

Tartalom

Mit kell tudni az ízületi gyulladások biológiailag hasonló betegségmódosító gyógyszereiről?

Tóth Gábor 2

Biológiailag hasonló biológiai terápiás készítmények – a reumabetegek számára lényeges és megfontolandó tudnivalók

Dr. Hodinka László 9

A gerincízületi gyulladások korai felismerésének jelentősége

Dr. Vereckei Edit 11

Szellemek és önmenedzselés – EULAR-PARE-konferencia Dublinban

Rozán Eszter 16

Kedves Olvasóink!

A 2015. évi harmadik számunkat már az Új Évből kapják kézhez. Ennek egyik oka az, hogy be szeretnénk számolni az Alapítvány év végi ünnepségéről. Ez hagyományosan a karácsonyi ünnepkörhöz kötődik, résztvevői a Magyar Reumatológia Haladásáért Alapítvány tisztségviselői, reumabeteg-partnerei, az együttműködő szervezetek képviselői és az alapítványi tanfolyamok rendszeresen visszatérő előadói. Az ünnepségen valamely emelkedett témát jár körül a felkért szónok, aki többnyire a reumatológiához kötődő orvos, más egészségügyi munkatárs, reumabeteg vagy reumabetegszervezet képviselője. A mostani előadó dr. Csíki Judit reumatológus és rehabilitációs szakorvos volt, aki a betegekkel való együttérzést, a bizalmi kapcsolat kiépítésének fontosságát és ajánlott módjait állította előadásának fókuszába. Az ünnepség másik része művészi bemutató: kórus, zeneszám, szavaltat. Az idei prezentáció a művészetek több ágát is felölelte: Aszalósné Hermann Katalin, az Alapítvány gyógytornászpartnere egész családját bevonta abba a műsorfolyamba, amelyben ő maga a családi szeretetről, egymás elfogadásáról a bibliai Szent Család történetét és képzőművészeti megjelenítését képekben bemutató előadást tartott. Leányaival, Ritával és Blankával, valamint férjével, Aszalós Zoltánnal pedig karácsonyi énekeket adtak elő. Az előadókat az ünnepségen készült néhány fényképfelvételen mutatjuk meg az átellenben lévő borítóoldalon.

A másik ok az, hogy két olyan reumatológiai szakmai témát tárgyalunk, amelyekben még a legutóbbi hetekben is születtek új és megújított állásfoglalások. A biológiai terápiákhoz való hozzáférést jelentősen megkönnyíthetik az elsőként fejlesztett és már megszűnő szabadalmi védettségű gyógyszerkészítmények utángyártott változatai, a biológiailag hasonlóknak nevezett készítmények. Az elvárás az, hogy a bevált gyógyszerekkel azonos hatásosságú és ugyanolyan biztonságot nyújtó készítmények olcsóbban, ezért nagyobb mennyiségben kerülhessenek forgalomba. A fejlett országok szigorú hatóságai viszont csak az eredetire igen nagy mértékben hasonló, azzal bizonyíthatóan azonos minőségű készítményeket engedélyeznek. A biohasonló gyógyszerek kérdését, hatásait és kockázatait, a betegek tájékoztatásának igényét tárgyalja Tóth Gábor, a Reumabetegek a Célzott Terápiáért Egyesület elnökének előző számunkban már beharangozott részletes, reumabetegeknek (is) szóló tanulmánya és az EULAR reumabeteg-képviselői Állandó Bizottságának állásfoglalása. A másik témakör a gerincízületi gyulladásokkal (spondylitis ankylopoetica, arthritis és spondylitis psoriatica) kapcsolatos diagnosztikai és terápiás fejlődést mutatja be klinikai tanulmányunk.

Dr. Hodinka László
szerkesztő

REUMATOLÓGIA MINDENKINEK

Betegújság reumatológiai betegeknek • XI. évfolyam, 3. szám, 2015. december • ISSN 2064-2326

Laptulajdonos: A Magyar Reumatológia Haladásáért Alapítvány, Magyar Reumabetegek Egyesülete

Megbízott főszerkesztő: Dr. Hodinka László • A szám orvos-szerkesztője: Dr. Hodinka László • Szerkesztőségi titkár: Pethő Gáborné

Szerkesztőségi munkatárs: Dózsa Klára • A szerkesztőség címe, hirdetésfelvétel:

1023 Budapest, Ürömi u. 56., Tel.: 326-3396, Fax: 335-0876, E-mail: mra@reumatologia.hu

Szerkesztőségi fogadóórák: szerdánként 10–14 óráig.

Kiadja a Magyar Reumatológia Haladásáért Alapítvány 1023 Budapest, Ürömi u. 56.

A kiadásért felel: Dr. Hodinka László

Terjeszti a Magyar Reumatológia Haladásáért Alapítvány és a Gyógysarok (1023 Bp., Frankel Leó u. 38–40. földszint – ORFI).

Megjelenik évente háromszor. Egyedi példányok 400 Ft-os áron a Gyógysarokban kaphatók. Előfizetés 1 évre 2000 Ft.

Olvasható a www.reumatologia.hu honlapon. Csoportos megrendelés a betegklubokon keresztül.

Nyomdai kivitelezés: IPRINT Kft. www.iprint.hu



Mit kell tudni az ízületi gyulladások biológiailag hasonló betegségmódosító gyógyszereiről?

Tóth Gábor



A „biológiailag hasonló” gyógyszerkészítmény fogalma

A „biológiailag hasonló” minősítésű gyógyszercsoport (magyarul még: biohasonló, angolul: biosimilars, biosimilar drugs; az Egyesült Államokban: follow-on biologics, Kanadában: subsequent entry biologics) készítményei a már törzskönyvezett biológiai gyógyszerek olyan másolatai, amelyek átfogó összehasonlító vizsgálatokkal igazoltan, a referencia termékhez hasonló fizikokémiai tulajdonságokkal, hatékonysággal és biztonságossággal jellemezhetők. A biológiai gyógyszerek és másolataik, a biohasonló készítmények a gyógyszeripar csúcsát jelentik.

A nemzetközi gyógyszerpiacon már az előző évtizedben megjelentek a kevésbé összetett, fehérjetermesztető, de kisebb molekulaméretű eredeti (originális) biológiai gyógyszerekkel nagyfokú farmakológiai hasonlóságot mutató ún. követő hatóanyagok. Voltaképpen az inzulin különböző fajtái, de a vörösvérsejt-képzést serkentő eritropoetin, a fehérvérsejtek fejlődését fokozó faktor, a növekedési hormon voltak az elsők, amelyek gyártási szabadalmi védettsége megszűnt. Ezért vált lehetővé, hogy az erre felkészült gyártók saját készítményeiket az eredetivel azonos módon engedélyeztessék, és ezután mint biológiailag hasonló, de az eredetivel egyenlő értékű készítményeket hozzák forgalomba. A bioszimiláris termék, gyógyszer iránt azonban az engedélyező hatóság szigorú minőségi követelményeket támaszt. Az új gyártónak szabályozott folyamat során kell bizonyítania, hogy az a gyártmánya, amely egy már meglévő, törzskönyvezett (és forgalomba hozott) termékhez nagymértékben hasonlít, hatásosságát illetően is azonos. Szerkezeti különbség csak minimális mértékben, a klinikai szempontból közömbös alkotórészekben lehetséges. Tehát nem lehet az eredeti és a biohasonló készítmény között klinikailag jelentős különbség a készítmény hatásosságában és biztonságosságában sem.

A különféle krónikus megbetegedések gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények egyre nagyobb hányadát teszik ki a biotechnológiai módon létrehozott, de már bonyolult, nagyméretű molekulák. Ezek

olyan, a szervezet öfenntartó és védekező mechanizmusait szolgáló fehérjék, ritkábban nukleinsavak, amelyeket élő szervezetek (sejtkultúrák) felhasználásával, jellemzően rekombináns technológiával állítanak elő. A ma elérhető ilyen gyógyszerek a sejtek közötti hírvivők (citokinek, köztük az interferonok, interleukinok), vagy azok jelfogóinak, receptorainak gátlói és a daganatos vagy gyulladásos sejteket specifikusan elpusztító, többnyire monoklonális antitestek („mab”-ok), hormonok, vakcinák, a növekedési faktorok, terápiás célú enzimek, a rekombináns vérszítványok, valamint a véralvadás faktorai, például a plazminogén-aktivátorok (TPA). A tudományos kutatások által kijelölt új célpontokra irányuló, kísérleti és vizsgálati fázisban lévő fejlett terápiás gyógyszerkészítmények túlnyomó része szintén biotechnológiai készítmény, amelyek hatásainak igazolása éveken át folyik, és csak ezután kerülhetnek forgalomba. A legújabb fejlesztéseket, köztük a sejteken belüli információt, jeleket továbbító enzimrendszereket gátló kisebb molekulákat még védi a technológiai szabadalom. Az eredeti, innovatív gyógyszerfejlesztést fáziskéséssel és az alkalmazott bonyolult és forrásigényes technológiák „megfordításával” követi a biohasonlók gyártása. Az eredeti és a követő gyógyszerek folyamatos gyártása a megbízhatóság érdekében állandó minőségellenőrzést és dokumentálást követel.

Miben különbözik a biotechnológiával előállított gyógyszer a kémiai gyógyszertől?

A gyógyszereket eredetük alapján két csoportba sorolják: egyrészt vannak a kémiai úton előállított szintetikus szerek, másrészt a biotechnológiai eljárással készített úgynevezett biológiai gyógyszerek. Az előbbiek teszik ki a gyógyszerárak kínálatának 95 százalékát (a fájdalom- és lázcsillapítóktól kezdve az antibiotikumokon keresztül a béta-blokkolóig bezárólag szinte az összes gyógyszer kémiai szer), a gyógyszerfejlesztések több mint 50 százaléka viszont már biotechnológiával készült gyógyszerre irányul. A jövő azért a biológiai gyógyszereké, mert a tünetek helyett a betegségek okát veszik célba, ezért ezekkel a sze-



rekkel a hagyományos kezeléseknél gyakran sokkal jobb eredmények érhetőek el. Különösen a daganatos betegségek kezelésében, ahol a hagyományos kemoterápiák a ráktípustól függően csak 20–75 százalékban hatásosak.

