

Dr. Szekanecz Zoltán tanszékvezető egyetemi tanár  
DE OEC Belgyógyászati Intézet Reumatológiai Tanszék, Debrecen



## Célzott terápia a reumatológiában

### Bevezetés: egy kis nevezéktan

A reumatológiai gyógyszeres terápia igen nagy változáson ment keresztül az utóbbi évtizedben. Amíg a „hagyományos” gyógyszerek (gyulladásgátlók, kortikoszteroidok, methotrexat, sulfasalazin, azathioprin, stb) klinikai alkalmazása hosszú ideig nagyrészt empirikus adatokon nyugszik és rendszerint több támadásponton hatnak, addig az 1990-es évektől megjelentek az egy meghatározott célponton ható szerek. Az arthritisek kezelésében arany standard methotrexat (MTX) hatásmechanizmusát például még ma sem értjük pontosan és „komolyabb” klinikai vizsgálatok már a biológiai terápia korában, a modern szerek vizsgálata során igazolták egyúttal a MTX hatékonyságát is (1-6).

A szakmai és köznyelv általában biológiai terápiáról beszél, holott biológiai szernek (biologikumnak) csak a fehérje természetű, nagy molekulatömegű, általában antitest vagy fúziós fehérje jellegű molekulákat nevezünk (2, 4, 5). Mint látni fogjuk, ugyanilyen komoly fejlesztés folyik a kis molekulatömegű, kémiai szerek kapcsán is (2, 7). Ezért az egy adott támadásponton ható biológiai és kémiai terápiát együttesen célzott terápiának javasolt nevezni. Ugyancsak használatos az immunterápia kifejezés, amely a célzott gyógyszeres terápián kívül magában foglalja az intravénás immunglobulinok alkalmazását és a sejterápiát (őssejtek, dendritikus sejtek) is (2).

A célzott terápia fő alkalmazási területe a hemato-onkológia. Itt fejlesztették ki a B sejteket gátló, a lymphomák kezelésére alkalmazott rituximabot, az angiogenezist (érújdonképződést), ezáltal a metasztázisképzést gátló vascularis endothelialis növekedési faktor (VEGF) gátlókat (pl. bevacizumab), de a kis molekulatömegű tirozinkináz gátlókat (pl. imatinib, sorafenib, masitinib) is az onkológiából kerültek át a reumatológiába. Ezen szerek tekintetében tehát legtöbb tapasztalattal az onkoló-

giában és reumatológiában rendelkezünk, de tumor necrosis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gátlókat használunk gyulladásos bélbetegségekben és psoriasisban is, VEGF inhibitorokat a szemészetben, IgE elleni antitestet asthmában, vagyis a célzott terápia lassan a medicina legtöbb területére bevonult.

Ami a reumatológiai kórképeket illeti, a lakosság 0,3-1%-át érintő, prototípusnak tekinthető rheumatoid arthritiszben (RA) vezették be először a célzott terápiát, de mint látni fogjuk az 1991-92-ben történt első alkalmazás óta eltelt csaknem két évtizedben az arthritisek többi formájában (spondylitis ankylopoetica, SPA; arthritis psoriatica, PsA; juvenilis arthritis, JIA) illetve a szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképekben (lupusbetegség, SLE; szisztémás sclerosis, SSc; poly-dermatomyositis, PM/DM; primer Sjögren szindróma, pSS; szisztémás vasculitisek) is megkezdődött a célzott terápia alkalmazása. Minden készítmény esetében ismerni kell a hivatalos indikációkat. Arthritisekben a TNF gátlók törzskönyvezték, de ma az indikáción túli („off-label”) gyógyszeralkalmazásra is törvényes lehetőség nyílt hazánkban is (pl. az SLE rituximab kezelése) (4, 8).

A célzott terápia, döntően a biologikumok arthritisekben történő alkalmazását a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium 2007-ben megújított, és a közelmúltban publikált Módszertani levele tartalmazza (8). Emellett a 2010-ben aktualizált hivatalos Eü. pontok és a finanszírozási protokollok tartalmazzák a hivatalos indikációkat és alkalmazási útmutatást (9).

A célzott terápiával kezelt betegek többségét az arthritisek képezik. Ezen esetek mintegy 15-20%-a refrakter a hagyományos bázisterápiára (disease-modifying drugs, DMARD; pl. MTX, leflunomid vagy kombináció). Ezeknek a betegeknek ma már szerte a világon célzott terápiát biológiai szereket adnak, és 2006. március 1-től ezen készítmények már hazánkban is rendelhetők a kijelölt centrumokban (8, 9) (1. táblázat).

Ebben az összefoglalóban áttekintjük a célzott terápiával kapcsolatos általános elveket (hatékonyság, kockázatok), majd célpont szerint csoportosítva tárgyaljuk a biologikumokat és a kis molekulatömegű szintetikus molekulákat. Röviden bemutatjuk a jelenleg elérhető készítményeket, majd részletesebben szólnunk az indikációt képező betegségekről (2. táblázat). Ugyancsak megemlítjük az egyéb, „off-label” alkalmazási lehetőségeket is. Végül didaktikusan összefoglaljuk a gyakorló orvos szerepét a célzott terápiát kapó beteg előszűrésében, kezelésében és gondozásában. További részleteket illetően utalunk a protokollra és a közelmúltban magyar és angol nyelven megjelent nagyobb összefoglalókra (1, 2, 4-6, 8, 9).

## A célzott terápia általános elvei

### Nomenklatúra

Bár az egyes elnevezések talán első látásra bonyolultnak tűnnek, mégis, egy meghatározott logikai rendszer szerint nevezték el a később bemutatandó molekulákat. A biologikumokon belül a monoklonális antitesteket „-mab” végződéssel látták el (pl. infliximab, rituximab). Ezen belül a humanizált antitestek végződése „-zumab” (pl. tocilizumab, certolizumab, ocrelizumab), a kiméráké „-ximab” (pl. infliximab, rituximab), a teljesen humánoké pedig „-mumab” (pl. adalimumab, golimumab, ofatumumab). A fúziós proteinek végződése pedig „-cept” (pl. etanercept, abatacept). A kémiai molekulák közül a tirozinkináz gátlókat pl. egységesen „-nib” végződéssel illetik (pl. imatinib, masitinib, sorafenib).

### Melyiket válasszam? Az egyénre szabott terápia lehetőségei

Mint láttuk, a célzott terápia fejlesztése a betegségek molekuláris pathogenezisén alapul. Történetileg először három TNF gátló (infliximab, etanercept, adalimumab) vált elérhetővé, így a '90-es években és e század elején logikus választás még nem volt lehetséges: a DMARD-ra nem reagáló betegek biologikumot kaptak. Ma hazánkban 7-8 biológiai ágens alkalmazása lehetséges. Ezek közül a TNF gátlók mellett már interleukin-6 (IL-6), B és T sejt inhibitorok is szerepelnek, ezért a gyulladásos kórkép pathogenezisén alapulva betegségekre szabott terápia is kivitelezhető. Amíg RA-ban, polymyositisben a TNF gátlók tűnnek a leghatékonyabbnak, addig SLE-ben, pSS-ben, Wegener-granulomatosisban a B sejt gátlás kecsegtethet inkább sikerrel. Az elérhető molekulák növekvő száma és az egyes terápiák hatékonyságát jelző genetikai és proteomikai biomarkerek felfedezése a kö-

zeljövőben valószínűleg lehetővé teszi majd az egyénre szabott célzott terápiát is (1, 4).

A beteg szempontjából egyedi választást egyéb tényezők is megszabhatják. Így pl. a TNF gátló kontraindikációja esetén (társuló demyelinizációs kórkép vagy SLE) eleve más támadáspontú szerekhez kell nyúlnunk. Miután egyes biologikumok (infliximab, rituximab, golimumab) kötelező jelleggel MTX-tal együtt alkalmazandók, a MTX ellenjavallata esetén természetesen ezen szerek sem alkalmazhatók. Ugyancsak mérlegelendő, hogy az egyes biológiai szerek között különbség lehet a kockázatok (fertőzések, szekunder autoimmun jelenségek) vonatkozásában, ezért magasabb infekcióveszély esetén a kevésbé kockázatos szert érdemes választani (8, 9).

### A célzott terápia általános szabályai

Mivel a reumatológiai kórképekben jelenleg kizárólag biologikumok törzskönyvezettek, az új kémiai szerek még, nem, a továbbiakban elsősorban a biológiai szerekről szólnunk. Mint említettük, hazánkban a biologikumok egyes indikációkban való alkalmazhatóságát elsődlegesen a közelmúltban megújított hivatalos Eü. pontok és finanszírozási protokoll (9), valamint a szakmai módszertani levél (8) szabályozza. A terápia a meghatározott 21 hazai centrum valamelyikében történhet. A centrumok közül a GYEK (Miskolc) gyerekcentrumként működik (1. táblázat).

A betegbeválasztásnak körültekintően, az említett hivatalos állásfoglalásokban meghatározott kritériumok alapján kell történnie. A részletek ismertetésére itt most nincs lehetőség. Röviden, ha a beteg klasszikus bázisterápia (pl. RA-ban heti 15 mg MTX vagy napi 20 mg leflunomid), majd legalább 3 hónapig alkalmazott DMARD kombináció mellett is aktív (a betegségaktivitást jelző DAS28 index 5,1-nél nagyobb), akkor célzott terápia adható. SPA esetében két megelőző, legalább 3-3 hónapig alkalmazott nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) szer hatástalansága és klinikai aktivitás (BASDAI index >4) igazolandó. A PsA és JIA esetében a szabály hasonlít az RA esetében elfogadotthoz. Szisztémás autoimmun-reumatológiai kórképekben (SLE, Sc, PM/DM, pSS, vasculitisek) egyelőre egyetlen biologikumnak sincs hivatalos indikációja. Ezen kórképekben tehát megfelelő egyedi igénylést kell benyújtani az OGYI-hoz, akik esetenként a kezelést engedélyezhetik (8).

