2009 közötti időszakot a 2000-2015 közti periódussal azt találták, hogy etanercept és adalimumab mellett a TBC előfordulási aránya csökkent a második, 15 éves ciklusban. A vizsgálat során nem észleltek egyetlen TBC-s esetet sem az újabb TNF α -gátló golimumab, sem a target-biológikumok, tocilizumab, abatacept vagy tofacitinib mellett. Az említettekre bizonyára hatással volt az ajánlásoknak megfelelő, biológiai terápia indítása előtti hatékony TBC-szűrés kifejlesztése.

NTM-FERTŐZÉS ÉS BIOLÓGIAI TERÁPIÁK

Bár kevés vizsgálat készült az atípusos mycobaktérium-fertőzések és a biológiai terápiák viszonylatában, a legújabb eredmények azt sugallják, hogy az alacsony TBC-incidenciájú területeken erre a fertőzésformára kiemelten oda kell figyelni a fokozatosan emelkedő rizikó miatt (5). Az atípusos mycobacterium-fertőzésekre hajlamos rizikóbetegség-csoportok (krónikus obstruktív légúti betegség, cisztás fibrosis, bronchiectasia, tüdőtumor, HIV-fertőzés, diabetes mellitus) mellett a fertőzés halmozódását figyelték meg TNF α -gátló kezelés mellett (különösen infliximab) RA-s be-

tegekben (6). Magyarországon, a Corden Mycobakterológiai Referencia Laboratórium adatai alapján, 2008-ban a leggyakrabban előforduló kórokozók a *Mycobacterium avium complex* és a *Mycobacterium xenopi* voltak (7). A kórokozók megoszlása mellett az érintett betegcsoportok nem ismertek, így nem feltárt, vajon hány biológiai terápiával kezelt autoimmun gyulladásos beteg szerepelt a 2008-as NTM-fertőzettek között. A nemzetközi ajánlások egyelőre nem írnak elő NTM-szűrést a biológiai terápia beállítása előtt, az irodalmi adatok tükrében azonban célszerű észben tartani megjelenésüket a kezelés alatt.

A HERPES ZOSTER ÉS A BIOLÓGIAI TERÁPIÁK

A herpes zoster (HZ) a varicella zoster vírus (VZV) reaktivációjával jelentkező, igen fájdalmas és sokáig elhúzódó postherpeses neuralgiát okoz, mely elsősorban az 50 éven felüli korosztályt érinti. Az idősök kiemelt rizikója mellett fokozottabb megjelenéssel kell számolni immunhiányos betegeknél. A VZV reaktivációja az egyik leggyakoribb vírusfertőzés biológiai terápiával kezelt betegeken. *Yun és munkatársai* 2006 és 2011 között vizsgálták RA-s betegek esetében előforduló HZ-fertőzését abatacept, adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, rituximab és tocilizumab kezelés mellett (8). A közel 30 000 kezelési esemény során 423 HZ-fertőzést regisztráltak; az alkalmazott biológiai terápiák között szignifikáns eltérést nem találtak. Újabban a HZ-fertőzés rizikójának figyelemre méltó emelkedését jeleztek tofacitinib-kezelés mellett is (9). Egy 2016-ban publikált összehasonlító tanulmány azonban arra hívta fel a figyelmet, hogy szisztémás lupusos betegeknél, gyulladásos bélbetegeknél, illetve rheumatoid arthritisen a HZ előfordulása már jóval fiatalabb életkorban (21 és 50 év között) jelentkezik, mint az átlagpopulációnál (10). A HZ ellen újabban rendelkezünk védőoltással, mely élővírus-tartalma miatt fokozott óvatosságra int; biológiai terápia mellett az oltás beadása tilos.

A HEPATITIS B-FERTŐZÉS ÉS A BIOLÓGIAI TERÁPIÁK

A HZ mellett a másik leggyakoribb vírusreaktivációs probléma a Hepatitis B-vírus-fertőzés. Reaktivációról beszélünk abban az esetben, ha a HBV-DNS szérumszintje leg-

alább 1 log emelkedést mutat, illetve ha HBV-DNS detektálható HBsAg-pozitivitással vagy pozitív anti-HBc-érték látható HBsAg-negativitás mellett. A krónikus HBV-fertőzöttekben (HBsAg-pozitív) 5-8-szor nagyobb eséllyel alakul ki reaktiváció. Biológiai terápia során a legtöbb reaktivációt vagy TNF α -gátló-kezelés, vagy CD20 elleni terápia során regisztrálták pozitív HBsAg-szerológiai eredményű betegek esetében (11). Az irodalmi adatok alapján lényegesen kisebb reaktivációs arány látható abatacept vagy tocilizumab mellett (12, 13).