A biológiai rendszerben előállított makromolekulák mikroheterogenitása, azaz finomszerkezeti sokfélesége miatt a követő biológiai hatóanyagok azonossága nem, csak nagyfokú hasonlósága bizonyítható. A gyógyszerként alkalmazott monoklonális ellenanyagok (antitestek) esetében a hasonlóság bizonyítását jóval nehezebbé teszi az IgG-hatóanyag nagy molekulatömege, bonyolult szerkezeti felépítése és komplex biológiai hatásai. Az aminosav-sorrend azonossága alapfeltétele a biohasonlóságnak. A fehérjéken elhelyezkedő szénhidrátláncokban kisebb eltérések elfogadhatók, amennyiben az eltérések nem okoznak jelentős funkcionális változást. Egyes, a hatás szempontjából fontos helyeken elhelyezkedő szénhidrátláncok változásai azonban jelentős mértékben befolyásolhatják az ellenanyag biológiai tulajdonságait. Az ellenanyagok gyógyszerterapeutikus hatása az antigén megkötése mellett több, az immunglobulin Fc részéhez kapcsolódó funkcióhoz is kötött, mint például az antitest-, illetve komplementfüggő citotoxicitási reakciók (ADCC, CDC), fagocitózis. A biológiai jellemzéshez tehát számos funkciót kell mérni, ezek összessége alapján mondható ki a hasonlóság mértéke. Az Európai gyógyszerhatóság (European Medicines Agency, EMA) és az amerikai Food and Drug Administration (FDA) egybehangzó szigorú követelményrendszere szerint a hasonló hatásosság és biztonság bizonyítása a legérzékenyebb és legalkalmasabb *in vitro* és *in vivo* vizsgálati elrendezésekben mért eredményeken nyugszik. Az összehasonlító farmakokinetikai és farmakodinámiai mérések, valamint dózis-hatás összefüggések hasonlósága

szolgáltatják az alapvető bizonyítékrendszert. Ezeket egészítik ki az összehasonlító terápiás vizsgálatok, melyek végső soron alátámasztják a követő készítmény hasonló alkalmazhatóságát a klinikai gyakorlatban. A hasonlóság összesített megítélése minden adat közös értékelése alapján történő, egyedi döntés.

Molekulatömeg és komplexitás, kis- és nagymolekulák különbségei

A kémiai gyógyszereket a stabil, meghatározott képletű szerkezet miatt a szabadalmi védelem lejárta után más gyártók relatíve könnyen lemásolhatják (ezek az eredetinel olcsóbb generikus gyógyszerek), a biotechnológiai gyógyszerek másolása már nehezebb. Míg a generikus kémiai gyógyszerek terápiás hatásossága igazoltan ugyanolyan, mint az eredeti szeré, ez az úgynevezett biohasonló gyógyszerekre már nem igaz. A biohasonló szereket ezért megtévesztő biogenerikusként emlegetni. A biohasonló szerek ugyanis az eredeti gyógyszerrel összehasonlítva csak hasonló, de nem azonos terápiás hatásosságot mutatnak. Továbbá csak hasonló, de nem ugyanolyan a gyógyszerbiztonságuk, illetve a minőségük sem. Mivel a biológiai szereknél a termék lényege maga az eljárás, ezért a biohasonló gyógyszereknél a legkisebb eltérés a gyártási folyamatban a beteg számára jelentősen megváltoztatja a készítmény hatásosságát és biztonságosságát.

A biotechnológiai eredetű készítmények árszintje általában jóval magasabb, mint a hagyományos kémiai úton előállított kismolekulás gyógyszereké, ráadásul egyre növekvő. Mivel azonban valós életbeli terápiás eredményességük is magasabb, ez a kettősség a finanszírozókat világszerte jelentős kihívások elé állítja. A legtöbb országban a szabályozók és finan-

szírozók egyelőre keresik a fenntartható támogatási rendszer alapelveit. A „biotechnológiai árröbbanás” kezelésében megkerülhetetlenek az eredeti, azaz „originátor” biotechnológiai eredetű készítmény piaci kizárólagosságvesztése után megjelenő biohasznó készítmények, amelyek azok nagymértékben hasonló másolatai.

Biohasznó gyógyszerek és biomásolatok

A biohasznó gyógyszerek minőségben, biztonságban és hatásosságban nagymértékben hasonlóak egy már engedélyezett referenciagyógyszerhez, azon belül is annak hatóanyagához. Szigorú engedélyeztetési folyamaton mennek át, azonban a termelési folyamat – mely gyártóról gyártóra változik – és az aktív hatóanyag szerkezeti jellemzői közötti erős kapcsolat miatt a készítmények szerkezetileg nem feltétlenül teljesen azonosak a referenciagyógyszerrel. Ebben különböznek a biohasznó készítmények a hagyományos generikumoktól, melyek aktív hatóanyaga megegyezik a referenciagyógyszerével.

A biomásolatok olyan biotechnológiai úton előállított molekulák, amelyeknek az originális gyógyszerrel vett nagymértékű hasonlóságát nem igazolja klinikai vizsgálat, és amelyek forgalomba hozatali engedélyeztetése nem a biohasznó gyógyszerek esetében elvárt szigorú engedélyeztetési folyamat szerint történik. Ilyen gyógyszerek elsősorban az Európai Unió kívül vannak forgalomban – minőségüket, hatékonyságukat és biztonságosságukat semmi nem szavatolja. A biomásolatokat nem szabad a biohasznó gyógyszerekkel összekeverni.

- *Hasonló biológiai készítmény:* az eredeti készítmény másolata, az aminosav-szekvencia azonos. Kisebb kémiai eltérések elfogadhatók, amennyiben nincs klinikai jelentőségük. Összehasonlító hatásossági és biztonsági vizsgálatok alapján fizikai-kémiai, valamint nem klinikai és klinikai tulajdonságaik bizonyítottan hasonlóak.
- *„Me-too” biológiai készítmény:* önállóan fejlesztett, de nem innovátor, eredeti készítmény, mely eleget tesz a forgalomba hozatali követelményeknek. Részletes összehasonlítás az eredeti készítménnyel nem feltétele az engedélyezésnek, ezért a fizikai-kémiai, biológiai hasonlóság mértéke nem ismert. Hasonló klinikai hatás egyedül nem ad részletes felvilágosítást a hatóanyag esetleges jelentős egyéb farmakológiai eltéréseiről, következésképpen alkalmazásuk kiterjesztése más indikációkra bizonytalan.
- *Bio-better (hozzáadott értékű) készítmény:* biológiai készítmények, melyek szerkezeti vagy funkcionális eltérései az eredeti készítménynél kedvezőbb vagy készítmények eltérő klinikai tulajdonságokat eredményeznek (például a hatáserősség, immunogenitás módosulását stb.). Engedélyezésük a biohasznó és innovatív készítményekre alkalmazott eljárások elemeiből épül fel. A kedvezőbb klinikai tulajdonsá-

gokat megfelelő összehasonlító vizsgálatokkal kell bizonyítani.

A biológiai készítmények nevezéktana, rendszerezése

A biohasznóságot bizonyító eljárás során szinte az összes önálló bevezetéshez szükséges vizsgálatot el kell végezni, számos fejlesztő nem az összehasonlításra, hanem a kifejlesztett készítmény önálló forgalomba hozatali engedélyezésére törekszik, azaz önálló és nem összehasonlító dokumentációt nyújt be. Ezeket a gyógyszereket általánosságban „me too” gyógyszereknek nevezik, mivel azonos indikációban kerülnek forgalomba. Mivel engedélyezésüket nem alapozzák összehasonlító vizsgálatokra, az eredeti és a „me too” készítmény farmakológiai és minőségi hasonlóságának, illetve eltérőségének mértékét nem lehet pontosan meghatározni. Ennek megfelelően klinikai alkalmazásuk kizárólag a vizsgált betegségre korlátozódik, az eredeti készítmény további indikációira történő extrapolációhoz hiányzik az összehasonlításból adódó tudományos alap.

Az eredeti gyógszertől szerkezetileg eltérő, vagyis nem hasonló, de azonos hatásmechanizmusú, gyakran lényegesen kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkező „bio-better” gyógyszereket új analógnként, eltérő hatástani kód, azaz ATC-szám alatt vezetik be a klinikai gyakorlatba. A biotechnológia lehetővé teszi teljesen új makromolekulák, például azonos antigént kötő, de teljesen új felépítésű antitest-szerkezetek létrehozását is. Az új generációs készítmények lényegesen előnyösebb lehetőségeket nyújthatnak a célirányított biológiai gyógyszerek fejlesztésében. A különböző módon és céllal fejlesztett biológiai gyógyszerek elnevezésére a fejlesztők és a hatósági szakemberek egységes terminológiát igyekeznek meghonosítani. A bio-better és az új generációs termékek közötti határvonal azonban nem határozható meg pontosan, biztosan jelentős véleményeltérések lesznek az egyes termékek besorolása tekintetében.

A biohasznó gyógyszerek piaca

A nemzetközi elemzések azt mutatják, hogy a biotechnológiai eredetű készítmények piaca éves szinten 12-15%-kal növekszik, és 2010-re az IMS Health adatbázis adatai szerint a világ értékben kifejezett teljes gyógyszerforgalmának kb. 12,3%-át tette ki. A biotechnológiai eredetű készítmények árszintje általában magasabb, mint a hagyományos kémiai úton előállított kismolekulás gyógyszereké, tekintettel a nagyobb kutatásfejlesztési ráfordításokra, az általuk megcélzott kisebb létszámú betegpopulációkra, a molekuláris szintű komplexitás miatti fokozott biztonságossági követelményekre, valamint ezzel összefüggésben a magasabb előállítási költségekre.



A különféle krónikus megbetegedések gyógyítására szolgáló gyógyszerkészítmények egyre nagyobb hányadát teszik ki a biotechnológiai eredetű gyógyszerek. Ezek piaca éves szinten 12-15%-kal növekszik, és 2010-re a világ értékben kifejezett teljes gyógyszerforgalmának kb. 12,3%-át tette ki.

2011-ben 29 cég volt érdekelt a monoklonális antitest-alapú terápiák területén, összesen 52 termékkel. Ezek indikációi több száz betegségre terjednek ki, és évente mintegy 40 milliárd US dolláros forgalmat eredményeztek. Számos olyan betegség, melyek korábban nem, vagy csak nem célzott kezeléssel (pl. szteroidok, citosztatikumok) voltak kezelhetők, jól befolyásolhatóvá, sőt egyes esetekben gyógyíthatóvá váltak. A folyamatos termékfejlesztésnek és tudományos fejlődésnek köszönhetően az újabb szerek egyre hatékonyabbak (jól megtervezett biológiai hatások), egyre kevesebb mellékhatással bírnak (humán antitestek). A biológiai terápiás szerek eredeti javallatain kívüli, „off-label” használata divatba jött, és a kedvező tapasztalatok felhalmozódásával nagy valószínűséggel számos új indikáció fog megjelenni a közeli években. A szubsztitúciós terápiákban használt szerek alternatív felhasználása is egyre élénkebben kutatott terület.