A kezelés megkezdése előtt általános klinikai és laborvizsgálat, a fertőzések kiszűrése (kötelező jelleggel tbc, hepatitis B és C szűrés), az esetleges szisztémás betegség kizárására autoantitest-meghatározás (ANA, anti-dsDNS) szükséges. Ki kell zárni az ellenjavallatot képező állapotokat (pl. infekció, malignitás, demyeliniz-

**1. táblázat. Hazai biológiai terápiás centrumok**

Debreceni Egyetem OEC Reumatológiai Tanszék, <i>Debrecen</i>
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, <i>Budapest</i>
Budai Irgalmasrendi Kórház, <i>Budapest</i>
Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztály, <i>Debrecen</i>
Pécsi Tudományegyetem Reumatológiai és Immunológiai Klinika, <i>Pécs</i>
Szegedi Tudományegyetem Reumatológiai Tanszék, <i>Szeged</i>
Állami Egészségügyi Központ, <i>Budapest</i>
Flór Ferenc Kórház, <i>Kerepestarcsa</i>
Csolnoky Ferenc Kórház Reumatológiai Osztály, <i>Veszprém</i>
Szent Ferenc Kórház Reumatológiai Osztály, <i>Miskolc</i>
Gyermekegészségügyi Központ, <i>Miskolc</i> (gyerekcentrum)
Markhot Ferenc Kórház, <i>Eger</i>
Jósa András Kórház Reumatológiai Osztály, <i>Nyíregyháza</i>
MÁV Kórház és Rendelőintézet, <i>Szolnok</i>
Petz Aladár Kórház Reumatológiai és Fizioterápiás Osztály, <i>Győr</i>
Markusovszky Kórház Reumatológiai Osztály, <i>Szombathely</i>
Szent András Kórház, <i>Hévíz</i>
Pándy Kálmán Kórház Reumatológiai Osztály, <i>Gyula</i>
Bács-Kiskun megyei Önkormányzat Hollós J. Kórház, <i>Kecskemét</i>
Vaszary Kolos Kórház, <i>Esztergom</i>
Szent György Kórház, <i>Székesfehérvár</i>

záció, SLE, súlyos szívelégtelenség, stb.) A beteg állapotának, a kezelés menetének pontos követése és dokumentálása szükséges a betegségekre jellemző mérőszámok, indexek alkalmazásával. Ha a beteg az adott terápiára 3 illetve 6 hónap elteltével nem reagál, másik biológikumra lehet (kell) váltani (8).

*A hatékonyság biomarkerei*

A napi gyakorlatban a kezelés megkezdése után 3 hónappal le kell mérni a klinikai hatékonyságot. Pl. RA-ban ehhez a kezdetben 5,1 feletti DAS28 értéknek 12 hetet illetve 6 hónapot követően legalább 0,6-tal illetve 1,2-vel kell csökkennie. Ennek hiányában az adott terápiát hatástalannak kell tekinteni és más biológikumra váltani. Amennyiben a DAS28 3,2-5,1 között lesz, a terápia

folytatható, de váltás is lehetséges. Ha alacsony betegségaktivitás (DAS28<3,2) vagy remisszió (DAS28<2,6) következik be, a terápia átmeneti kihagyása is megfontolható. SPA-ban a BASDAI, PsA-ban a bőrtünetek és az arthritis aktivitás követése és megfelelő klinikai hatás demonstrálása szükséges (8, 9).

Egyre nagyobb az igény a célzott terápia hatékonyságát esetleg előrejelző laboratóriumi vagy genetikai biomarkerek kifejlesztésére. Ez a kérdés egyelőre kísérleti stádiumban van, de számos megfigyelés utal arra, hogy a kifejezettebb szisztémás gyulladás (tartósan magas CRP) vagy szeropozitivitás (magas rheumatoid faktor, RF és/vagy anti-citrullinált fehérje antitest, ACPA koncentráció) esetén jobb klinikai válasz várható. A magas B sejtszám kedvez a rituximab hatékonyságának, viszont a kezdeti magas B sejt aktivátor (BAFF, BLyS) szint a rituximab hatását csökkenti (10). Ugyancsak fejlődik a farmakogenomika is, melynek során olyan géneket keresnek, amelyek előre jelezhetik a TNF gátlás és más célzott terápiák hatékonyságát. Például egyes interferon (IFN)-szignatúra gének, PTPN22, chemokin és egyéb cytokin gének eltérő expressziót mutatnak terápiára reagáló (responder) és nem reagáló (non-responder) betegekben (11, 12). Ezen biomarkerek segítségével a terápia előtt lehetőség nyílna az egyéni tervezésre.

*A biztonságosság kérdései*

Elsősorban a TNF gátlók kapcsán gyűlt össze elegendő tapasztalat ahhoz, hogy legalábbis a rövid és középtávú kockázatokat és mellékhatásokat felmérhessük. A hosszútávú kockázatok (pl. szekunder tumorok, autoimmun jelenségek, a szív-érrendszerre gyakorolt hatás) tekintetében még ma is jórészt sötétben tapogatózunk, mert ezek felméréséhez 20-30 évnyi tapasztalat kell(ene).

A TNF- $\alpha$  ellenes kezelés legfőbb veszélye az *infekció*. Elsősorban a latens tuberculosis (tbc) fellobbanása jellemző, de ritkán új fertőzés is kialakulhat. A folyamat lehet enyhe, ritkábban fatális kimenetelű miliaris forma vagy extrapulmonalis tbc is megjelenhet. Más opportunist fertőzések is gyakrabban fordulnak elő az átlagpopulációhoz képest. A súlyos, életveszélyes fertőzések előfordulása ritka. Mindezek miatt a kezelés előtt ezért különös gondot kell fordítani a latens tbc és a többi opportunist fertőzés kizárására. Latens tbc esetén az anti-TNF terápia nem kontraindikált, hanem 6-9 hónapos preventív antituberculosikus kezelés mellett elindítható. Úgy tűnik, a rituximab nem fokozza a tbc iránti fogékonyságot, ezért a szer bevezetése előtt nem szükséges tbc szűrés végezni. Minden biológikum alkalmazása előtt hepatitis B és C vírusszűrés is kötelező, bár bizonyítékok csak a B vírus tekintetében vannak. Hepatitis C

virushordozás esetén nem igazolódott fokozott kockázat (8, 9, 13).

A *vakcináció* tekintetében két alapvető kérdés merül fel: a kockázat illetve az oltás hatékonysága. Élő kórokozóval történő vakcináció szigorúan tilos biológiai terápia előtt és alatt. Ami a hatékonyságot illeti, a TNF gátlók ezt kevésbé befolyásolják, de logikus módon B sejtgátlás mellett jelentősen csökken az oltásra adott immunválasz. A gyakorlatban általánosságban az oltás előtt és után egy felezési idejű ciklus kihagyása javasolt (pl. infliximabnál 1-2 hónap, etanercept: 1 hét, adalimumab és certolizumab: 2 hét, golimumab: 1 hónap, rituximab: 6 hónap) (14, 15).

TNF- $\alpha$  ellenes kezelés során igen ritkán *autoimmun jelenségek* felléptét figyelték meg. Főleg antinukleáris (ANA) és kettősszalú DNS (dsDNS) elleni antitestek megjelenését mutatták ki. Ezek pathogenetikai szerepe nem tisztázott és a viszonylag gyakran észlelt szerológiai pozitívitásnak legtöbbször nincs klinikai relevanciája. Klinikailag manifeszt SLE nagyon ritkán alakul ki. Mindezek alapján a biológiai terápia megkezdése előtt szükséges az ANA és anti-dsDNS szűrés, de a kezdeti ANA pozitívítás nem jelenti a biológiai terápia abszolút ellenjavallatát és ha ezen antitestek biológiai terápia során pozitívvá válnak, nem feltétlenül szükséges a kezelés felfüggesztése (8, 9, 16, 17).

Mivel néhány esetben biológiai terápia alatt *demyelinizációs betegség* alakult ki és az anti-TNF kezeléssel való összefüggés nem zárható ki, ezért sclerosis multiplex vagy más demyelinizációs kórkép fennállása esetén anti-TNF kezelés nem alkalmazható, rituximab viszont igen (8, 9, 17, 18).

Közepes vagy súlyos fokú (NYHA III-IV. stádium) *szívelégtelenségben* szenvedőknél a tünetek fokozódását, a mortalitás emelkedését észlelték, ezért biológiai terápia ezen állapotokban nem végezhető (8, 9, 17, 19).

Szórványos esetekben *csontvelői elégtelenség* (pancytopenia, aplasticus anaemia) előfordulását figyelték meg TNF- $\alpha$  ellenes kezelés alatt, bár az összefüggés a kezeléssel jelenleg nem bizonyított. A jelenlegi álláspont szerint jelentős vérképtelérés esetén sem alkalmazható biológiai terápia (8, 17).

Számos kutatócsoport vizsgálja a TNF- $\alpha$  ellenes kezelés és a *malignus kórképek* közötti összefüggést, de az eredmények egyelőre nem egyértelműek. az RA csakúgy, mint a pSS, SSc, SLE is, önmagukban is magasabb rizikót jelentenek a malignus – elsősorban lymphoproliferatív – kórképek kialakulására. A TNF- $\alpha$  ellenes kezelés ezt a rizikót kismértékben fokozhatja. Ma úgy tűnik, hogy a tartósan aktív gyulladáshoz alapbetegség nagyobb rizikót jelent szekunder tumorok kialakulására, mint a biológiai terápia és az utóbbi évtizedben nem tapasztalták a malignitás rizikójának emelkedését (20). B sej-

tes betegségekben, pl. pSS-ben a rituximab éppenhogy csökkentette a MALT lymphoma kialakulásának rizikóját (21).