EGYÉB FERTŐZÉSEK

A *Pneumocystis jiroveci* és a *Histoplasma capsulatum* okozta opportunisták fertőzések magasabb előfordulási aránya korábban ismert biológiai terápia mellett. A *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PJP) halmozódását először infliximab alkalmazása mellett észlelték. 2003-ig 83 esetet jelentettek 27%-os mortalitással (14). A későbbiekben továbbra is megfigyelhető volt PJP előfordulása TNF α -gátló kezelés alatt változó incidenciával (4,6-8,8/1000 betegév), legmagasabb arányban Japánban, alacsony incidenciával Európában és Amerikában. Az incidencia feltehetőleg magasabb lenne pontosabb esetdefiníció és szenzitívebb diagnosztika alkalmazásával. Az eltérő és egyben ellentmondásos incidencia miatt jelenleg szűrésre, kemoprofilaxisra nincs szükség.

A histoplasmosis a másik leggyakoribb opportunisták gombafertőzés biológiai terápia mellett. 2008-ban az Amerikai Gyógyszerészeti Intézet figyelmeztetést adott ki TNF α -gátlók mellett megjelenő histoplasmosis halmozódás miatt (15). Histoplasmosis esetén a biológiai terápiát azonnal fel kell függeszteni, és antifungális szer indítását kell kezdeményezni. Szűrésre vagy kemoprofilaxisra a jelenlegi ajánlásoknak megfelelően nincs szükség.

A HÁZIORVOS ÉS A BIOLÓGIAI TERÁPIÁVAL KEZELT BETEG – PRAKTIKUMOK

A BIOLÓGIAI TERÁPIA RÖGZÍTÉSE

Az alapellátó orvosának első körben rögzítenie kell minden biológiai terápiával kezelt betegnek a pontos terápiáját, annak időpontjait, mert egy ártatlannak tűnő fertőzés is vég-

zetes lehet az immunszuppresszió mellett. A pontosan rögzített kezelési protokoll segít a gondolkodásban, és időben jól illeszthető a kórlefolyás mellé. A dokumentációban jelezzük, mit kap a beteg, milyen intervallumokban jár a kezelés, és milyen egyéb immunszuppresszív terápiában részesül (pl. szteroid, és annak dózisa).

A FERTŐZÉSEK FELISMERÉSE

Az opportunisták fertőzések felismerése nem könnyű, de a TBC-re jellegzetes fogyás, éjszakai izzadás, illetve elhúzódó köhögés felismerése néhány kérdéssel könnyen körbejárható, ha a beteg panaszos. Ugyanez vonatkozik a leggyakrabban pulmonális manifesztációjú NTM-fertőzésekre is. A beteg a HZ bőrtüneteinek megjelenése előtt már egy héttel panaszkodhat fájdalomra; reaktivációra a fájdalom egyéb organikus eredetének kizárása esetén gondolni kell biológiai terápia mellett. Természetesen azoknál a betegeknél jön szóba HZ, akik valaha átestek varicellafertőzésen. Mindezek miatt érdemes a biológiai terápiában részesülő betegnél tájékozódásképpen varicellaszserológiát végezni.

Ha egy biológiai terápiával kezelt betegnél infekcióra utaló panaszok, tünetek jelentkeznek, vizsgáljuk ki a beteget, történjék mielőbb laborvizsgálat, és alaposan járjuk körbe, mi lehet a fertőzés góca (mellkasröntgen, vizelettenyésztés), ugyanis az infekció súlyosabb lefolyású lehet a szokványosnál, és az alapbetegség is aktiválódhat. Azonnal kérjük szakellátók-sürgősségi ellátók segítségét, ha a beteg állapota progrediál, mert ezen betegek állapota gyorsan változik, sokszor tüneteizigényen is szépszisbe torkollhat, melynek ellátása intézményi feladat és körütekintő ellátást igényel.

A VAKCINÁCIÓS STÁTUSZ ISMERETE, A JAVASOLT VAKCINÁK BEADÁSI RENDJE

A felnőttkori, nem kötelező oltások ismerete azért fontos, mert a biológiai terápia mellett már sokkal nehezebb a vakcináció; élő kórokozót tartalmazó oltásokat (varicella-, MMR-, sárgalázvakcina) ugyanis nem lehet a biológiai terápia mellett beadni. A biológiai terápiák eltérő hatásmechanizmusa, targetsejtjei miatt nem minden oltás vált ki megfelelő immunválaszt, ezért a biológiai terápiához történő illesztésük és az oltási program tervezése infektológiai vakcinációs szakambulancia feladata.