Az első generikus biológiai terápiás szerek 15 éve jelentek meg a piacon (pl. rituximab esetén 1997+15=2012). Bár még csak a gyógyszerek 5 százalékát teszik ki, a gyógyszerfejlesztések több mint 50 százaléka már biotechnológiával készült, tökéletesen nem másolható gyógyszerekre irányul.

Előítéletek és tévhitek a biohasonló gyógyszerek terápiás szerepét és értékét illetően

A biohasonló gyártók piaci konkurenciát jelentenek az originális kutatásokat folytató biotechnológiai vállalatok számára. Ők számos ellenérvet fogalmaznak meg a biohasonló gyógyszerek befogadása kapcsán. Az egyik ilyen logikus érv, hogy a biohasonlók gyártásával forrásokat vonnak el a korszerűbb készítmények fejlesztésétől. A biohasonló gyógyszerek gyártói azzal érvelnek, hogy olcsóbban előállított, bevált készítményekhez több beteg fér hozzá. Azért lobbiznak, hogy készítményeiket a szabályozó hatóságok preferált elbírásban részesítsék, s érvelésük főként magának az originátor gyógyszernek a belső minőségi változásaira, részben a biohasonló gyógyszer – állításuk szerint – újabb, s ezért kifinomultabb gyártástechnológiájának hangsúlyozására irányul.

A kezelőorvosok és finanszírozók viszonyulása a biohasonló készítményekhez országonként változó, és erősen összefügg a szakmai irányelvek felépítésével, a folyamatos továbbképzés rendszerével, valamint a különböző márkák és gyártók beágyazottságával.

A biohasonló készítmények farmakológiai kérdései

Az alábbiakban a biohasonló gyógyszerek alkalmazásával és finanszírozásával kapcsolatos farmakológiai szempontok. Ezek közül a legfontosabbak a gyógyszerek korlátozott jellemezhetősége, a terá-

piás egyenértékűség, a felcserélhetőség, valamint azösszehasonlíthatóság azaz komparabilitás.

Korlátozott jellemezhetőség

A biotechnológiai gyógyszerkészítmények közös jellegzetessége, hogy több térbeli szerkezeti variánsuk lehet. Ez következik a molekulák méretéből, és abból, hogy a hatóanyagot biológiai rendszerekben, élő sejtekben kell előállítani, ahol a minél nagyobb hasonlósághoz nemcsak azonos előállítási paraméterek, de azonos gazdasejtek, sejtvonalak is szükségesek lennének. Az előállítani kívánt fehérjét egy sejt-kultúra sejtjeiben tenyésztik, majd ezekből a sejtekből izolálják. Az izolálás a célfehérje leválasztását jelenti a tenyészsejt többi alkotóeleméről, ehhez kapcsolódóan pedig mindazon molekuláris szintű tisztítási folyamatokat, amelyek a célvegyülethez kapcsolódó egyéb komponensek – például cukormolekulák, szénhidrátcsoportok – leválasztását szolgálják. Ezzel párhuzamosan más strukturális beavatkozásokra is sor kerülhet: gyakori például az ún. glikolizáció, amelynek során a fehérjéhez szénhidrát-molekulák kapcsolódnak.

Az izoláció, valamint a struktúramódosítás jelenti a biohasonló gyógyszerfejlesztés legérzékenyebb pontját, mivel a végeredmény nagyon érzékeny az alkalmazott technológiai folyamatra. A makromolekulás jellegből adódóan a végtermék szennyeződésprofilja, harmadlagos és negyedleges térszerkezete eltérő lehet az originális vegyületétől, ami a gyógyszerhatást is befolyásolhatja. Emiatt az előállított terápiás fehérjék profilírozására van szükség minden olyan kémiai, fizikai és biológiai paraméter szempontjából, amely az originális vegyület esetében relevánsnak minősült. Azt, hogy konkrétan mely paraméterek vizsgálata szükséges, a törzskönyvező hatóság szabja meg. Ez gyógyszercsoportonként lehetséges. A profilírozás célja annak igazolása, hogy az előállított vegyület nagymértékben hasonlít (highly similar) az originális biotechnológiai készítményhez. A profilírozás elsődlegesen analitikai tesztekre és preklinikai vizsgálatokra alapul. Mivel azonban a biohasonló gyógyszerek jellemzéséhez ma rendelkezésre álló módszerek nem alkalmasak a nagymérvű hasonlóság minden kétséget kizáró igazolására, a gyártónak az analitikai és preklinikai vizsgálatokon felül korlátozott terjedelmű klinikai vizsgálatokat kell végeznie. Ezek célja – ugyanúgy, mint az originális gyógyszerek esetében – a hatékonyság és biztonságosság igazolása.

A nagymértékű hasonlóság és terápiás egyenértékűség követelménye

A törzskönyvező hatóság által megadott biohasonló minősítés alapja a készítmény nagymértékű hasonlósága a referenciagyógyszerként választott originális készítménnyel. A nagymértékű hasonlóság alapján a biohasonló gyógyszerek a referenciagyógyszerrel terápiásan egyenértékűnek tekinthetők, ezen felül a

tudományos és szabályozói álláspontok többnyire a felcserélhetőséget is elismerik. Az automatikus helyettesítést, tehát, hogy a gyógyszerész saját döntése alapján adjon ki eredeti vagy biohasonló készítményt a legtöbb nemzeti szabályozás tiltja, vagy erősen korlátozza. Ennek háttérében a biotechnológiai úton előállított gyógyszereknek a már említett gyártástechnológiára való érzékenysége, illetve korlátozott jellemezhetősége húzódik meg. Meg kell jegyezni, hogy a legszigorúbb hasonlósági követelményeket támaztó Egyesült Államok szabályozása engedélyezi az automatikus helyettesítést.

A biológiai szintézis utáni (poszttranszlációs) módosítások, így például a glikozilálás és a gyártási eljárás – úgymint a tisztítás, steril formulázás és tárolás okozta különbségek – eltéréseket okozhatnak a biohasonló készítmény összetételében és immunogenitásában a referenciagyógyszerhez képest. A biotechnológiai eredetű készítmények által kiváltott immunválaszt ezek az eltérések elméletileg felerősíthetik. Fontos azonban látni, hogy ez a probléma ugyanúgy fennáll az azonos originális vegyület különböző gyártóhelyeken előállított sorozatait, valamint az ún. bioanalóg molekulák kapcsán, melyek hasonló aminosav-szekvenciájú és/vagy glikolizációjú fehérjék. Sokszor viszont a referenciagyógyszer és a biohasonló készítmények hasonlósága a szigorú követelmények miatt nagyobb fokú, mint az ugyanazon originális gyártó által előállított, módosított molekulaszervezettel rendelkező követő gyógyszereké.

Érdemes látni azt is, hogy a biotechnológiai eredetű gyógyszerek fejlesztésének időigénye, valamint a kapcsolódó technológiák gyors ütemű fejlődése miatt a biohasonló készítmények gyártástechnológiája akár fejlettebb is lehet, mint az originátor készítményé. A biohasonló molekulák előállításával foglalkozó generikus gyártók általában tökeerős nemzetközi cégek, vagy originális gyártók stabil háttérrel rendelkező leányvállalatai, amelyek jelentős összegeket tudnak fektetni a gyártástechnológiák korszerűsítésébe, fejlesztésébe. Ezt a tényt a biohasonló készítmények gyártói is felismerték: az angol irodalomban a biohasonló készítményekre vonatkoztatva – tisztán marketingcélzattal – néha előfordul a „biobetter” („jobb-bio”) elnevezés is.

A poszttranszlációs módosítások okozta esetleges kockázatok kezelése érdekében, a törzskönyvezést követően olyan ellenőrző (farmakovigilancia) rendszereket kell működtetni, amelyek révén rendszeres információk nyerhetők a készítmény terápiás eredményességéről és biztonságosságáról. Ezek részben ún. engedélyezést követő biztonsági vizsgálatok (Post-Authorization Safety Studies – PASS), amelyek voltaképp IV. fázisú vizsgálatok, részben pedig – mint minden biotechnológiai eredetű készítmény esetében – a biohasonló gyógyszerekre vonatkozóan is kötelező a kockázatkezelési terv (Risk Management Plan – RMP) összeállítása.



Felcserélhetőség

A terápiás ekvivalenciából fakadóan az originális biotechnológiai eredetű készítmények és biohasonló megfelelőik egymással felcserélhetők. A biohasonló gyógyszereket ugyanúgy lehet alkalmazni, mint az originális terméket a terápia inicializálásakor, mert a hivatalos törzskönyvezési követelmények biztosítják a gyógyszer hatásosságának, minőségének és biztonságosságának nagymértékű hasonlóságát. A terápia-váltás ugyanakkor nagyobb körütekintést igényel: ha a beteget már kezelik biotechnológiai eredetű készítménnyel, úgy az originális gyógyszerről biohasonlóra való átálláskor figyelembe kell venni az eltéréseket a dózisokban, adagolási időközökben és beviteli formákban, valamint az alkalmazás jóváhagyott területeit. A beteget ugyanúgy monitorozni kell, mint az első adagolás esetében.

A felcserélhetőség ugyanakkor Európában nem jelent automatikus helyettesíthetőséget, mint a hagyományos kémiai szintézissel előállított generikumok esetében. Az EMA az országokra hagyja a helyettesíthetőség meghatározását, azonban azt javasolja, hogy az orvosok dönthessenek erről. Az országok többségében az orvos hozzájárulása nélkül nem történhet helyettesítés.

Fontos látni, hogy ha a biohasonló gyógyszer és a referenciagyógyszer hasonlósága nagyobb fokú, mint a referenciagyógyszer hasonlósága saját maga módosított (pl. pegilált, glikolizált) követő molekuláihoz képest, úgy a biohasonló gyógyszer és a referenciagyógyszer közötti felcserélhetőség is egyértelműbb, mint a referenciagyógyszer és annak módosított változata között. A felcserélhetőség kapcsán zajló polémia tehát nem a tudományos bizonyít-

tékokon alapuló orvoslás (evidence-based medicine – EBM), hanem elsősorban a tradíciók talaján áll. Érdeemes szem előtt tartani azt is, hogy míg a hagyományos kémiai szintézis útján előállított gyógyszerek esetében az originális és a generikus készítmény bioegyenértékűségét korlátozott farmakokinetikai vizsgálatokkal ellenőrzik, addig a biohasonló gyógyszerek esetében a nagymérvű hasonlóság igazolása jóval robusztusabb bizonyítékokat eredményező klinikai vizsgálatok révén történik. Azaz a biohasonló gyógyszerek terápiás ekvivalenciája és felcserélhetősége egyértelműbben igazoltnak tekinthető, mint a generikus gyógyszerek bioekvivalenciája.