A hatékony kezelés, így a biológiai terápia hatására az autoimmun reumatológiai betegek túlélése jelentősen javult és a hosszabb élettartammal megnőtt a krónikus komorbiditások, így a *vascularis betegségek* jelentősége is. A legtöbb gyulladáshoz kórkép fokozott atherosclerosis, cardio- és cerebrovascularis morbiditással és mortalitással jár együtt, amely szempontjából a tartósan aktív, nem kontrollált gyulladás tűnik a legfontosabb rizikófaktornak. A legtöbb adat arra utal, hogy a biológikumok csökkentheti az atherosclerosis és akár az infarktus kockázatát is (22, 23).

Fontos gyakorlati kérdés a *terhességvállalás* lehetősége. Bár számos esetet közöltek biológikum, elsősorban TNF gátló mellett bekövetkezett terhességekről és azok eseménytelen kihordásáról, az irodalomban mintegy 50-60 esetben leírták a komplex fejlődési rendellenességekkel járó ún. VACTERL anomália jelentkezését. Emiatt, valamint az egyértelmű adatok hiánya miatt célzott terápia mellett terhesség és szoptatás nem javasolható (24, 25).

Ami a *műtétet* illeti, a tervezett sebészi beavatkozás a vakcinációnál leírtak szerint, egy féléletidőnyi ciklus kihagyása után elvégezhető, és a célzott terápia a teljes sebgyógyulás bekövetkezése után újra indítható. Természetesen a sürgős, életmentő beavatkozás bármikor elvégzendő (26).

## A jelenleg elérhető készítmények sajátosságai

### TNF- $\alpha$ gátlás

A legtöbb arthritises és autoimmun kórképben elsősorban a TNF- $\alpha$  gátlók terjedtek el. Két lehetőség van a TNF- $\alpha$  gátlására: monoklonális antitest révén (influximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) illetve rekombináns fúziós proteinnel, ahol a TNF receptort összekapcsolják egy immunglobulinnal, ami aztán a szervezetbe adva, az antitestekhez hasonlóan, megköti a TNF-t (etanercept). Míg az influximab 25% egér fehérjét tartalmazó ún. kiméra antitest, a certolizumab humanizált ellenanyag Fab fragmense, addig az adalimumab és golimumab már teljesen humán fehérjéből áll, ezáltal a szer kevésbé immunogén. Az etanercept specifikusan kötődik két TNF- $\alpha$  molekulához, valamint a TNF- $\alpha$ -hoz (limfotoxin) is és így gátolja a TNF kötődését a felszíni receptorhoz, de nem pusztítja el a TNF-t termelő sejteket (2, 4, 6).

Jelenleg ez az öt TNF gátló használatos arthritisek-

ben: az infliximabot kéthavonta infúzió, az etanerceptet hetente, a certolizumab pegolt és adalimumabot kéthetente, a golimumabot havonta subcutan adagoljuk. Az infliximab, adalimumab, etanercept és golimumab indikált RA, SPA, PsA kórképekben, az etanercept és adalimumab JIA-ban is, a certolizumab pegol egyelőre csak felnőttkori RA-ban (4-6) (2. táblázat).

Arra nézve nincs egyértelmű bizonyíték, hogy az egyik TNF- $\alpha$  gátló *hatásosabb* lenne a másikkal, illetve hogy bármelyik hatástalansága esetén választott másik szer ne hozhatna eredményt. Mindez elsősorban RA-ban igaz. A spondylarthropathiákhoz (SPA, PsA) társuló gyulladásos bélbetegség, psoriasis, uveitis szempontjából a három szer között jelentős különbségek tapasztalhatók. Úgy tűnik egy TNF gátló hatástalansága esetén más támadáspontú szer (pl. rituximab) alkalmazása eredményesebb lehet, mint az anti-TNF szerek között váltogatni (10, 27-29).

Az egyes szerek között különbség lehet a *mellékhatások* és az *alkalmazás módja* tekintetében. Így például a tbc és egyéb infekciók valószínűleg gyakrabban jelentkeznek az antitest típusú szerek esetében. A bevitel módja szempontjából egyes betegeknél a fokozott kontrollt biztosító infúziós alkalmazás előnyösebb lehet, míg mások kifejezetten az otthon alkalmazható subcutan szereket részesítik előnyben (4).

Fontos az is, hogy mindegyik anti-TNF- $\alpha$  szer esetében igazolódott, hogy MTX-tal (esetleg más bázisterápiás szerrel, pl. leflunomid) történő *kombinációja* fokozza a hatást. Ma már tehát általában eleve MTX-tal együtt adva indítjuk a kezelést. MTX-tal szembeni korábbi intolerancia vagy mellékhatások esetén az etanercept adható monoterápiában is, az antitestek nem (4, 6).

A biológiai terápia fő indikációja ma még a terápia-refrakter RA. Újabban azonban *korai artritiszben* is igazolódott a TNF gátló szer hatékonysága. Minél korábban, lehetőleg a betegség első 3-12 hónapjában alkalmazott TNF- $\alpha$  ellenes kezelés gyorsabb funkcionális javulást, kisebb radiológiai károsodást eredményezett. Ráadásul egyes vizsgálatok (pl. BeSt, COMET) alapján már az is felmerült, hogy korai biológiai terápia után esetleg a biológikum, sőt akár a MTX elhagyása után még évekig tünetmentes remisszió érhető el a betegek egy részében. A „remisszió” és „gyógyszermentes remisszió” fogalma korábban lényegében csak az onko-hematológiában volt ismert, de a célzott terápiák bevezetése a reumatológiában is lehetővé tette, hogy ezekben gondolkodjunk. Mindez financiálisan is jelentős megtakarítást eredményezhet (30, 31).

Nagyon fontos indikációt képez az *SPA* és a többi spondylarthropathia. Ezen kórképek nagyobb részében csak a sacroiliacalis ízület, a gerincoszlop és esetleg a tőízületek érintettek (axialis forma), míg kisebb részben, hasonlóan az RA-hez, a perifériás ízületek is. Míg az utóbbi formában az RA klasszikus bázisterápiája (pl. MTX, sulfasalazin) gyakran hatékony, addig az axialis típusban a különböző klinikai vizsgálatokban lényegében a klasszikus DMARD-ok egyike sem bizonyult hatékonynak. Ezért axialis típusú spondylarthropathiákban csak a valóban, bizonyítottan hatékony TNF- $\alpha$  gátlóktól remélhető siker. A gyógyszerválasztáskor, mint láttuk, figyelembe kell vennünk az extraarticularis manifesztációkat is (pl. társuló uveitis, psoriasis, gyulladásos bélbetegség), és ezek alapján egyénre szabott TNF gátlást végezhetünk (28, 32).

2. táblázat. A biológiai terápiás szerek hazánkban regisztrált reumatológiai indikációi

	Célpont	RA	SPA	PsA	JIA
Infliximab (Remicade)	TNF- $\alpha$	+	+	+	-
Etanercept (Enbrel)	TNF- $\alpha$	+	+	+	+
Adalimumab (Humira)	TNF- $\alpha$	+	+	+	+
Golimumab (Simponi)	TNF- $\alpha$	+	+	+	-
Certolizumab (Cimzia)	TNF- $\alpha$	+	-	-	-
Rituximab (Mabthera)	B sejtek (CD20)	+	-	-	-
Tocilizumab (RoActemra)	IL-6 receptor	+	-	-	-

Az egyes készítményekre külön-külön röviden rátérve, az *infliximab* (Remicade®, Centocor/Schering-Plough/MSD) nagy affinitással és szelektíven kötődik mind a keringő, mind a sejtmembránhoz kötött TNF- $\alpha$ -hoz és az ezen citokint termelő immunsejteket elpusztítja. Az infliximab nagyrészt humán, de negyedrészt egér fehérjét tartalmazó kiméra antitest. Az infliximab jelenlegi indikációi: RA, SPA, psoriasis és PsA, felnőtt- és gyermekori Crohn betegség, colitis ulcerosa. RA-ban dózisa 3 mg/kg, SPA-ban és PsA-ban 5 mg/kg infúzióban. Az első infúziót 2 hét majd ismét 4 hét után ismételni kell, majd az első 3 infúziót követően kéthavonta alkalmazandó. Hatásvesztés esetén RA-ban dóziszemelés (9 mg/kg-ig, 1,5 mg/kg lépésekben), SPA-ban a 2 hónapos intervallum sűrítése lehetséges. Mindig MTX-tal együtt kell adni, mert monoterápiában az anti-idiotípus antitestek termelődése miatt a hatékonyság gyorsan csökken. Máig több mint 1 millió beteget kezeltek világszerte infliximabbal és számos nagy, multicentrikus, randomizált klinikai tanulmányban (RCT) igazolták a szer hatékonyságát (RA: ATTRACT, ASPIRE; PsA: IMPACT 1 és 2; SPA: AS-SERT). Ezen vizsgálatokban nemcsak az Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) ajánlása szerinti 20%-, 50% és 70%-os klinikai javulás igazolódott, hanem az is, hogy az infliximab csökkenti a radiológiai progressziót, javítja a funkciót (HAQ) és az életminőséget is (SF-36). A hatékonyság korai RA-ban is igazolódott (ASPIRE, BeSt). Spondylarthropathiákban a mozgásszervekre vonatkozó klinikai hatások mellett figyelemreméltóak az infliximab kiváló extraarticularis hatásai is, hiszen a spondylitis és arthritis mellett szignifikáns javulást mutatott a psoriasis, uveitis, dactylitis és enthesitis is. E tekintetben talán az infliximab a leghatékonyabb. Az infliximab kezelés során fellépő mellékhatások közül a fertőzés elleni védekezés gyengülése miatt fellépő infekciókat kell kiemelni. A súlyos fertőzések előfordulása 5%-ra tehető, míg az anafilaxiás reakció gyakorisága 1% alatt van (4, 33-35).