Ha a beteg külföldi utazásra készül, szintén a szakambulancia véleményét javasolt kérni a szükséges és lehetséges oltások beadásához.

A területen és a kórházban szerzett pneumonia egyik leggyakoribb kórokozója, a *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus) által okozott súlyos fertőzések kivédésére napjainkban már rendelkezünk olyan immunogén konjugált oltással, amely alapvető fontosságú a megelőzésben. A pneumococcus okozta fertőzések elleni oltások közül a magasabb szerotípusszámmal rendelkező poliszacharid-oltást a konjugált oltáshoz szigorúan illesztve lehet beadni; a két oltás segítségével megfelelő védelem érhető el ezekben a betegekben

is (16, 17, 18). Az influenzavírus behatolásával utat nyithat a bakteriális fertőzéshez, ezért a szezonális influenza elleni oltás legalább olyan fontos, mint a pneumococcus okozta fertőzések elleni oltás. A HZ elleni védőoltás élő vírust tartalmaz, ezért biológiai terápia mellett tilos alkalmazni. Immunizációt ebben az esetben csakis a biológiai terápia előtti időszakokra lehet tervezni. A legideálisabb időpont minden oltás tekintetében a biológiai terápia kezdése előtti időszak. A biológiai terápia előtti és melletti oltási program elkészítéséhez védőoltások programozásában jártas infektológus véleményére kell támaszkodni.

IRODALOM

1. Davis BP, Ballas ZK. Biologic response modifiers: Indications, implications, and insights. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(5): 1445–1456.
2. Hall V, Johnson D, Torresi J. Travel and biologic therapy: travel-related infection risk, vaccine response and recommendations. *J Travel Med* 2018; 1: 25.
3. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1212–1217.
4. Chong Hong Lim, Hsin-Hua Chen, Yi-Hsing Chen, et al. The risk of tuberculosis disease in rheumatoid arthritis patients on biologics and targeted therapy: A 15-year real world experience in Taiwan. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178035.
5. Baddley JW, Winthrop KL, Lang Chen, et al. Non-viral Opportunistic Infections in New Users of TNF Inhibitor Therapy: Results of the Safety Assessment of Biologic Therapy (SABER) Study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(11): 1942–1948.
6. Mortaz E, Moloudizargari M, Varahram M, et al. What Immunological Defects Predispose to Non-tuberculosis Mycobacterial Infections? *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2018; 17(2): 100–109.
7. Hoefsloot W, van Ingen J, Andrejak C, et al. The geographic diversity of nontuberculous mycobacteria isolated from pulmonary samples: an NTM-NET collaborative study. *Eur Respir J* 2013; 42(6): 1604–13.
8. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 731–6.
9. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes Zoster and Tofacitinib Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(10): 2675–84.
10. Yun H, Yang S, Chen L, et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(9): 2328–37.
11. Zachou K, Sarantopoulos A, Gatselis NK, et al. Hepatitis B virus reactivation in hepatitis B virus surface antigen negative patients receiving immunosuppression: A hidden threat. *World J Hepatol* 2013; 5(7): 387–92.
12. Padovan M, Filippini M, Tincani A, et al. Safety of abatacept in rheumatoid arthritis with serological evidence of past or present hepatitis B virus infection. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68(6): 738–43.
13. Barone M, Notarnicola A, Lopalco G, et al. Safety of Long-Term Biologic Therapy in Rheumatologic Patients With a Previously Resolved Hepatitis B Viral Infection. *Hepatology* 2015; 62(1): 40–6.
14. Kaur N, Mahl T. Pneumocystis jirovecii (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. *Dig Dis Sci* 2007; 52: 1481–4.
15. US Food and Drug Administration. Medwatch: the FDA safety information and adverse event reporting program (<http://www.fda.gov/medwatch>) (accessed 04 September 2008).
16. Rákóczi É, Bakos I, Sándor É, et al. Prevenar 13 védőoltás. Vakcináció betegeink és mindannyiunk védelmében. *Orvostovábbképző Szemle* 2013; 1–5.
17. Rákóczi É. Biológiai terápia reumatológiai kórképekben: fertőzőkockázat és -megelőzés. *Orvostovábbképző Szemle* 2015; 22:10.
18. Rákóczi É, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open*. 2017; 14:3(2): e000484.