Összehasonlíthatóság (komparabilitás)

A gyógyszergyártók változtathatnak a gyógyszer-biotechnológiai készítmények termelési folyamatán a fejlesztés során, de a piacra lépés után is. Ennek oka lehet a gyártási folyamatok fejlesztése, méretnövelés, a termék stabilitásának javítása, vagy a szabályozásban bekövetkezett változásoknak való megfelelés. Ha viszont a gyógyszergyártó vállalat megváltoztatja a gyógyszer-biotechnológiai készítmények gyártási folyamatát, a fent említett variabilitás okán gyakorlatilag saját gyógyszerének követő molekuláját, „kvázi-biohasonló” változatát állítja elő. Az originális gyógyszer módosult gyártástechnológiával előállított sarzsai, valamint a biohasonló gyógyszerek tehát ugyanúgy nagymértékben hasonlítanak csak az eredeti készítményre; de tökéletesen nem egyezők azzal. Az originális gyártó a gyártástechnológiai változtatások jelentette kockázatok okán értékeli a gyógyszer releváns minőségi jellemzőit, hogy igazolja: nem történt olyan változás, amely kedvezőtlen hatással lenne

a gyógyszer biztonságára és hatásosságára. Ezek az ún. komparabilitási (comparability) vizsgálatok.

A komparabilitás nem azt jelenti, hogy a változás előtti és utáni termék minősége megegyezik, hanem azt, hogy nagyon hasonló, valamint hogy a termékről és a termelési folyamatról jelenlegi meglévő tudásunk elegendő bizonyítékot ad arra, hogy semmilyen, a minőségi jellemzőkben bekövetkező különbség nincs negatív hatással a gyógyszer biztonságára és hatásosságára” (ICH Topic Q 5 E). A komparabilitás meghatározható analitikai vizsgálatok és bioassay kombinációjával, vagy – bizonyos esetekben – klinikai és nem klinikai vizsgálatokkal.

Ha a gyógyszergyártó cég önmagában analitikai vizsgálatokkal tudja bizonyítani a komparabilitást, akkor nem szükséges klinikai és nem klinikai vizsgálatokat is végeznie. Ahhoz, hogy megfelelően fel lehessen mérni a termelési folyamat megváltoztatásának hatását, körültekintően meg kell becsülni annak összes előre látható következményét a gyógyszerre. Ennek elvégzéséhez megfelelő kritériumok szükségesek annak a meghatározására, hogy mi tekinthető nagyon hasonló megváltozott gyógyszernek (post-change product). Általában a változás előtti és utáni termékre vonatkozó minőséget vizsgálják, majd az összegyűjtött adatokat összehasonlítják (routine batch analyses).

A biohasonló szerekre való áttérés

A biohasonló készítmények terápiásan egyenértékűek, valamint nagymértékben hasonlóak az originális biotechnológiai gyógyszerekhez, emiatt azokkal felcserélhetők (interchangeable), azonban – a bemutatott jellemzőségi és immunogenitási szempontok miatt – automatikusan nem helyettesíthetők (substitutable). A hirtelen gyógyszerváltás ezeknél a szereknél több veszélyt rejt, mint a kémiai gyógyszerek esetében. A biohasonló gyógyszerek és az eredeti készítmények indokolatlan cserélgetése ugyanazon beteg esetében nem ajánlott, mert e szerek fehérjetermészetüknél fogva váratlan immunreakciókat idézhetnek elő, ami ronthatja a terápia hatásosságát. Gyógyszercsere különösen veszélyes lehet hosszú távú kezelés során, például a daganatterápiában, illetve az autoimmun betegségekben használt monoklonális ellenanyagok esetében.

Farmakológiai sajátosságaikból adódóan a biohasonló gyógyszerek terápiásan egyenértékűek az originális készítménnyel, azzal szakorvos által megfelelő kontroll mellett felcserélhetők, azonban nem bioegyenértékűek vele, s így automatikusan nem helyettesíthetők. Ez voltaképp az automatikus helyettesítés kizárását jelenti. Az automatikus helyettesíthetőség hiánya kizárja a gyógyszerterápiás helyettesítés és a hatóanyag-tenderek alkalmazását, valamint igen kockázatosá teszi a hatóanyag-alapú és terápiás elvű referenciaárazást. Utóbbiak esetében ugyanis,

ha a magasabb árú készítmény gyártója nem csökkent árat, a páciensek oly mértékű többlettérítési díj fizetésére kényszerülhetnek, amely a tényleges hozzáférést ezekhez a gyógyszerekhez megakadályozza, így a páciens végeredményben készítményváltásra kényszeríti.

Mindenképpen szükség van olyan edukációs programok szervezésére (a szakmai szervezetek védnöksége alatt), amelyek a kezelőorvosokat megismertetik a biohasonló gyógyszerekkel kapcsolatos tudományos bizonyítékokkal, s eloszlatják az e készítményekkel kapcsolatos alaptalan berögződéseket.

A jövő távlatai

A molekuláris biológia fejlődése, az ellenanyagokat felépítő részek összetételének és tulajdonságaiknak megismerése lehetőséget nyújtanak az antitestek tulajdonságainak messzemenő optimalizálására, sőt a természetben nem található ellenanyagok szinte teljes szerinti változatosságban való előállítására is.

A klasszikus módszerekkel fejlesztett monoklonális antitestek változatai újabb generációs antitestekhez vezethetnek. Előfordul, hogy azonos antigén ellen termelt antitest az antigénnel található más szerkezeti részhez kötődik, aminek következtében az antitest klinikai farmakológiai tulajdonságai megváltoznak. Ezeknek a nem biohasonló ellenanyagoknak a különbözőségét lehet eredményesen felhasználni. Izgalmas lehetőség, de nem könnyen megvalósítható az ún. bispecifikus antitestek előállítása, melyekben az antitest „Y” szarvának végéhez kötnek azonos, vagy éppen más-más antigénre specifikus variábilis régiókat. Ilyen módon egy készítménnyel több antigénnel szemben egyszerre igyekeznek hatást kiváltani.

A fehérje-biotechnológia mellett a szénhidrát-biotechnológia is újabb, hatásos molekulákhoz vezethet. Az eddigi tapasztalatok azt mutatják, hogy az IgG-molekulán elhelyezkedő szénhidrát-láncok kisebb eltérései általában nem okoznak funkcionális változásokat, és elfogadhatóak a biohasonlóság megállapításakor. A fukóz cukormolekula szerepét azonban döntő jelentőségűnek találták az ellenanyag klinikai farmakológiai tulajdonságainak meghatározásában. A fukóz eltávolítása már az egyik láncról is az IgG térbeli szerkezetét oly mértékben változtatja, hogy az könnyebben lesz képes illeszkedni az immuneffektor sejtek receptoraihoz. Az affinitás emelkedésével fokozódnak a készítmény közvetlen sejtkárosító hatásai. A fukózmentes, új generációs CD20-ellenes antitest ezért egyes betegek számára hatásosabb daganatellenes kezelést tesz lehetővé.

A betegek számára előnyös fejlődést a biológiai gyógyszerek új célpontok elleni fejlesztésének és a bevált gyógyszerek minőségét megőrző követő készítmények fejlesztésének összehangolása, a források és tapasztalatok optimális megosztása biztosítja a legjobban.

Biológiailag hasonló biológiai terápiás készítmények – a reumabetegek számára lényeges és megfontolandó tudnivalók

Dr. Hodinka László



A betegek biztonságával kapcsolatos kivonat az Európai Reumaellenes Liga és az EULAR PARE (Arthritises Betegek Európában) Állandó Bizottságának tájékoztatójából

A teljes tájékoztató első fejezetei azokat a gyógyszer-tani, gyártási és szabályozási ismereteket foglalják össze, amelyeket Tóth Gábor előző oldalakon olvasható cikke részletesen tárgyal. Az alábbi kivonatban a betegek biztonságát érintő fejezeteket közöljük. A teljes tájékoztató, amelyet Dianal Skingle, az Állandó Bizottság elnöke 2015 áprilisában jegyzett, angol nyelven megtalálható az EULAR honlapján (www.eular.org).

A szerkesztőség

Gyógyszerbiztonság: mi érinti a betegeket?

A reumabetegek és szervezeteik számára a legfontosabb, hogy megbízhatóságot a biohasonló készítmények biztonságos voltában. A gyógyszerbiztonság számos összetevője közül kiemelkedik a mellékhatás-figyelés (farmakovigilancia) és a kockázatelemzés.

Mellékhatás-figyelés: kinek kell követnie a biohasonló gyógyszerek mellékhatásait?

A farmakovigilancia mindaz a tudományos kutatás és tevékenység, amelynek célja bármilyen gyógyszer nem kívánt hatásának észlelése, azonosítása, megértése és megelőzése. Feladata a betegellátás egésze és maga a beteg biztonságának fokozása. Hihető, tárgyilagos tájékoztatást kell nyújtania a gyógyszerek hatás/biztonság profiljáról. A betegeknek ezért tudniuk kell, hogy hogyan juthatnak hozzá ezekhez, kinek, hogyan és hová kell bejelenteniük a vélt mellékhatásokat. Az európai szabályozás szerint a betegek saját maguk, közvetlenül a gyógyszerhatóságnak is bejelenthetik ezeket. Ennek érdekében tájékoztatni kell őket ennek módjáról. A biohasonló gyógyszerek hatóanyaga azonos az eredetivel. A gyógyszer azonosíthatósága érdekében a betegeknek ismerniük kell gyógyszerük márkanevét.

A gyógyszer-váltás kockázata

A reumabetegek tisztában vannak azzal, hogy gyógyszerelésüknek éppúgy vannak kockázatai, mint alapbetegségüknek. A terápiás döntésekben számot kell vetni az elfogadható kockázatokkal. A betegek csak megbízható információk birtokában tudnak felelősen dönteni saját kezelésükről. Az eredeti biológiai gyógyszerek felváltása biológiailag hasonló megfelelőjükkel több formában történhet: átváltással vagy új kezelés biohasonlóval történő megindításával. Az európai gyógyszerhatóság nem foglal állást az ajánlott szabályozásban, azt nemzeti hatáskörbe utalja. Ez számos esetlegességet szülhet. A lényeges követelmény, hogy a beteg mindig kapjon teljes tájékoztatást arról, hogy alkalmazni kívánt vagy aktuálisan adott gyógyszere eredeti vagy biohasonló-e. Csak a hozzáférhető és megbízható adatok ismeretében, az előnyök és hátrányok megvitatása után hozhat megalapozott, ellátóival egybehangzó döntést saját kezeléséről.