Az ún. "phag-display" technikával előállított *adalimumab* (Humira®, Abbott) már 100%-ban humán fehérje, ezáltal kevésbé immunogén. Nagy affinitással és specifikusan kötődik a TNF- $\alpha$ -hoz, és megakadályozza mindkét sejtfelszíni receptorhoz történő kötődését. Mivel nem tartalmaz állati fehérjét, ezért sokkal kisebb számban keletkezik anti-idiotípus antitest a kezelés során. Az adalimumab jelenlegi indikációi: RA, SPA, psoriasis és PsA, JIA, Crohn betegség. Dózisa kéthetente 40 mg sc injekció formájában. Elsősorban MTX-tal kombinálva érdemes adni. Az adalimumab hatékonyságát és biztonságosságát is számos RCT igazolta (RA: ARMADA, PREMIER; SPA: ATLAS; PsA: ADEPT). Korai RA-ban is hatékony (PREMIER). A klinikai aktivitás csökkentése mellett itt is igazolódott a radiológiai progresszióra, funkcionális kapacitásra, életminőségre gyakorolt kedvező

hatás. Ami a biztonságosságot illeti, az ennek felmérésére tervezett STAR vizsgálatban az összes mellékhatás száma, az életveszélyes és súlyos komplikációk gyakorisága, valamint a kezeléssel kiesettek száma nem különbözött a placebo csoporttól. A leggyakoribb, de még mindig 10%-nál ritkábban előforduló mellékhatások a felső légúti infekció, az injekció helyén fájdalom és bőrpír, a fejfájás és sinusitis. A kezeltek mintegy 7%-ánál kellett felfüggeszteni a terápiát mellékhatás miatt (4, 36-38).

Az *etanercept* (Enbrel®, Wyeth/Pfizer) a p75 molekulatömegű humán TNF- $\alpha$  receptor két láncából és a humán IgG1 doménjéből álló fúziós protein, melyet rekombináns DNS technológiával állítanak elő. Specifikusan kötődik két TNF- $\alpha$  molekulához, valamint a TNF- $\alpha$ -hoz (limfotoxin) is és így gátolja a TNF kötődését a felszíni receptorhoz, de nem pusztítja el a TNF-t termelő sejteket. Az etanercept jelenlegi indikációi: RA, SPA, psoriasis és PsA, JIA. Az etanercept önmagában is alkalmazható, de MTX-tal vagy más bázisszerrel kombinálva hatékonyabb. Adagolása heti 50 mg sc injekció formájában. Ma már kényelmes injektor is rendelkezésre áll. Számos RCT-ben vizsgálták az etanercept hatékonyságát és biztonságosságát mind monoterápiában, mind MTX-tal kombinálva (TEMPO, COMET). Igazolódott a klinikai hatékonyság, valamint a struktúramegőrző, funkcióra és életminőségre gyakorolt kedvező hatás. Ez volt a polyarticularis JIA első biológiai terápiája is. A mellékhatások tekintetében az etanercept az infekciók szempontjából relatíve biztonságosnak tekinthető, és kisebb jelentékek szerint szekunder autoimmun jelenségek, demyelinizáció nem vagy alig fordul elő (4, 31, 39, 40).

A *golimumab* (Simponi®, Centocor/Schering-Plough/MSD) egy új teljesen humán IgG1 izotípusú anti-TNF- $\alpha$  monoklonális antitest, mely mind a szolubilis, mind a membránhoz kötött TNF- $\alpha$ -t neutralizálja. A golimumab nehéz- és könnyűlánc konstans régiójának aminosav szekvenciája megegyezik az infliximabéval, de a variabilis régiók humán eredetűek. A golimumab javallatai az RA, SPA és PsA. MTX-tal kombinálva havonta 50 mg sc injekció formájában adagoljuk. Az alkalmazást modern injektor könnyíti meg. Számos nagy klinikai vizsgálat történt MTX-ra nem reagáló RA-ban (GO-FORWARD), de MTX-naív (GO-BEFORE) és korábbi biológiai terápiára inadekvát választ adó betegekben is (GO-AFTER). A golimumabot SPA-ban (GO-RAISE) és PsA-ban (GO-REVEAL) is kipróbálták. Ezen RCT-kben igazolódott a szer klinikai, radiológiai hatékonysága. A golimumab a funkciót, életminőséget és az anaemiát is javította. Ami a mellékhatásokat illeti, a fázis III vizsgálatokban a súlyos mellékhatások gyakorisága nem különbözött az 50 mg és 100 mg golimumab illetve a placebo csoportokban (41, 42).

A *certolizumab pegol* (Cimzia®, UCB) polietilénгли-

kolhoz (PEG) kötött anti-TNF- $\alpha$  Fab' fragmens. A PEG-hez való kötés a plazma felezési idő átlagosan 14 napra való növelése révén csökkenti az alkalmazási frekvenciát és a terápiás költséget is. A szer egyelőre csak RA-ban alkalmazható. Adható monoterápiában vagy MTX-tal kombinációban is. Kéthetente kell sc injekció formájában alkalmazni, az első három dózis 400 mg, majd 200 mg. RA-ban hatékonyságát több nagy RCT (RAPID1 és 2, FAST4WARD) igazolta. Ezen tanulmányokban a klinikai betegségaktivitás csökkentése mellett igazolódtott a szer igen gyors hatása. A certolizumab pegol csökkentette a radiológiai progressziót és a fizikai funkciókat is javította. A vizsgálatokban csak igen enyhe mellékhatások (fejfájás, szédülés, infekciók) jelentkeztek. Néhány súlyosabb infekció, tbc fellángolás (főként kelet-európai betegekben) figyelmet igényel (43, 44).

#### *B sejt gátlás rituximabbal*

A *rituximab* (MabThera®, Roche) kiméra monoklonális antitest, mely egy humán IgG1 molekula humanizált  $\alpha$  könnyűláncsal és egér variabilis kötőrégióval. A rituximab infúzió beadása után 24-48 órával a CD20<sup>+</sup> B sejtek száma lecsökken és csak 6-9 hónap múlva tér vissza a kiindulási szintre. A kezelési séma általában 375 mg/m<sup>2</sup> (1000 mg) rituximab az 1. és 15. napon. A kezelés 6 hónap elteltével ismételtethető. A rituximab regisztrált indikációja jelenleg az RA „második vonalbeli” kezelése, vagyis legalább egy TNF- $\alpha$  gátló hatástalansága esetén alkalmazható. (Később várható az elsővonalbeli regisztráció.) A szert kizárólag MTX-tal kombinálva szabad alkalmazni, monoterápiában a vizsgálatok szerint alig hatásos. Ha a két infúzióból álló első ciklus után a panaszok legalább részben visszatérnek, minimum 6 hónap után a kezelés megismételhető. A rituximab hatástalansága esetén legalább 6 hónapot várni kell, amíg másik biológikum alkalmazható. A rituximab hatékonyságát RA-ban több nagy RCT igazolta (DANCER, REFLEX, SERENE). Ezen tanulmányokban a rituximab kezelés klinikai és radiológiai javulást, jobb fizikai funkciót eredményezett. A vizsgálatokban megfigyelték, hogy a legjobb hatás azokban alakult ki, akiknél gyorsan teljes B sejt depléción alakult ki és a B sejtszám visszatérését rövidesen követi a klinikai relapszus. Ezért emelkedő B sejtszám és kezdődő relapszus esetén érdemes a következő rituximab ciklust alkalmazni. A rituximabra nem reagálóknál a B sejtek túlélését fenntartó B lymphocytá stimulátor (BLyS) fokozott termelését mutatták ki. A mellékhatások közül rendszerint az első infúzió után jelentkező infúziós reakciók emelhetők ki. Emiatt a rituximabot 100 mg kortikoszteroid, antihisztamin és paracetamol premedikáció után javallt adni. A további, ritka mellékhatások közül

a thrombocytopenia, mellkasi fájdalom, láz, légzőszervi infekció, cystitis, bőrrythema emelhető ki, viszont a tbc és az autoimmun jelenségek rituximab mellett egyáltalán nem jelentkeznek, ezért rituximab alkalmazása előtt a tbc előszűrés sem szükséges. A vakcináció rituximab mellett viszont alig hatékony (10, 29, 45, 46).

#### *IL-6 gátlás*

A *tocilizumab* (RoActemra®, Roche) humanizált IL-6 receptor elleni IgG1 izotípusú monoclonalis antitest, mely gátolja az IL-6 kötődését a sejtfelszíni és szolubilis IL-6 receptorhoz. Az IL-6, a TNF- $\alpha$  -hoz hasonlóan, pleiotrop cytokin, mely szerepet játszik a gyulladásban és a vérképzésben. Az IL-6 a B sejtek egyik fő növekedési faktora, így az IL-6 gátlás sok tekintetben átfed a B sejt gátlással. Az IL-6 emellett alapvető szerepet játszik az autoreaktív T sejtek aktivációjában, az osteoclastok aktivációjában és a csontresorptióban, az antitestképzés stimulálásában, és a gyulladásos mediátorok felszabadulásában. A plazma IL-6 szint és a szolubilis IL-6 receptor szint emelkedett RA-ban és jól korrelál a betegség aktivitásával, valamint a radiológiai progresszióval. Farmakokinetikai vizsgálata során az iv. alkalmazott tocilizumab csökkentette az akut fázis fehérjék (CRP, szérum amyloid A) termelését. A tocilizumabot refrakter RA mind első, mind második vonalbeli kezelésére regisztrálták. Ma 8 mg/tskg dózisban havonta alkalmazandó iv. infúzió formájában, hatékonysága MTX-tal kombinálva jobb. A tocilizumab klinikai hatékonyságát MTX refrakter RA-ban vagy másik biológikumot követően számos nagy RCT igazolta (CHARISMA, AMBITION, LITHE, OPTION, TOWARD, RADIATE, SAMURAI). Igazolódott a radiológiai progresszióra gyakorolt kedvező hatás is. Ami a biztonságosságot illeti, leggyakrabban az enyhe-középsúlyos infekciók jelentkeztek. Viszonylag gyakran észleltek átmeneti májfunkció romlást, koleszterinszint emelkedést és neutropeniát. Mindezen mellékhatások reverzibilisek voltak (47-49).