Hozzáférés

Általános várakozás, hogy a biohasonló gyógyszerek olcsóbbak lesznek, a kezelés költségeit a nemzeti hatóságok és a piaci verseny határozzák meg. Aggályos a betegek számára, hogy az alacsonyabb



költségek nyomást gyakorolnak az orvosokra, intézményekre és biztosítókra annak érdekében, hogy kizárólag az alacsonyabb költség határozza meg a választható kezelést. A reumabetegek elfogadják a gazdasági érvek realitását, azonban erősen bíznak abban, hogy a biológiai terápiás döntéseket orvosi, és nem finanszírozási szempontok alapján hozzák meg.

Az EULAR álláspontja a biohasonlókról

Az EULAR a rheumatoid arthritises betegek szintetikus és biológiai gyógyszerekkel történő kezeléséről 2013-ban megújított ajánlásai szerint „a betegség TNF-gátló gyógyszerei között az eredeti infliximab és bioszimiláris változatainak... hatásossága és biztonságossága alapvetően hasonló, ...rheumatoid arthritisben és axiális spondylarthritisben egyaránt”. Az EULAR számos tudományos (Ciprus, Portugália és Spanyolország) és reumabeteg-tagszervezete (Ciprus, Németország és az Egyesült Királyság) részletes tájékoztatót adott ki a biológiai hasonló gyógyszerek helyéről az ízületi gyulladások kezelésében.

Mire van most a reumabetegeknek szüksége?

Ahhoz, hogy a betegek tisztában legyenek a biohasonló gyógyszerek jelentőségével, megbízható,

naprakész tájékoztatásra van szükségük. A betegek és szervezeteik akkor tudnak érdemben véleményt alkotni ellátásukról, és döntést hozni saját kezelésükről, ha megfelelő bizonyítékokkal alátámasztott információt kapnak. Soha nem volt ez ennyire fontos követelmény, mint most, egyre több új biológiai gyógyszer forgalomba kerülésekor. A biológiai hasonló gyógyszerek tudományos hátterét és bevezetésük indokait a laikus közönségnek nem könnyű megérteni. Ezért sok betegközösségben ébrednek kérdések, sokszor szorongás és kétely támad ezek kapcsán. A PARE Állandó Bizottság ezért azt reméli, hogy az EULAR tudományos közössége mielőbb közzéteszi a biohasonlókról megszületett tanulmányoknak, fontos és elfogadható tudományos vizsgálati eredményeknek az átlagemberek számára is érthető módon megfogalmazott összefoglalását.

Az európai reumabetegek közössége hálásan fogadná, ha a biohasonlók bizonyítékokkal alátámasztott hatásai minél hamarabb szélesebb nyilvánosságot kapnának. Kérik, hogy az EULAR dolgozzon gyakorlati eljárásrendeket, irányelveket és megfontolásra ajánlott tájékoztatókat. Ezek a lépések jelentősen szélesítenék a betegek ismereteit, és nagyobb bizalmat keltenének a biológiai hasonló készítmények alkalmazása iránt.

A gerincízületi gyulladások korai felismerésének jelentősége

A gerincízületi gyulladás (spondylarthritis) korai felismerése és korszerű kezelése gyökeresen megváltoztatja a betegség lefolyását, megelőzi kialakulását. Ezért kell figyelni a derékfájás gyulladásos formájára, a végtagízületek nem szimmetrikus gyulladására, az inak és szalagok eredési-tapadási pontjainak fájdalomra. Ezek sokszor olyan távolesőnek vélt betegségekkel együtt jelentkeznek, mint az idült bélgyulladás, pikkelysömör (psoriasis) vagy a szem szivárványhártyájának gyulladása (iritis, uveitis).

A gerinc, az ízületek, az inak és szalagok gyulladásának és a jelzett társuló betegségeknek az összefonódó együttesét nevezzük összefoglalóan spondylarthritiseknek, azaz gerincízületi gyulladásoknak. A mozgási szervrendszert érintő betegségnek a dominálón a gerincet érintő formáját „tengelyirányú”, axiális típusúnak, a dominálón a végtagokat érintő formát perifériás típusúnak nevezzük. Előbbi klaszikus példája a Bechterew-betegség, a spondylitis ankylopetica – SPA (mely érintheti a nagy végtagízületeket is), és a psoriasist kísérő ízületi gyulladás, az arthritis psoriatica (amely érintheti a gerincet is). Az inak, szalagok tapadási helyeinek gyulladása (enthesitis), a szemgyulladás és a gyulladásos bélbetegség mindkét típust kísérheti.

A spondylarthritisek immunológiai háttere

A gerincízületi gyulladások hagyományos jelzője, a „szeronegatív”, a rheumatoid arthritistől való elkülönülésükre, annak jellemző autoantitestje, a rheumatoid faktor jelenlétének – és általában az autoantitesteknek – ebben a csoportban szinte kötelező hiányára utal. A spondylarthritisek klinikai képe, a szerteágazó szervi manifesztációk tarka kombinációi, a heves, akut-fázisreakcióval kísért gyulladás, az erős genetikai meghatározottság már évtizedekkel ezelőtt elkülönítette ezt a formakört a klasszikus autoimmun kórképektől, és külső, elsősorban mikrobiális immunológiai triggererek szerepére irányította a figyelmet. A sajátos patogenezist és patomechanizmust immunogenetikai és kórszövettani jelenség bizonyítja: az érintettek örökletes hajlama a külső antigének immunológiai felismerését irányító HLA-I típusú antigének hordozásában mutatkozik meg, a gyulladás pedig a rheumatoid arthritisre jellemző synovitis helyett az inak, szalagok, ízületi tok, a rostos porc lehorgonyzási pontjainak csonthártyájában indul meg. Az utóbbit enthesitises típusú gyulladásnak nevezzük, és a csontátépülést

Dr. Vereckei Edit



szabályozó tényezők felfokozott expressziója révén ezen a pontokon erózió gyulladás és ezt követő csontos metaplázia lép fel. A spondylarthritisek klinikai képüket tekintve kontinuumot képeznek, melynek végpontjain a dominálón axiális – azaz gerincérintettségű – forma (a spondylitis ankylopoetica, Bechterew-kór), illetve a dominálón perifériás ízületi gyulladásos forma (típusosan az arthritis psoriatica, spondylitis psoriaticával vagy anélkül). Erre a vonulatra kapcsolódnak a gyulladásos bélbetegségek és az uveitis. Immunpatológiájuk hátterében a bélnyálkahártya és a bőrhám sérülései állnak. Az itt felszabaduló veszélyjelző molekulák (damage associated molecular pattern – DAMP) és a helyi baktériumflóra – a bélrendszerben a változatos, akár apatogén „mikrobiom” – antigénjei és markerei (pathogen associated molecular pattern – PAMP) jelentik az első triggeret a hámsejtek veszélyfelismerő receptorai, majd a természetes védekezés számára. A stresszmolekulák mechanikus ingerekre is megjelenhetnek, elsősorban az enthesiseken. Az antigének feldolgozása során a dendritikus sejtek a veszélymolekulák mellett a HLA-I osztály, elsősorban a HLA-B27 csoport molekulatöredékeit is feldolgozva, az éretlen T-limfocitákat is aktiválják az IL-23 citokin révén. Ezek Th17-limfocitákká differenciálódnak, amelyek fő terméke az IL-17 sorozat gyulladást, szövetkárosító citokinjei. Ezeket a kötőszöveti sejtek (fibroblast, makrofág, osteoblast, osteoclast) fogadják, amelyek a krónikus gyulladást, csontterelőket és metapláziát okozó és fenntartó, a TNF-család (TNF-alfa, RANK-ligand) citokinjeit és az IL-1 citokint valamint a csont-remodelling indukálható faktorait termelik. A gyulladást fenntartó memória T-sejteknek a gyulladás helyére irányítását számos chemokinn vezérli. A keringés révén a hírvivők cirkulálnak a bőr, az enthesisek és az ízületi belhártya között. A leírt citokin-hierarchia eltér a rheumatoid típusú gyulladástól, amelyben az IL-6 dominál. Ez a patomechanizmus egyúttal kijelöli a psoriasis és a spondylarthritisek, köztük az arthritis és spondylitis psoriatica fő biológiai terápiás célpontjait: az IL-12/23- és IL-17-citokint és receptorikat. A legtöbb bizonyíték egyes jellegzetes baktériumfertőzések kiváltó szerepét támasztja alá. A B27-antigén a szervezet saját-idegenfelismerő rendszerének része, úgy tűnik, hogy a bélrendszerben és a húgyutakban megtelepedő bizonyos baktériumok a saját kötőszövet elleni gyulladást, tehát az autoimmunitáshoz hasonló kóros reakciót váltanak ki. Ez a gyulladás a csontok határfelületein, tehát a csont-

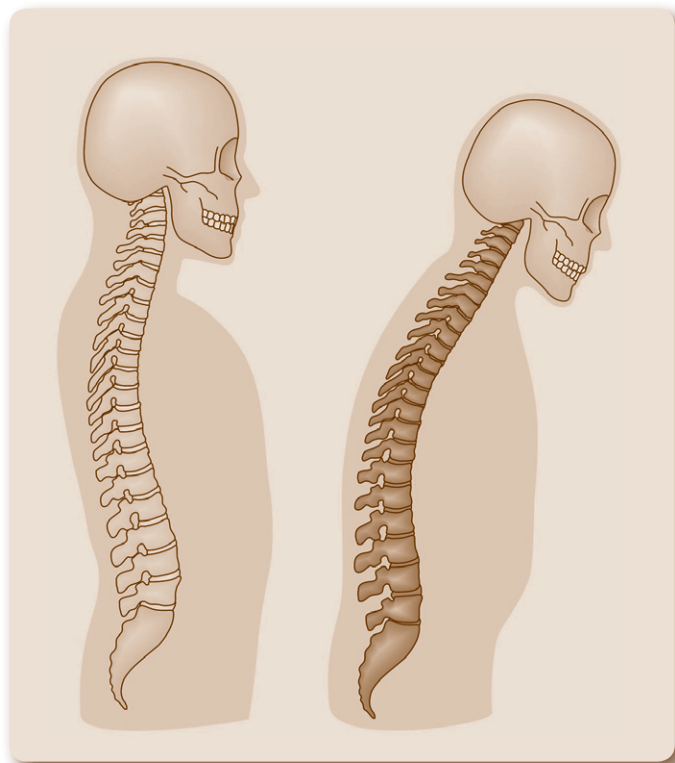
hártyának az inakat, szalagokat és a rostos porcokat rögzítő lehorgonyzási pontjain indul meg. Ezeket görög eredetű szóval enthesisnek nevezzük (entészosz: fészek), ezért a gyulladásuk az említett enthesitisek. A gyulladást fenntartó sejtek közötti hírvivők már ugyanazok, mint amelyek a több ízületi gyulladást tartják fenn, tehát a sokízületi gyulladást, a pikkelysömört, a bélgyulladást, sőt, akár a szem szivárványhártyájának gyulladását. Központi szereplőjük a tumornekrózis-faktor (TNF) nevű gyulladáskeltő, az immunrendszert aktiváló fehérje. Éppen ez a felismerés adta a gerincízületi gyulladás elleni leghatásosabb fegyvert az orvosok kezébe: a TNF hatásait gátló ellenanyagokat.

Az axiális spondylarthritis

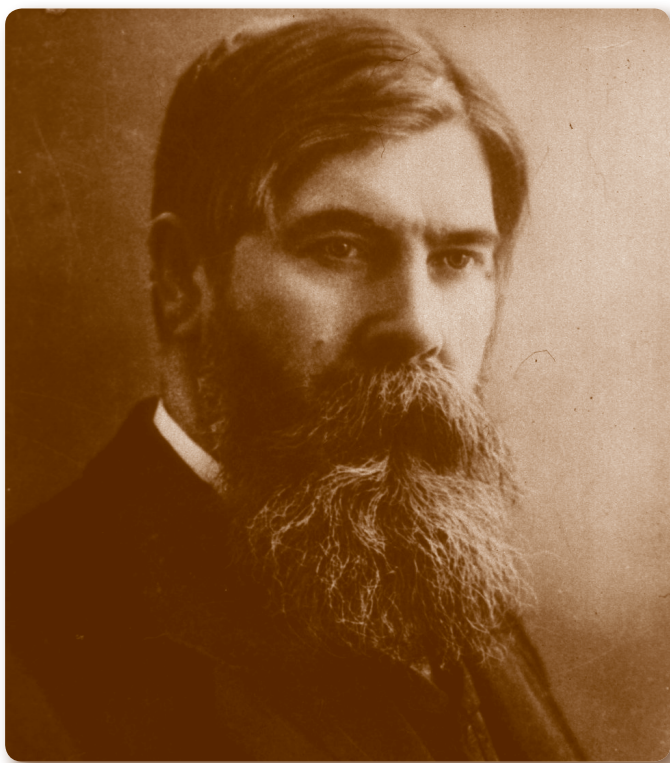
A típusos Bechterew-betegség a gerincízületi gyulladások csoportjának legjellemzőbb, de már kifejlett formája (1. ábra). Ezt a kifejlett formát, amely sokszor már csak a betegség végállapota, már évszázadok óta vagy még régebben ismerik, egyiptomi múmiák és megőrzött csontvázak ősrégészeti vizsgálatai alapján. A végállapot jellemzője a gerinc és a nagy végtagízületek csontos elmerevedése. A betegeken jelentkező fájdalmas gerinc- és nagyízületi merevséget az utóbbi évszázadok orvosi irodalmában többen is leírták, legpontosabban szinte egy időben Bechterew orosz ideggyógyász (2. ábra), valamint a német Strümpell, a francia Marie és Léri. Orvosi nevét is így kapta: spondylitis ankylopoetica, azaz a csigolyákat elmerevítő gyulladás. Egészen a legutóbb évekig úgy élt az orvosi köztudatban, hogy ez a folyamat nem tartóztatható fel, a gyulladáscsökkentők csökkentik némileg a fájdalmat és a fájdalom ellenére végzett rendszeres tornagyakorlatok

lassítják a gerinc, a bordák és a nagyízületek elmerevedését. A közvélekedésben ma is ez a kép az uralkodó. A betegségben régebben szenvedők is ezt tapasztalták, ennek tudatában élték át a betegség hosszú éveit. Valamennyien arról számolnak be, hogy első fájdalmaiktól kezdve évek, akár évtizedek teltek el, amíg az egyre nyilvánvalóbbá váló mozgásbeszűkülés láttán megtörténtek az első speciális röntgenfelvételek és laboratóriumi vizsgálatok. Sokszor az említett idült bélgyulladás, a pikkelysömör vagy szivárványhártyagyulladás kapcsolódása vezetett a – következmények tekintetében többnyire késői – felismeréshez.

Ez a kép az utóbbi évtizedekben gyökeresen megváltozott. Már a múlt évezred végén felfigyeltek a nagyon erős örökletes hajlamra: a betegség az érintett családokban egy emberöltőn belül érzékelhetően halmozódik: a betegek családtagjai veszélyeztettek. Kitűnt, hogy a felsorolt társbetegségek is halmozódnak a gerincbetegek körében. Ennek magyarázata az ötven évvel ezelőtt felfedezett örökletes tényező, a szervátültetések kapcsán vizsgálhatóvá vált, egyediséget meghatározó egyik jegy, a HLA-B27 megnevezésű szöveti antigén. Ez az axiális érintettségű betegek közel száz százalékában megtalálható és öröklődik. Megmagyarázza a nyilvánvaló örökletes hajlamot, egymagában azonban nem alkalmas a betegség bizonyítására, mert a népesség egytizede is hordozza a B27-antigént, mégis csak további egy százalékuk lesz Bechterew-beteg. Hazánkban tehát közelítően tízezer beteg van jelenleg is, túlnyomó többségük férfi. Az örökletes hajlam mellett tehát jelentős arányban külső tényezők játszanak szerepet a sajátos gyulladás megindításában és fenntartásában. Az új évezred elejére tisztázódott tehát, hogy a gerincízületi gyul-



1. ábra. A normál és az előrehaladott Bechterew-betegségben szenvedők gerince



2. ábra. Vladimir Bechterew (1857–1927, orosz neurológus és pszichiáter)

ladások már jóval az elcsontosodás előtt megindulnak. A csontos átalakulás voltaképpen a csontszövet öngyógyító reakciója. Ahogy a bőr, az izmok, belső szervek sérülései, gyulladásai hegesedéssel gyógyulnak, a csont új csont képzésével reagál, elég, ha a csonttörések gyógyulására gondolunk. A gerincízületi gyulladásokban tehát a gyulladás minél korábban megkezdett, minél erőteljesebb csökkentése kivédheti a Bechterew-betegség legsúlyosabb következményét: az elmerevedést. Az erőteljes, hatásos terápia lehetősége, a TNF gyógyszeres gátlása tehát adva van a magyar egészségbiztosítás keretében is.

A spondylitis ankylopoetica korai felismerésének jelentősége

Azt kell elérni, hogy a gerincfájdalom gyulladásos jellegét minél hamarabb felismerjük és bizonyítsuk. A legnagyobb nehézséget az jelenti, hogy a nem gyulladásos, mechanikus derékfájás jóval gyakoribb. A legjobb elválasztási lehetőséget a gyulladásos gerincfájás jellemzőinek a tudatos keresése adja, amit a jól tájékozott derékfájós betegek maguk is szorgalmazhatnak. Ezek: a gerincfájdalom 40-45 éves kor előtt jelentkezik, fokozatosan kezdődik, nyugalomban, főleg éjszaka lép fel, de éppen mozgásra javul.

A másik rendelkezésre álló lehetőség, hogy a csontok és a határterületek gyulladásos jeleit már azelőtt kimutassuk, mielőtt a hagyományos röntgenfelvételeken – amelyeken csak a csontok már kialakult károsodása és újdonszövődése látszik – megmutatkozik. Ez a lehetőség a mágneses rezonancia- (MR) vizsgálat. Az MR a friss gyulladásos jelenségeket szinte megindulásuk pillanatában, tehát a fájdalmak első jelentkezésekor kimutatja. Az MR-felvételek igazolták, hogy a gerincízületi gyulladásoknak, köztük a típusosnak mondható Bechterew-betegségnek igazolható a bevezető szakasza, gyulladásos előfázisa, amikor a diagnózis már kimondható, jóval a késői röntgenjelek megjelenése előtt. Ebben a szakaszban a betegség hátrányai – a fájdalom, a működőképesség elvesztése – már megmutatkoznak az időben megkezdett TNF-gátló-kezelés, általánosan elfogadott nevén a biológiai terápia képes a folyamat erőteljes lefékezésére vagy akár megállítására. Így a késői csontosodást megalapozó, előkészítő elváltozások, csontmagok kialakulása késleltethető, vagy akár meg is akadályozható.

A spondylarthritis koncepció szellemében az eredetileg a klasszikus spondylitis rendszerezésére létrejött munkacsoport (Assessment of SpondyloArthritis international Society – ASAS) az axiális és a perifériás dominanciájú betegség kritériumait egységes rendszerbe foglalta. Az axiális spondylarthritis kimondásának kiinduló feltétele a gyulladásos derékfájás igazolása, amelynek jellemzőit ismertettük. Lehetőség van a HLA-B27-antigén meghatározására is, minthogy azonban ezt az antigént a magyar lakosság közel tíz száza-

léka hordozza, a betegség felismerésére csak klinikai tünetek jelenléte esetén használható fel. A korai felismerés segítésére a leírt tüneteket kombináló szűrő algoritmusokat alkottak. Ezek sikeres alkalmazása a beteg házi orvosának figyelmén és az általa bevont specialisták (reumatológus, bőrgyógyász, szemész, gasztroenterológus) ezirányú képzettségén és együttműködési hajlandóságán múlik. Magyarán: fel kell ismerni a szerteágazó tünetek és jelenségek közös gyökerét.