#### *T sejt kostimuláció gátlása abatacepttel*

Az *abatacept* (Orencia®, Bristol-Myers Squibb) CTLA4-Ig fúziós fehérje, mely az antigén prezentáló sejtet blokkolja úgy, hogy az nem tudja stimulálni a T sejtet. A kezelés során csökken az antigén prezentáló sejt aktivitása és az általa termelt cytokinszint is. Az abatacept jelenleg az RA második vonalbeli kezelésére regisztrált, legalább egy TNF gátló hatástalansága esetén. Ellentétben a korábban bemutatott 6 készítménnyel, amelyek jelenleg már szabadon rendelkezhetők, az abatacept ezen

közlemény írásakor, bár hazánkban is törzskönyvezett, még csak egyedi méltányossággal volt elérhető. Jelenleg havonta 10 mg/tskg dózisban alkalmazott infúzió formájában alkalmazzuk (a jövőben várható a subcutan forma bevezetése is). MTX-tal együtt adva hatékonyabb. Az abatacept klinikai és radiológiai hatékonyságát, fizikai funkciót javító hatását több nagy RCT igazolta (AIM, ATTAIN, ASSURE). Korai RA-ban (AGREE) és nem differenciált polyarthritiben is történt RCT (ADJUST). Ami a mellékhatásokat illeti, abatacept mellett a klinikai vizsgálatokban az infekciók gyakorisága valamelyest magasabb volt, nem fokozódott a súlyos fertőzések aránya. Miután elvileg felmerült az abatacept együttadása TNF gátlókkal, egy tanulmányban (ASSURE) ennek biztonságosságát elemezve azt találták, hogy az abataceptet más biologikummal kombinációban adva duplájára nőtt a súlyos mellékhatások száma. Ezért a mai álláspont szerint, bár az eltérő támadáspont alapján ez elvileg felmerülhet, az abatacept nem kombinálható TNF gátlókkal. A napi gyakorlatban leginkább fejfájás, felső-légúti infekció, hányinger, hányás előfordulásával kell számolni (50-52).

## Céltartó terápia törzskönyvezett reumatológiai indikációkban

### *Rheumatoïd arthritis*

RA-ben elsőként az *influximab*ot próbálták ki. Az antitestet először Maini és mtsai alkalmazták 1992-ben. Később vezették be az *etanercept* és *adalimumab*, majd 2010-ben a *golimumab* és *certolizumab* pegol alkalmazását RA-ban. Ezen szerek mellett, nagy RCT-kben a gyulladási tünetek javulása mellett a radiológiai progresszió is jelentősen lelassult, sőt a betegek funkcionális képessége, életminősége is javult. Vannak adatok arra, hogy TNF gátlás mellett javul az anaemia, fáradtság is. Az *etanercept* kivételével mindegyik anti-TNF szer MTX-tal kombinációban alkalmazandó, de ez a kombináció *etanercept* esetén is kívánatos (2, 4, 8, 9).

A nem TNF- $\alpha$  támadáspontú biologikumok közül a *rituximab* az RA második vonalbeli kezelésére regisztrált (8-10, 29). Az *abatacept* és *tocilizumab* is csak RA kezelésére engedélyezett. Mindhárom szer esetében számos tanulmányban igazolták a kiváló klinikai hatékonyságot és az ízületi struktúra károsodásának lelassulását (8, 9, 48, 53).

### *Spondylitis ankylopoetica*

SPA-ban 70%-ban csak a gerinc érintett (axialis forma), míg 30%-ban a perifériás ízületek is. Míg az utóbbi formában az RA klasszikus bázissterápiája (pl. MTX, sulfasalazin) gyakran hatékony, addig a gyakoribb axialis típusban ezen szerek mindegyike hatástalannak bizonyult, így axialis SPA-ban csak a biologikumoktól várható siker (32, 54). Jelenleg a négy TNF gátló (*influximab*, *adalimumab*, *etanercept*, *golimumab*) alkalmazható ezen körképben. Összességében mindegyik szer esetében az akut fázis reakció, a fájdalom, a reggeli ízületi merevség, a gerinc mobilitása és az enthesitises tünetek mintegy 50%-os csökkenését mutatták ki nagy klinikai vizsgálatokban. A gerinc és a sacroiliacalis ízület akut gyulladással tüneteinek csökkenését és a strukturális károsodás lelassulását MRI vizsgálattal is igazolták. Külön ki kell emelnünk, hogy az extraarticularis tünetek, pl. az uveitis is jól reagál anti-TNF kezelésre, különösen *influximab*ra és *adalimumab*ra (28, 32, 54).

### *Arthritis psoriatica*

Általánosságban elmondható, hogy a PsA és a psoriasis biológiai terápiája nagyrészt azonos készítményeken nyugszik (4, 6). Bár a PsA pathomechanizmusában több eltérés is kimutatható a RA-szel szemben (talán kifejezettebb gyulladás, kiterjedtebb és súlyosabb ízületi destrukciók), a TNF- $\alpha$  kulcsszerepe mind a bőr, mind az ízületi folyamatban igazolható. Az *influximab*, *etanercept*, *adalimumab* és *golimumab* kedvező ízületekre és bőrre gyakorolt hatását több klinikai vizsgálatban igazolták (17, 55, 56). Hazánkban mind a négy TNF gátló regisztrált a PsA kezelésére és a centrumokban szabadon rendelhetők. Ízületi dominancia esetén a felíráshoz elegendő a reumatológus véleménye, kiterjedt bőrfolyamat esetén bőrgyógyással együtt kell a javallatot felállítani.

### *Juvenilis idiopathiás arthritis*

A JIA több formája ismeretes, melyek pathogenezisükben és klinikai jellegzetességükben is eltérnek. A polyarticularis forma hasonlít leginkább a felnőtt RA-hez, így általánosságban elmondható, hogy ez a kezelést is meghatározza. Az *etanercept*et 2000 óta alkalmazzák a polyarticularis JIA kezelésére, amelyben igen hatékony. A közelmúltban az *adalimumab*ot is engedélyezték a polyarticularis JIA kezelésére, az *influximab* viszont továbbra sem adható (4, 39, 57)

Megjegyzendő, hogy a JIA szisztémás formájában (gyermekkorai Still-kór) jelenleg egyik biologikum sem adható. A JIA ezen altípusa komoly terápiás kihívást je-

lent. A TNF gátlók szisztémás JIA-ban nem hatnak, így elsősorban a B sejt gátlás és az IL-6 gátlás kecsegtethet reménnyel (lásd később) (58, 59).

## Az „off-label” kezelés lehetőségei

Sajnos a szisztémás kötőszöveti megbetegedésekben egyik említett biológikum sem regisztrált, így az új „off-label” törvény értelmében egyedi igényléssel juthatunk e szerekhez. Mivel tehát elvi lehetőség van biológiai terápiára, ezért röviden ezeket is áttekintjük.

*SLE-ben* a TNF gátlók hatástalanok, sőt kontraindikáltak. Egyedül korai SLE-ben 9 betegen történtek vizsgálatok infliximabbal. Az infliximab hatására a 9 betegen az arthritis remissziója következett be és a proteinuria is szignifikánsan csökkent. Már közölték a 3 éves eredményeket is, amikor is a betegek többsége még mindig remisszióban van. A kezelés mellett ugyan várhatóan fokozódott az anti-dsDNS és anti-kardiopilin autoantitestek termelődése, de az SLE aktivitása nem fokozódott (60). SLE-ben leginkább B sejt gátlókkal próbálkozhatunk. Ebben a kórképben nem a standard rituximab dozírozást alkalmazzák, hanem 4 héten át heti egyszer 375 mg/m<sup>2</sup> rituximabot adnak. Számos klinikai vizsgálat, így a fázis II/III EXPLORER és LUNAR vizsgálatok adatai alapján azonban a rituximab egészében nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket (61-63). Ezekben a vizsgálatokban nem észleltek jelentős klinikai hatást legfeljebb bizonyos klinikai alcsoportokban próbálható meg (62, 63). Megjegyzendő viszont, hogy lupusban újabb, még fejlesztés alatt álló B sejt gátlók egész sora (epratuzumab, belimumab, atacicept, lásd később) tűnik hatékonynak (62).

*Antifoszfolipid szindrómában* több esetet közöltek, ahol a rituximab hatékony volt (64). (Ezzel szemben az anti-TNF kezelés akár fokozhatja is a thromboemboliát.) A klasszikus APS mellett katasztrófa APS és Evans szindróma eseteket is közöltek (65, 66).

*SSc-ben* (scleroderma) a fibrosisra nem ható anti-TNF szerekkel alig van tapasztalat. Egy közelmúltban lezárt kisebb tanulmányban 10 SSc-ben szenvedő beteg infliximab kezelése során némi javulást észlelt a bőrtünetekben, de átütő siker nem volt (67). Miután a korai SSc pathogenezeise inkább B sejtes és a bőrben CD20<sup>+</sup> B sejteket kimutattak, ezért ebben a kórképben elvileg a rituximab alkalmazása szóba jöhet. Egy kisebb tanulmányban 8 sclerodermás betegen a rituximab hatékony volt (68, 69).

*PM/DM-ben* a lényeg, hogy a polymyositis inkább T, a dermatomyositis B sejt-mediált kórkép. A polymyositis esetében szórványos, nem meggyőző közlések vannak

TNF gátlók alkalmazásáról, míg a dermatomyositisben a rituximab tűnik hatékonyabbnak (70, 71). Legújabban a tocilizumab hatékonynak bizonyult preklinikai vizsgálatokban (72).

*pSS-ben* lényegében mindegyik TNF inhibitor hatástalannak bizonyult kontrollált vizsgálatokban, viszont a B sejteségből is következően a rituximab jól csökkentette a szem- és szájszárazságot, az ízületi tüneteket, sőt a B sejtes MALT lymphoma kockázatát is (21, 73). Egy 16 pSS-s betegen végzett vizsgálatban, az előzővel megegyező terápiás protokollt alkalmazva, a rituximab a B sejtszámot a nyálmirigyben is csökkentette, ezzel párhuzamosan a siccás tünetek, az arthritis, a fáradtság, sőt az életminőség (SF-36) is javult (74). Jó eredménnyel kecsegtető fázis I/II vizsgálatok történtek az anti-CD22 antitest epratuzumabbal is (lásd később) (75).