Az arthritis psoriatica klinikai képe és helye a spondylarthritisek között

A bőr psoriasis a spondylarthritis entitás valamennyi tagjánál megjelenhet. Az arthritis, az enthesitis és a spondylitis, valamint a körömperc képleteinek komplex érintettsége viszont a psoriasisban szenvedők kisebb hányadánál lép fel csupán. Az ízületi érintettség önmaga azonban lehet egészen enyhe is: egy-egy enthesis vagy ujjízület változó gyulladása. A legjelentősebb kockázati tényező tehát a már fennálló psoriasis. Az ízületi érintettség gyakorisága és súlyossága az érintett bőrfelület nagyságával arányos, 5–10–20 százalék. Akiknél a psoriasis kiterjedése nagyobb, mint a bőrfelület tíz százaléka, azok közt az arthritis akár minden második betegben megjelenhet. A bőrsoriasis megjelenési formája szerint a plakkos és seborrheás psoriasis, a fejbőr, a perianalis bőr, az interglutealis redő psoriasis és a körömérintettség mellett gyakoribb az ízületek érintettsége. A családban már megjelent psoriasis is erős kockázati tényező, közel ötvenszeres esélyt jelent a bőr és ízületi psoriasis kibontakozására. A bőrsoriasis legjobban a HLA-Cw602-allélhez, az ízületi és gerincjelenségek a HLA-B27-, 38-, 39- és C12-allélekhez kapcsolódnak. A környezeti tényezők között a trauma a legjobban dokumentált, feltehetően a Köbner-jelenséghez hasonlóan, az ízületeket és az enthesiseket ért trauma vagy stressz is kiváltó faktor lehet. Konkrét vírusinfekció a HIV-en kívül nem jön szóba, de a természetes ölősejtek gátolt állapota kedvez a betegség megjelenésének, így ez a vírusok szerepének közvetett bizonyítéka lehet. A végtagok kisízületeinek gyulladása jellemzően aszimmetrikus, és a végperceket érinti. Az erózió gyulladása az ízületi tok tapadásán kezdődik, így a jellegzetes eróziók is itt jelentkeznek. Súlyos, progresszív formában a csontkító arthritis mutilans jön létre. A distalis ujjízület és a körömágy, és így gyulladásuk is szöveti egységet képez, melynek a köröm disztrófiája is része.

Sokszor egy-egy ujjon a proximalis és a körömperc egyaránt gyulladt („kolbászujj”), ez a dactylitis, amely előfordulhat egyedüli jelenségként is. Az enthesitisek közül az Achilles-ín tapadási pontján fellépő a leggyakoribb. Az enthesiseken is kifejlődhetnek eróziók, amelyek akár szakadáshoz is vezethetnek. Ezzel párhuzamosan a csontos metaplázia is jelen van, amely az ízületek peremén és a csigolyákon bizarr osteophytákat hoz létre. A gerincen ezek révén ankylosisig progresszívulhat

a spondylitis. A szövődménynek és társbetegségnek egyaránt tekinthető cardiovascularis érintettség (coronaria, cerebrovascularis és perifériás vascularis betegség és szívelégtelenség) arthritis psoriaticában (és psoriasisban) ugyanazon töről fakad, mint az autoimmun rendszerbetegségekben: a gyulladás önálló rizikófaktora a felgyorsult atherosclerosis okozta cardiovascularis betegségnek.

Az arthritis psoriatica kórisméjének kimondását több kritériumrendszer is segíti. Közülük a legegyszerűbb és legjobban elterjedt a CASPAR- (CIAssification of Psoriatic ARthritis) rendszer. Ebben az ízületi gyulladás (ízület, gerinc vagy enthesis) mellett legalább három súlyozott ponttal jellemezhető további jelenségnek kell fennállnia (családi előfordulás, körömrérintettség, a rheumatoid faktor hiánya, dactylitis, röntgenfelvétellel igazolt csont-újdonszövetképződés). Az arthritis psoriaticát is magába foglaló ASAS-kritériumok megkövetelt vezető tünetei az arthritis, vagy enthesitis, vagy dactylitis, és egy vagy több a teljes spektrum korábban említett elemei közül (psoriasis, bélgyulladás, uveitis, családi halmozódás vagy HLA-B27, radiológiai sacroileitis, gerincérintettség). A spondylitis psoriatica kimondása az axiális kritériumok alapján is történhet Ennek megkövetelt vezető tünete az említett gyulladásos derékfájdás.

A betegség kimondásán túlmenően a kórlefolyás követéséhez, a bevezetett terápia hatásosságának ellenőrzéséhez lehetőség szerint objektív értékelő módszerekre van szükség. Mint a reumatológia más területein is, ezek jórészt a klinikai gyógyszervizsgálatok eszköztárából kerültek át a tudományos kutatási, majd a klinikai gyakorlatba. A psoriasisos bőrjelenség kiterjedésének és súlyosságára szolgáló indexek a Psoriatic Area and Severity Index (PASI), amely a nem bőrgyógyászok számára meglehetősen bonyolult, és nehezen kezelhető. Öt fokozatban régióként és súlyozva értékeli a bőrpírt, a megvastagodást, a hámlást és a kiterjedést. Jóval egyszerűbb, és ezért a változásokra kevésbé érzékeny az orvos általános megítélését tükröző Physician's Global Assessment of Psoriasis (PGA-P), amely hatfokozatú Likert-skála. A körömváltozások jellemzésére a Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) szolgál, amelynek egyszerűsített változata hatféle körömváltozást rögzít. A dactylitis objektív leírására háromféle indexet fejlesztettek, közülük az egyszerűsített Leeds Dactylitis-index a legelterjedtebb. Hasonló szerkezetű az enthesitisek objektíválására szerkesztett kanadai enthesitis-index (SPARCC-EI), amely 8 szimmetrikus enthesis nyomásérzékenységét rögzíti, maximális értéke így 16 pont, igen jól korrelál az ultrahanggal megállapított enthesitisek számával. Az arthritis jellemzésére többféle kompozit indexet fejlesztettek, illetve adaptáltak, lényegében ugyanazon törzsadatokból. Ezek kellően érzékenyek a változásokra, azaz a terápia követésére. Meghatározott vágáspontok választják el az aktivitási fokozatokat, a remisszió (Minimal Disease Activity - MDA) követelményei: legfeljebb egy aktív ízület, enthesis és PSA-

érték, 15 mm alatti fájdalom és 20 mm alatti aktivitási értékek a vizuális analóg skálán. A gerincérintettség súlyosságát az axiális formát jellemző Bath-indexekkel mérjük, a radiológiai elváltozásokat és a progressziót a van der Heijde/Sharp-pontrendszer igen érzékenyen jelzi arthritis psoriaticában is. Az egyéni terhek az ismert funkcionális és munkaképesség-kérdőívekkel mérhetők. Az ismert generikus kérdőívek (SF-36, EuroQoL5D) mellett a betegségspecifikus Psoriatic Arthritis Quality of Life és a Dermatology Life Quality Index- (PsAQoL, DLQI) kérdőívekkel bizonyították, hogy a bőr- és ízületi manifesztációk egyaránt súlyosan rontják a betegek életminőségét.

Az arthritis psoriatica felismerése és korai diagnózisa

Az arthritis psoriatica korai felismerése döntő fontosságú a prognózist javító, korai agresszív kezelés megindítása szempontjából. Míg a psoriasis vulgaris jól érzékelhetően, részben terápiaérzékeny hullámokban zajlik, az ízületi psoriasis jelenségei, különösen a gerincérintettség, lappangva, lassan progrediálnak és így irreverzibilis anatómiai és funkcionális károsodásokat hozhatnak létre. Nehezíti a felismerést, hogy sokszor izoláltan, enyhe formában vannak jelen. A fordítottja is előfordul: a véltén más ízületi gyulladásos beteg szinte véletlenül felfedezett, vagy csak a a beteg által említett bőrjelensége bizonyul psoriasisnak. Az egyes spondylarthritis tünetek tekintetében kompetens specialisták rendszeres konzultációja emiatt is elengedhetetlen követelmény. Annak érdekében, hogy a psoriasis gerincízületi manifesztációjára minél korábban fény derüljön, több szűrőkérdőívet fejlesztettek ki. A leglátványosabb az interneten is elérhető kanadai ToPAS, amely a laikus népeességhez, veszélyeztetett rokonokhoz is szól, a bőrjelenségeket a körömváltozások azonosítását színes képekkel segíti, és a gerincízületi tünetekről is közérthetően kérdez. A többi ízületi szűrőkérdőív (PASE, PEST, EARP és CONTEST) elsősorban bőrgyógyászok számára készült a mozgásszervi manifesztációk felismerésének elősegítésére, a betegek reumatológushoz irányítására bátorítva. A gerincérintettség legkorábban érzékelhető jele a gyulladásos gerincfájdalom. Ennek azonosítására és a követendő algoritmusra nemzetközi és magyar szűrőrendszer is épült. A psoriasisban való használhatóságát egy 5000 derékfájós betegre kiterjedő felmérés bizonyította. Közöttük 148 psoriasisban is szenvedőn voltak jelen a gyulladásos derékfájdás jellemzői, a nem psoriasisosokhoz képest szignifikáns mértékben. Ezeknél a betegeknel egyértelműen ki lehetett mondani az axiális spondylarthritisnek megfelelő spondylitis psoriatica fennállását.

Az arthritis psoriatica korai diagnosztikájának fő szempontjai és teendői tehát:

- a bőrgyógyásznak fel kell figyelnie a köröm és körömperc gyulladására és a dactylitisre, alkal-

maznia kell a szűrőteszteket: ízületi fájdalom és duzzanat, nagyízületek és gerinc, derékfájás) és megalapozott gyanú esetén reumatológushoz kell irányítani a beteget.

- a reumatológusnak az anamnézis és fizikális vizsgálat során regisztrálnia kell a CASPAR- és ASAS-kritériumokat, az axiális és/vagy a perifériás érintettséget, megindítani még szükséges képalkotó, illetve HLA-B27-vizsgálatokat, és meg kell terveznie a terápiát.
- a beteg és a két specialista közös döntése alapján a tünetek arányában kell vezetniük a beteg gyógykezelését.

A spondylarthritisek korszerű kezelése

A Bechterew-betegség, azaz a spondylitis ankylopoetica, a spondylarthritis axiális típusának terápiás fegyvertára a biológiai terápia megjelenése előtt igen hiányos volt. A nem szteroid gyulladáscsökkentők kevéssé csillapították a betegek fájdalmait, és a rendszeres gyógytorna sem fékezte érdemben az anatómiai és a funkcionális progressziót. A betegség patológiájából származóan a szisztémás szteroid és a standard betegségmódosító gyógyszerek az axiális formában hatástalanok. A kezelési stratégia és így a várható kimenetel a TNF-gátlók révén drámaian megváltozott. A betegség remissziója és a progresszió megállítása reális cél lehetett. Az eddigi tapasztalatokon alapuló legteljesebb kezelési irányelvet nemrég állította össze és publikálta az Amerikai Reumatológiai Kollégium, az Amerikai Spondylitis Egyesület és a Spondylarthritis Kutatási Hálózat. Más-más eljárásrendet ajánlanak az aktív, a stabil és a szövődményes axiális spondylarthritis (AS) kezelésére. Megkülönböztetnek erős és feltételes ajánlásokat, relatív és kifejezett tiltásokat, összefoglalva:

Aktív AS: folyamatosan bármilyen nem szteroid gyulladásgátló (NSAID), aktív torna, szisztémás szteroid csak fellobbanás, terhesség, bélbetegség esetén. Ha továbbra is aktív a betegség: DMARD nem, legfeljebb perifériás érintettség vagy TNF-ellenjavallat esetén. Kezdjük bármilyen TNF-gátlót (visszatérő iritis esetén infliximabot vagy adalimumabot, bélgyulladás esetén monoklonális TNF-gátlót). Ha továbbra is aktív, váltsunk más TNF-gátlóra. Sacroileitis, perifériás arthritis vagy enthesitis esetén helyi szteroid-injekció szóba jöhet. Az aktivitás, CRP vagy vs. süllyedés rendszeresen ellenőrizendő, betanult gerinctorna, életvezetés, csoportos vagy egyéni felvilágosítás, tanácsadás támogatásával.

Stabil AS: igény szerinti NSAID vagy NSAID és TNF-gátló vagy anti-TNF-monoterápia, vagy DMARD és TNF-gátló vagy TNF-gátló-monoterápia, fizioterápia, monitorozás és életvitel: mint az aktív AS esetén.

Szövődményes AS: súlyos csípőérintettség esetén artroplasztika, nagyfokú gerincdeformitás esetén gerinc-osteotomia, akut iritis esetén megfelelő szemé-

szeti kezelés, bélgyulladás: monoklonális TNF-gátló-receptor fúziós protein helyett.

Az arthritis psoriatica ízületi jelenségeinek hagyományos gyógyszeres kezelése megegyezik a rheumatoid arthritis gyulladáscsökkentő és betegségmódosító kezelésével. A betegségmódosító készítmények közül az utóbbi évtizedekben a methotrexat dominanciája mellett csupán a leflunomid alkalmazása jön szóba a napi gyakorlatban. A nem gyógyszeres kezelésben, azaz fizioterápiában a felvilágosításnak, életviteli tanácsadásnak, és az aktuális fizikális eltéréseket korrigáló rendszeres gyógytornának van nélkülözhetetlen szerepe. A biológiai terápia megjelenése a gyógyszeres kezelésben is áttörést hozott. A TNF központi szerepe miatt a TNF-gátló készítmények kerültek a terápiás stratégiák csúcspozíciójába. Két nemzetközi irányelv jelöli ki a követendő tennivalókat. A GRAPPA (Group for Research and Assessment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis) szakértői csoport az egyes megjelenési típusok szerint elsődlegesen a napi klinikai gyakorlat számára dolgozta ki a terápiás lépések ajánlott hierarchiáját. A perifériás arthritis és körömágybetegség kezdő gyógyszerei a nem szteroid gyulladáscsökkentők és intraartikuláris szteroid-injekciók, betegségmódosító szerként methotrexat, leflunomid, sulfasalazin, illetve ciclosporin ajánlott, ezek nem kielégítő hatása esetén TNF-gátlók. Az axiális betegségben ugyanezek a lépések, azonban az injekciós szteroidok helyett a rendszeres gyógytorna és más fizioterápia ajánlott, míg a dactylitis és enthesitis kezelésében a nem szteroidok és a lokális szteroid-injekciók után szintén indokolt a TNF-gátlók alkalmazása. A beteg állapotát rendszeresen ellenőrizni kell, és az adott terápiás lépcső kudarca esetén fokozni kell a gyógyszerek adását. Az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) közelmúltban közzétett átdolgozott ajánlásainak átfogó elvei az arthritis psoriatica összetett jellegét, a specialisták és a beteg együttműködését, a beteg elvárásainak figyelembevételét, és a folyamatos kapcsolattartást hangsúlyozzák. A terápiás cél: a klinikai remisszió, vagy legalább az alacsony betegségaktivitás elérése. Ezeket az alapelveket tíz gyakorlati ajánlás tükrözi, amelyek a konkrét teendőket szintén egymásra épülő fokozatokban sorolja fel:

- betegségmódosító terápia megindítása
 - nem szteroid és/vagy szteroid gyulladáscsökkentők, de ha a betegség aktív, axiális, vagy súlyos enthesitissel/dactylitissel jár, rögtön TNF-gátló alkalmazandó
 - ha az aktivitás 3-6 hónap alatt nem csökken, progrediál, rossz prognózisú, kombinált hagyományos betegségmódosító vagy TNF-gátló ajánlott, ha ez ellenjavallt, IL-12/23- vagy IL-17-gátló javasolt
 - ha a betegség nem javul 3-6 hónapon belül, más TNF-gátlóra, vagy az alternatív támadáspontú biológiai készítmények valamelyikére váltás ajánlott.
- Hatástalanság vagy aktív perifériás ízületi gyulladás a megújított EULAR-ajánlás felsorolja egy célzott szín-

tetikus DMARD (apremilast, foszfodiészteráz-4-gátló) alkalmazásának lehetőségét, ez azonban a hazánkban hatályos szabályozás szerint jelenleg nem érhető el, így nem is ajánlható. A törzskönyvezett TNF-gátlókkal (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab) összegyűjtött tapasztalatok szerint azonos mértékben hatásosak, és biztonsági profiljuk is egyező. Az egyes manifesztációkra is azonos mértékben hatnak. Kellő biztonsággal adhatók a már bevezetett hagyományos betegségmódosítók mellett, azonban hatásosak monoterápiában is. A TNF-gátlás kudarcát azonban arthritis psoriaticában is okozhatja anti-TNF-gátló ellenanyagok megjelenése. Másik TNF-gátlóra váltás azonban az egyes készítmények eltérő immunogenitása miatt újra kellő hatást eredményezhet.

A spondylarthritisekben a fő terápiás target kétségkívül a TNF. Tekintetbe véve az IL-12/23- és IL-17-citokineket, ezek az alternatív terápiás célpontok. Gátlók közül az ustekinumab arthritis psoriaticában törzskönyvezve van hazánkban is, azonban reumatológiai

alkalmazására nem került sor. Folyamatban van több hatásos IL-17-gátló monoklonális ellenanyag, közülük a secukinab európai és így hazai törzskönyvezése nemrég hatályba lépett plakkos psoriasis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica indikációkban. A kismolekulájú biológiai válaszmódosító készítmények közül a JAK/STAT jeladási útvonal gátlói állnak vizsgálat alatt. Az IL23- és IL-17-citokinek jeladása viszont komplex, leginkább a NFkB-rendszeren keresztül történik. Hatásos készítmény ebből a körből várható inkább. A célzott szintetikus DMARD-ok körébe sorolható foszfodiészteráz-4-gátlók hatásossága is ennek az átírási útvonalnak a gátlásával magyarázható.

Összefoglaló

A spondylarthritisek legkedvezőbb kimenetelét a korai diagnózis, folyamatos állapotmérés, a korán megkezdett és célvezérelt kezelés és a biológiai válaszmódosító gyógyszerek biztosítják.

Szellemek és önmenedzselés – EULAR-PARE- konferencia Dublinban

Rozán Eszter

Vas megyei Reumaklub, elnök



Előző számunkban a „Szellemek és önmenedzselés – EULAR-PARE konferencia Dublinban” beszámolót ezzel a címmel, de dr. Ortutay Judit szerzőségével és arcképével láthatták. A szerkesztő nem kellő alaposságából jelent meg így. Nem mentség, csak magyarázat, hogy dr. Ortutay Judit főorvos, a Magyar Reumabetegek Egyesületének elnöke küldte be a beszámolót. Az értekezleten azonban Rozán Eszter, a Vas Megyei Reuma Klub elnöke és Czékus Orsolya a Rheumatoid Arthritises Betegek Klubja tagja vettek részt és a beszámolót Rozán Eszter írta. Ezért ezúton helyesbítjük félreértésünket és legalább a beszámoló fejlécét közöljük a szerző nevével és fényképével. Egyúttal néhány fényképet is kaptunk tőlük, amelyeket az ellenoldali borítón láthatnak. Az alább néhány mondatban a PARE szervezetét mutatjuk be. Az Európai ízületi gyulladással betegek összefogó szervezete (People with Arthritis in Europe), egyúttal az EULAR betegszervezeti Állandó Bizottságát is alkotja, elnöke az EULAR mindenkori egyik alelnöke, reumabeteg. Álljon itt néhány mondat a PARE bemutatkozásából.

A Szerkesztő

Több mint 120 millió európai érintett valamelyik mozgásszervi betegségben, jelentős részük fájdalomtól szenved, mozgásuk és munkaképességük korlátozott, életminőségük gyakran lényegesen csökkent. Értük szervezi az EULAR a tudományos kutatást, a megelőzést, a rehabilitációt és a továbbképzés korszerű módszereinek vizsgálatát és megismertetését. Napjaink sürgető kihívása a társadalom figyelmének felhívása a reumabetegek igényeire és érdekeik képviselője. Az EULAR több évtizedes történetében régóta vállalja a reumabetegek szószólójának szerepét és a 36 tagország betegszervezetei hallatják is hangjukat. A PARE jövőképeinek középpontjában az a célkitűzés áll, hogy a reumabetegek legyenek képesek a teljes értékű és független életre. Ennek érdekében meg kell kapják a legkorszerűbb kezeléseket, és nem szenved-

hetnek hátrányt a társadalmi szolgáltatásokhoz való hozzáférésben. A helyi és nemzeti betegszervezetek támogatást, tanácsot és lobbitevékenységet kell, hogy nyújtsanak tagjaiknak, jobb életlehetőségeket kell kiharcolniuk tagjaik számára. Az egészségpolitikát és az egészségügyi ellátást azonban erősen befolyásolhatják külső befolyások. A PARE abban segíthet, hogy európai ernyőszervezetként egyesítheti és felerősítheti tagszervezeteinek hangját.

Ennek segítésére a PARE olyan találkozókat szervez, ahol a résztvevő szervezetek és képviselőik megismerethetik egymással módszereiket, tapasztalataikat, megvitathatják a munkájukat előrevivő ötleteket. Azért is szükség van erre, hogy a nemzeti határokon átlépve az európai uniós döntéshozók előtt is feltárják a reumabetegek helyzetét és bemutassák jogos igényeiket.