*MCTD-ben* gyakorlatilag nincs közlés anti-TNF szerek vagy más biológikumok alkalmazásáról. Sőt, egyes MCTD esetekben a TNF antagonisták alkalmazásakor fokozott mértékben észlelték a lupus-szerű manifesztáció kiújulását. MCTD-ben a biológiai terápia lehetséges alkalmazását valószínűleg egyénileg kell eldöntenünk az alapján, hogy elsősorban az arthritises, a scleroderma-szerű vagy myositises tünetek dominálnak-e (76).

*A szisztémás vasculitisek* közül Wegener granulomatosisban voltak kezdeti biztató eredmények TNF gátlókkal, de ezt nagyobb, placebo-kontrollált vizsgálatok nem erősítették meg, sőt etanercept mellett a szolid tumorok rizikójának fokozódását írták le (77-79). Ezzel szemben egyéb vizsgálatokban a rituximab hatékonynak és biztonságosnak bizonyult (79, 80). Az anti-TNF szerek és a rituximab egyéb vasculitis-típusokban hatékonynak bizonyultak, néhány esetet közöltek óriássejtes arteritiszszel, Churg-Strauss szindrómával, polyarteritis nodosával, mikroszkópos polyangiitisszel és Behçet-kórral kapcsolatban (78, 79, 81-83). Az infliximab Kawasaki-szindrómás gyermekek többségében klinikai javulást hozott (84).

Mint láttuk, a *szisztémás JIA (Still-kór)* komoly terápiás kihívást jelent. A kortikoszteroidra, esetleg klasszikus DMARD-okra refrakter esetekben ugyanis kevés a lehetséges terápiás megoldás. A TNF gátlók szisztémás JIA-ban nem hatnak, így elsősorban a B sejt gátlás és az IL-6 gátlás kecsegtethet reménnyel. Egy közelmúltbeli kisebb vizsgálatban 24 szisztémás és 9 polyarticularis JIA-s, korábban infliximabra refrakter betegek kaptak rituximabot. Összesen 24 beteg (mindegyik polyarticularis és 15 szisztémás) esetében teljesült az ACR-PEDI20 javulási kritérium (59). A tocilizumabból is kezdeti jó eredmények vannak Still-kórbán (58).

*A felnőttkori Still-kórbán* is inkább esetközlések vannak. Mintegy 118 eset alapján végzett metaanalízis szerint az infliximab tűnik a leghatékonyabbnak, de etanercepttel is vannak tapasztalatok (78, 85).

Az *anterior uveitis* kezelésében mind infliximabbal, mind adalimumabbal kedvező eredmények születtek, ahol a két szer jelentősen csökkentette a fellángolások (flare-ek) számát. Az etanercept jóval szerényebb eredményeket hozott. A két anti-TNF antitest az SPA-hoz társuló uveitisekre van kedvező hatással, primer uveitisekben alig vannak tapasztalatok (28, 86, 87).

## Új szerek a horizonton és azon túl...

Az arthritisek egy részét és a szisztémás autoimmun kórképek többségét még a ma elérhető többféle célzott terápiával sem tudjuk megfelelően remisszióba hozni. Ezért szükség van újabb célpontokra és fegyverekre. A továbbiakban szisztematikusan, a célpontok szerint csoportosítva, a teljesség igénye nélkül áttekintjük a közeli és távolabbi jövő várható fejlesztéseit mind a biológiai, mind a kis molekulatömegű szerek terén. Bár több száz molekula áll kifejlesztés alatt, a közeli vagy távoli jövő reális, ígéretes lehetőségei lehetnek további *pro-inflammatorikus cytokinek* (pl. IL-1, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23) szelekciójának blokkolása; a gyulladást eleve gátló *anti-inflammatorikus cytokinek* (pl. IL-4 és IL-13) alkalmazása; egyes *sejtaðbèziós molekulák* (pl. anti-ICAM-1, anti-integrinek) expressziójának gátlása, bizonyos kemotaktikus hatású *chemokinek és chemokin receptorok* termelődésének visszaszorítása; az *angiogenezis* gátlása (pl. VEGF gátlás), a *T sejtek elleni egyéb terápia* (pl. anti-CD4), az újabb *B sejt gátló szerek* alkalmazása illetve az *ízületi destrukciót, csontresorptiót okozó tényezők* blokkolása (pl. RANK ligand). Ezen lehetőségek közül klinikai tapasztalatok csak néhány esetben állnak rendelkezésre. A következőkben csak a fejlesztésben komolyabb előrehaladást mutató lehetőségeket tárgyaljuk részletesebben.

### Cytokingátlás

Jelenleg a *TNF-α* és az *IL-6* a fő cytokin célpontok, de egyéb régi-új cytokinek ellen is vannak próbálkozások (88).

Az *IL-1* receptor természetes antagonistája (IL-1Ra) élettani körülmények között is kimutatható a szérumból. Az IL-1 neutralizálásához legalább 100-szoros mennyiségű IL-1Ra szükséges. Az említett *TNF-α* gátlókkal nagyjából egyidőben fejlesztették ki a rekombináns IL-1Ra-t (*anakinra*; Kineret®, Amgen). Ezért az anakinra is a biológikumok első generációjához tartozik. A többi szerhez képest relatíve csekély hatékonysága miatt azonban széles körben nem terjedt el, és hazánkban sem várható bevezetése (89-91). Úgy tűnik, az IL-1 gátlás kevésbé hat a szisztémás

gyulladásra, inkább a lázra, destruktív folyamatokra. Ezért az anakinrát és egyéb új IL-1 antagonistákat (pl. anti-IL-1 és anti-IL-1 receptor antitestek, IL-1-Trap) szisztémás JIA-ban, felnőttkori Still-kórban, gyermekkori autoinflammatorikus szindrómákban és legújabban terápiarefrakter köszvényben (!) próbálják ki eredményesen (90, 92-95). Ígéretes eredmények vannak IL-1-Trap-pal (*ritonavir*; Regeneron) autoinflammatorikus betegségekben (CAPS, Muckle-Wells syndroma, CINCA), köszvényben, de RA-ban nem (92, 96, 97). Jelenleg több cég végez kipróbálásokat IL-1 és IL-1 receptor antitestekkel (98, 99). A *canakinumab* (Ilaris®, Novartis) humán anti-IL-1 antitest, melyet egyelőre csak CAPS-ban, gyermekkori autoinflammatorikus betegségben törzskönyveztek, de vizsgálatok várhatók arthritisekben is (100).

Az *IL-2* receptor (CD25) enni antitestet (*basiliximab*) vesetranszplantáció során alkalmazzák. A basiliximab korai SSC-ben javította a bőrtüneteket (101, 102). Az anti-IL-2 receptor antitest az arthritis állatmodelljében is hatásos volt (103), de a további fejlesztés elmaradt.

Ismeretes, hogy az *IL-15* fokozza a synoviális T sejt proliferációt és cytokin felszabadulást, valamint optimalizálja a T-sejt-macrophag interakciót, ami többek közt *TNF-α* felszabadulást eredményez. Az AMG 714 humán anti-IL-15 monoclonalis IgG1 antitest az első az IL-15 gátlók közül. Az anti-IL-15 antitest fázis I/II vizsgálatban hatékonynak és biztonságosnak bizonyult (104, 105).

Az *IL-17* T sejt eredetű cytokin, mely magas koncentrációban található meg a RA-es synoviumban. Az ezen cytokint termelő Th17 sejtek számos gyulladásos kórképben (RA, SPA, egyéb arthritisek) jelentősek. Az IL-17 szinergizmusban hat a *TNF-α*-val és IL-1-gyel, és fokozza a csontresorptiót, az osteoclastok érését, működését, ezáltal az ízületi erosiók létrejöttében jelentős. Több cég is fejleszt anti-IL-17 antitestet, melyet jelenleg RA-ban, SPA-ban, PsA-ban sőt uveitisekben is kipróbálnak (106-108).

Az *IL-18* az IL-1 cytokin család tagja, fokozza a gyulladást számos cytokin stimulálásával (IL-1, IL-6, *TNF-α*). Állatkísérletekben, nagy dózisban csökkentette az arthritises tüneteket (109).

Az *IL-23* és *IL-12* az RA, SPA pathogenezisében fontos szerepet játszó T sejt cytokinek. Az IL-23 és az IL-12 a közös IL-12  $\alpha 1$  receptorhoz (p40 alegység) kötődik, ezért közös IL-12/IL-23 gátlókat fejlesztenek RA-ban és más arthritisekben is. Az *ustekinumab* (Stelara®, Centocor) psoriasisban és PsA-ban több vizsgálatban (PHOENIX, ACCEPT) bizonyult hatékonynak (110-112). Kezdeti eredmények vannak psoriasisban az ugyancsak kettős IL-12/IL-23 gátló *briakinumab*bal is (112, 113).

Az *IL-33* új cytokin, mely az ST2 receptor ligandja. Az ST2 antitestes blokkolása hatékony volt állati arthritisekben, csökkent az IL-17 és más cytokinek termelése (114).

A *granulocita- (G-CSF) illetve granulocita-monocita kolóniastimuláló faktor (GM-CSF)* pro-inflammatorikus cytokinek, melyek fokozzák a synovitist. A CAM-3001 jelzésű GM-CSF receptor elleni antitesttel már fázis I vizsgálat történt RA-ban, egyéb anti-GM-CSF antitestek (MOR103, KB002) pedig jelenleg fejlesztés alatt állnak (115).

A *transzformáló növekedési faktor- $\alpha$*  elleni (anti-TGF- $\alpha$ ) terápia anti-fibrotikus hatása révén elsősorban az SSz kezelésére jön szóba. Az antitest az első vizsgálatokban biztonságosnak bizonyult, de a hatékonyság még nem meggyőző (116).

#### Anti-inflammatorikus cytokinek

Az *IL-4* és *IL-13* Th2 cytokinek a legtöbb arthritist kísérő gyulladást mechanizmust gátolják, így a TNF- $\alpha$  termelődését, a sejtadhéziót, a chemokinek termelődését, a porc- és csontdestrukciót. A pro- versus anti-inflammatorikus balansz helyreállítása révén, ezen belül az anti-inflammatorikus cytokinek szintjének és/vagy hatásának fokozásával a gyulladás aktivitása csökkenthető. Meglepetésre az *IL-4* fehérje terápiás alkalmazása nem hozta meg a várt sikert, inkább az *IL-4* és *IL-13* géntranszfer kísérletek kecsegtetnek reménnyel (117-119).

#### Chemokin és chemokin receptor gátlás

A cytokinekhez hasonlóan a leukocyták irányában kemo-taktikus hatású pro-inflammatorikus *chemokinek* gátlása, vagy az anti-inflammatorikus chemokinek serkentése lehet a biológiai terápia célpontja. A gyulladást serkentő chemokinek fő induktora a TNF- $\alpha$ , így az anti-TNF- $\alpha$  kezelés egyben a chemokin termelést is csökkenti. Ez is oka lehet annak, hogy a humán vizsgálatok egyelőre még csak korlátozott számban érhetőek el. A chemokinek közül az *IL-8* és az MCP-1 elleni antitestekkel vannak biztató próbálkozások. Mivel 40 chemokin van, és ezek egymás hatását erősítik és pótolják, nem véletlen, hogy a chemokin blokádd eddig nem járt átütő sikerrel. A chemokin receptorok gátlása azok pleiotróp hatása miatt (egy receptor többféle chemokint is köt) ígéretesebbnek tűnt, de sajnos a főbb chemokin receptorok (CCR1, CCR2, CCR5) gátlása kis molekulatömegű szintetikus inhibitorokkal csalódást keltett több RA vizsgálatban (120-122).

#### Újabb B sejt gátlók

A *rituximab* mellett egyéb B sejt gátlók állnak kifejlesztés alatt, többek között az anti-CD20 humanizált (*ocrelizumab*) illetve teljesen humán változatai (*ofatumumab*), az

anti-CD22 (*epratuzumab*), a már említett BAFF/BLyS elleni antitest (*belimumab*) és az APRIL nevű BAFF receptor fúziós proteinje (*atacept*) Ezek a szerek egyelőre nem kerültek regisztrációra, fejlesztésük RA-ban és egyéb indikációkban (elsősorban SLE-ben és pSS-ben) folyamatban van (61).

A két humán anti-CD20 antitest közül az *ocrelizumabot* (Genentech/Roche) fázis I/II vizsgálatban (ACTION) kipróbálták RA-ban és igen hatékony volt (123). Jelenleg folynak klinikai vizsgálatok SLE-ben (124).

Ugyancsak napjainkban folynak fázis II-III vizsgálatok *ofatumumab* (HuMax-CD20, GenMab/GSK) RA-ban (125, 126). A humán anti-CD20 terápiánál valamivel kevesebb és enyhébb az infúziós reakció.

A *belimumab* (Lympho-Stat B, GSK) a már említett BAFF/BLyS elleni antitest. A BLyS gátolja a B sejtek apoptózisát és fokozza azok túlélését és differenciálódását. A fázis II RA vizsgálat már lezajlott, szerény eredménnyel (127, 128). SLE-ben a *belimumab* nagy fázis III vizsgálatokban (BLISS-52, BLISS-76) ígéretesebbnek tűnt (128, 129).

Az *epratuzumabot* (anti-CD22, UCB) inkább SLE-ben és SS-ben próbálják ki. Az anti-CD22 naiv B sejteken hat és gátolja a Toll-like receptorok aktiválását B sejteken. SLE-ben a korai vizsgálatok kecsegtető eredményeket adtak (62, 130, 131). A fázis III lupus vizsgálat folyamatban, és jó kezdeti eredmények vannak pSS-ben és RA-ban is (75, 130)

Az *atacept* (TACI-Ig, Merck-Serono) az APRIL és IgG fúziós fehérjéje mely kezdeti kis SLE vizsgálatokban hatékonynak bizonyult. A nagyobb fázis III vizsgálatok folyamatban (62, 132). RA-ban is közölték a fázis I vizsgálat kedvező eredményeit (133).

#### A T sejt gátlás újabb lehetőségei

Számos elvi lehetőség van a *T sejt működés és antigén felismerés gátlására*, mégis csak igen kevés próbálkozás váltotta be a reményeket. Az anti-CD4 antitest vizsgálatokkal kezdetben az volt a probléma, hogy ezek T sejt depléciót, ezáltal súlyos szövődeményeket hoztak létre és hatékonyságuk is igen gyenge volt (134). A *keliximab* (primatizált anti-CD4) a T sejtek bevonása révén hat, de nem okoz sejtdepléciót. Kezdeti vizsgálatokat indítottak *keliximab* (135). Az egyéb T sejt antigének közül a *Camptab-1A* a CD52 elleni monoklonális antitest, melyet a hematológiában régebben alkalmaznak. Kiseb RA vizsgálatokban mérsékelt eredményt hozott (136). A T sejtek többségén expresszálandó CD5 molekulát gátló *CD5-1C* egy anti-CD5 antitest, melyet a fehérjeszintézist gátló ricinnel konjugáltak. Egy kontrollált vizsgálatban a szer átmeneti T sejt depléciót okozott, de jelentős klinikai

haszon nem volt (137). Jelenleg újabb, a CD4<sup>+</sup> sejteket nem előlő, hanem működésüket moduláló, a regulatorikus T sejtek számát emelő *anti-CD4* antitestekkel végeznek próbálkozásokat RA-ban és pSS-ban is (138, 139).

#### *A sejtadhézió és migráció gátlása*

A gyulladásozó sejtek synoviumba történő beáramlása során az endothelsejtek és a leukocyta felszínén *adhézió molekulák* expresszálódnak. Az *adhézió gátlásával* a gyulladásozó kaszkád korai szakaszába lehet beavatkozni. Elsősorban az ICAM-1, VCAM-1 és több integrin elleni antitesteket vizsgálják. Egyelőre RA-ban és egyéb arthritisekben egyik molekulával sincs meggyőző humán adat. Humán fázis I vizsgálat RA-ban *enlimomab* (anti-ICAM-1 antitest) történt, de átmeneti javulást követően gyors relapszus következett be (140). Psoriasisban az *alefacept* (Amevive®, LFA-3 integrin-Ig fúziós protein) és *efalizumab* (Raptiva®, anti-LFA-1 integrin antitest) jól csökkenti a bőrtüneteket, ezért ma mindkettőt alkalmazzák a pikkelysömör kezelésére. Érdekes módon azonban, annak ellenére, hogy ezen integrinek szerepe arthritisekben is bizonyított, RA-ban és PsA-ban nem bizonyultak hatékonynak (141-143). Sclerosis multiplex kezelésére alkalmazzák a *natalizumabot* ( $\alpha_4\beta_1$  integrin elleni antitest), és próbálkozások vannak arthritis kezelésére is (144). A *vitaxin* ( $\alpha_v\beta_3$  integrin elleni antitest), amely az angiogenezist is gátolja, csak nagyon szerény eredmények születtek RA-ban (145). Az *adhézió elleni terápia*val is az a probléma, hogy az *adhézió hálózat* száznyi molekulából áll, és egyetlen receptor gátlása csak átmeneti lehet.

#### *Tirozin kináz gátlók*

A tirozin kináz gátló kis molekulatömegű kémiai szereket elsősorban a hemato-onkológiában használják, de egyre inkább elterjednek a gyulladásozó reumatológiai kórképek kezelésében is (146). Elsősorban a p38 mitogén-aktivált protein kinázok (MAPK), Janus kinázok (JAK) és lép kinázok (SyK) gátlói terjedtek el (146).

A MAPK gátlói közé az ERK, c-JUN és p38 gátlói tartoznak. A MAP kinázok intracelluláris enzimek, melyek a sejtmag felé szignált közvetítenek. A p38 MAPK kiemelt szerepet játszik a cytokintermelésben (146). Közülük a SCIO-469, pamapimod és VX-702 vizsgálataiban a teszt gyógyszer és a placebo között nem volt hatásbeli különbség, ezért a további fejlesztést leállították (146).

A SyK gátlók az Fc $\gamma$  receptort expresszáló sejtek, így a B sejtek, macrophagok, neutrophilek és synovialis fib-

roblastok működését gátolják. A *fosfatinib* (R788) három fázis II RCT-ben szignifikáns hatékonyságot mutatott RA-ban. A szer metotrexát ineffektivitás esetén volt hatékony, anti-TNF kezelés után hatása nem egyértelmű (146, 147).

A JAK kinázok a STAT rendszer aktivációja révén számos cytokin génátíródását szabályozzák. Közülük a JAK-3-t gátló *CP-690550* orális antagonistája három RCT-ben is igen hatékonynak bizonyult (148). A fázis III fejlesztés jelenleg folyik.

Az egyéb szignáltranszdukció gátlók közül a cytokingének átíródásáért felelős NF $\kappa$ B gátlója a proteaszóma-inhibitor *bortezomib* (Velcade®), melyet ma a myeloma kezelésére alkalmaznak. Megtörtént az első preklinikai vizsgálat *bortezomib*al egér arthritisben (149).

#### *Angiogenezis gátlás*

Az angiogenezisnek (érújdonképződés) a tumorok progressziója és a sebgyógyulás mellett a gyulladásozó folyamatban van alapvető fontossága. A gyulladás során számos mediátor keletkezik, mely az angiogenezist fokozza, és ha a kiserek száma jelentősen megnő, az utat nyit több és több leukocyta érből történő kiáramlására. Humán vizsgálatok különböző VEGF inhibitorokkal folynak, elsősorban malignitásokban, de néhány szer lassan bevonul az arthritisek kezelésébe is (150, 151). A *bevacizumabot* (Avastin®, humanizált anti-VEGF antitest) már használják az onkológiában többféle malignus tumor kezelésére, mivel csökkenti a tumor neovaszkularizációt és ezáltal a metasztázisképződést is (152, 153). Jelenleg folynak vizsgálatok arthritisekben *bevacizumab*al, egyéb VEGF és VEGF receptor elleni antitesttel valamint a VEGF-Trap kötőfehérjével (150, 153). Állatmodellekben az arthritist sikeresen gátolták VEGF receptor tirozin kinázgátlókkal (154) és VEGF receptor elleni antitestekkel is (155). Emellett a szintén angiogenezis gátló, kis molekulatömegű thalidomiddal, fumagillin analógokkal, angiostatinnal, endostatinnal vannak bízta- to próbálkozások arthritisekben (150).

Külön ki kell emelnünk a VEGF gátló tirozin kináz inhibitorokat, melyek közül a *sorafenib*, *vatalanib*, *sunitinib* malát, *sorafenib*, *vandetanib*, *cediranib*, *axatinib* szélesebb körben használatosak az onkológiában (150-152). Közülük a *vatalanib*al vannak kedvező tapasztalatok arthritis állatmodellben (154). Az *imatinib mesylat* (Glivec®) a KIT-t és PDGF receptort is gátolja és kiderült hogy anti-fibrotikus hatású. Ezt követően diffúz SSc-ben fázis II vizsgálatot végeztek, mely a bőrfibrosis progressziójának lassulását eredményezte. Sajnos a betegek nagy részében mellékhatások is jelentkeztek (101). Arthritisek *imatinib* kezelésével is vannak szórványos közlések (156-158).

*A destrukció, erosio gátlása*

A már kialakult ízületi *destrukció gátlása* talán már elkésett lépésnek tűnik. A gyors progressziót mutató betegekben azonban hasznos lehet az erosiok kialakulásának gátlása. A denosumabot (anti-RANKL antitest, Amgen) sikerrel alkalmazták a csontmetastasisok és osteoporosis kezelésére, és legutóbb közöülték a fázis II RA vizsgálat eredményeit is. Ebben a denosumab csökkentette az MRI-vel követett ízületi destruktívot (159). Meg kell jegyezni, hogy ez az antitest magára a gyulladásos folyamatra nem hat, így valószínűleg inkább más szerekekkel kombinációban adva fejthet ki elégséges hatást.

*Gyakorlati szempontok célzott terápia során*

*A kezelőorvos szerepe a betegszűrésben*

A nem centrumban dolgozó kezelőorvosnak is ismernie kell a *biológiai terápia indikációit*. Ezeket a fentiekben az RA, SPA, PsA és JIA esetében feltüntettük. Az aktivitási indexek közül a DAS28-at speciális számológéppel, a BASDAI-t kérdőív alapján lehet kiszámolni (ezeket általában a reumatológiai centrumok elvégzik). Egyéb fontos szempontok az előszűrés során: teljesíti-e a kiválasztott beteg az indikációs feltételeket; nincs-e kizárást jelentő kritérium (terhesség, szoptatás, tbc vagy más fertőzés, daganat, autoimmun kórkép); ha a biologikumot MTX-tal szükséges együtt szedni, ez megoldott-e; jó-e a beteg compliance-e (a subcutan szerek hazavihetők, nagyobb szabadságot adhatnak, de az ellenőrzés nehézkes, míg az infúziós kezelési forma jobb kontrollt biztosít); van-e hatékony fogamzásgátlás; infúziós kezelés esetén a centrumba járás megoldható-e. Emellett fel kell mérni az otthoni subcutan injekciós lehetőségeit: a beteg képes-e erre, van-e erre képes hozzátartozó vagy az injekció beadását a családorvos illetve asszisztens végzi; a beteg megfelelően tárolja-e (hűtve) az injekciókat; minderre a beteget ki kell képezni.

Az alapellátásban, kezelőorvos által is elvégezhető elővizsgálatok: a beteg/szülő felvilágosítása; betegkiválasztás, a beteg centrumba küldése; laboratóriumi szűrés (vérkép, vizelet, máj- és vesefunkció, ANA, anti-DNS); hepatitis B és C szűrés; tbc szűrés (mellkasröntgen, bőrpróba vagy Quantiferon teszt és pulmonológiai vélemény kérése); szív működés vizsgálata (jelentős decompensatio kizárása); autoimmun kórkép, sclerosis multiplex kizárása; testsúly (pl az infliximabot testsúly szerint adagoljuk)

*A kezelőorvos együttműködése a kezelés alatt*

A kezelés akár a centrumban (infúziós kezelés), akár a otthon (subcutan terápia) történik, a beteg időközi ellenőrzését szorosabban a családorvos/kezelőorvos végzi, időszakos reumatológiai ellenőrzés mellett. Ezenkívül a mellékhatások esetén a beteg valószínűleg elsőként családorvosánál jelentkezik. Ezért a következő szempontokra kell figyelni (további részletek a módszertani ajánlásban) (8):

– A subcutan kezelés során fel kell mérni, hogy a beteg alkalmas-e a kezelésre; milyen a compliance; biztosított-e az injekciók, fecskendők biztonságos tárolása és hűtött szállítása; a beteg vagy hozzátartozó be tudja-e adni az injekciót; a kezelés pontos időpontjait követni kell.

– A biológiai terápia hatékonyságát meghatározott időközönként fel kell mérni, mert hatástalanság esetén a kezelés szakmai és gazdasági okokból nem folytatható. A hatékonyságot objektív mutatók végzik, amit a módszertani ajánlás tartalmaz (8).

– A biztonsági ellenőrzések is történhetnek az alapellátásban. A beteg általános állapota, fizikális statusz mellett rutin laboratóriumi vizsgálatok, félévente mellkasröntgen végzendők. A kezelés alatt figyelni kell a fertőzésekre, kardiológiai, autoimmun és haemato-onkológiai jelenségekre. Az együtt adott methotrexat melletti standard ellenőrzést folytatni kell.

– A vakcináció, műtétek, terhesség speciális kérdéseit már említettük.

*Követés a terápia abbahagyása után*

A követés a célzott terápia beszüntetése után is indokolt. Amennyiben a kezelést nem mellékhatás miatt állítottuk le, akkor is háromhavonta klinikai vizsgálat szükséges és különös tekintettel kell lenni a sokszor hónapok-évek után jelentkező késői szövődmények (autoimmun betegség, malignitás, demyelinizáció) felléptére. Ha a terápiát mellékhatás miatt állítottuk le, a beteget követni kell annak biztonságos megszűntéig.

*Összefoglalás*

A gyulladásos reumatológiai kórképek jelenlegi terápiaja a klasszikus gyulladásgátló, bázisterápiás, immunszuppresszív készítményekkel nem megoldott, ezért terjedtek el a biologikumok és a kis molekulatömegű szintetikus szerek. Jelenleg ötféle TNF gátló, valamint a tocilizumab és rituximab érhető el. A hivatalos indikációk mellett a törvény indokolt esetben lehetőséget ad indikáción túli

(off-label) alkalmazásra is, főleg szisztémás autoimmun kórképekben. Emellett száznyi célzott terápiás gyógyszer van fejlesztés alatt, közülük számos fázis II-III vizsgálat alatt áll vagy már bevezetés előtt van. A betegek kezelését a hazai terápiás centrumok irányítják, de a beteg kiválasztását, kezelését és követését a reumatológus és a családorvos együtt kell hogy végezze. Ezért szükséges, hogy a kezelőorvos is megismerje az adott kórképek sajátosságait, az elérhető gyógyszerek tulajdonságait, valamint a konkrét gyakorlati teendőket.

## Irodalom\*

Részletes irodalomjegyzék (1-159) a szerzőnél

1. Anandarajah A., Ritchlin C. T. Treatment update on spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17(3):247-56.
2. Eisenberg R., Albert D. B-cell targeted therapies in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2(1):20-7.
3. Furst D. E., Keystone E. C., Fleischmann R., Mease P., Breedveld F. C., Smolen J. S., et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, *Ann Rheum Dis*; 2009, 69 Suppl 1:i2-29.
4. Hutas G. Golimumab, a fully human monoclonal antibody against TNFalpha. *Curr Opin Mol Ther* 2008;10(4):393-406.
5. Manley P. W., Martiny-Baron G., Schlaeppli J. M., Wood J. M. Therapies directed at vascular endothelial growth factor. *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(12):1715-36.
6. Molto A., Olive A. Anti-IL-1 molecules: new comers and new indications. *Joint Bone Spine*;77(2):102-7.
7. Oldfield V., Dhillon S., Plosker G. L. Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2009;69(5):609-32.
8. Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium. A biológiai terápiák gyulladásoos reumatogiai betegségekben történő alkalmazása. *Magyar Reumatológia*. 2009; 50: 68-93.
9. Szekanecz Z., Gömör B. Az antireumatikus terápia újabb lehetőségei a XXI. században. *MOTESZ Magazin*. 2001/1-2: 23-31, 2001.
10. Szekanecz Z., Kerekes G., Soltész P. Vascular effects of biologic agents in RA and spondyloarthropathies. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2009;5(12):677-84.
11. Szekanecz Z., Tamási L. Biológiai terápia arthritisekben és szisztémás autoimmun kórképekben. *Magyar Immunol*. 2007, 6: 21-38.
12. Szekanecz Z. Rituximab rheumatoid arthritisben. *Magyar Immunol*. 2007, 6: 36-41.
13. Tamási L., Szekanecz Z. Biológiai terápia arthritisekben és autoimmun kórképekben. *Orvosi Hetilap* 2007;148 Suppl 1:63-70.
14. van den Berg W. B., Miossec P. IL-17 as a future therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2009;5(10):549-53.
15. van Vollenhoven R. E. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2009;5(10):531-41.

Levelezési cím

Dr. Szekanecz Zoltán

DE OEC Belgyógyászati Intézet

Reuma–Reumatológiai Tanszék

4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98.

Tel/Fax: (52) 255 091

Email: szekanecz.zoltan@med.unideb.hu