



A tumornecrosis-faktor- α -gátlók hatása a csontra

Dr. Szekeres László

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, I. Sz. Reumatológiai Osztály, Budapest

Ismert és igazolt tény, hogy szisztémás krónikus gyulladásos betegségekben, elsősorban az ezeket leggyakrabban képviselő rheumatoid arthritisben szenvedőknél fokozott a csontvesztés és nagyobb a törési kockázat (1). A fokozott csontvesztés és a progresszív osteoporosis kialakulása – in vitro és állatkísérletek alapján – több tényezővel magyarázható, a fő szerepet számos gyulladásos mediátor, kiemelten ezek közül a tumornecrosis-faktor- α (TNF- α) játssza (2), részben az osteoclast-sejtvonal aktiválásán, részben a csontépítés gátlásán, azaz az osteoblastok apoptózisának fokozásán keresztül, tehát a TNF- α -gátlók potenciálisan csökkentik a fokozott csontbontást.

A csontremodelling szabályozása rheumatoid arthritisben

A csont remodellingje fiziológiai folyamat, aminek célja a csontkárosodás kijavítása, a csont szerkezetének adaptációja külső erőművi/mechanikai hatásokra, és jelentős szerepet játszik a kalcium- és a foszfátanyagcserében. Ezekben a döntő szabályzó szerepet a hormonális hatások (D-vitamin, parathormon, kalcitonin), az M-CSF, a RANKL-RANK-OPG és a WNT-rendszer játsszák. Külön tárgyalandó a csontanyagcsere változása rheumatoid arthritisben (3). Erre jellemző az ízületi erózió, az ízületközeli (juxtaarticularis) csontvesztés és a generalizált osteoporosis kialakulása. A csontvesztést több egyéb tényező is befolyásolja, ilyen például a glükokortikoid alkalmazása, a csökkent fizikai aktivitás. A gyulladás során számos proinflammatorikus citokin hatására a rheumatoid arthritisre előbb felsorolt jellemző csontváltozásokat okozó hyperosteoclastosis alakul ki. Az interleukin (IL) -1, IL-6, IL-17 és TNF- α igen jelentősen fokozza a RANKL expresszióját, vélhetően ezzel excesszíven fokozza az osteoclastogenezist és az osteoclast okozta csontbontást. Infliximab és etanercept

alkalmazásával igazolható volt ennek a folyamatnak a gátlása, miután ezek a TNF- α -gátlók fokozzák az oszteoprotegerin (OPG) -szintézist synovialis folyadékban, érdekessége, hogy mindezt anélkül, hogy befolyásolnák a RANKL expresszióját. Ezenfelül állatkísérletekben (egereken) igazolni lehetett, hogy a TNF- α növeli a DKK-1- és a sclerostinexpressziót, ezzel gátolja a WNT-szabályzott folyamatot, és egyben az osteoblastok differenciálódását és működését.

Klinikai vizsgálatok az anti-TNF- α hatásáról

Általánosságban elmondható, hogy az anti-TNF- α -terápia, ellentétben a klasszikus/tradicionális DMARD (disease modifying antirheumatic drug) -alkalmazással, megelőzi a radiológiai ízületi károsodást (eróziók megjelenését). Biokémiai csontmarkerek vizsgálata során az anti-TNF- α -kezelés kisebb mértékében és átmenetileg emeli a csontképződés, döntően csökkenti a reszorpció markereit. Ennek következtében a csontásványianyagtartalom (BMD) is emelkedik. Infliximab 12 hónapos adása során BMD-emelkedés mérhető [bal oldali femurnyak-BMD (g/cm^2) $0,84 \pm 0,33$; $0,95 \pm 0,15$, $p=0,001$; lumbalis gerinc/L1–4 BMD (g/cm^2) $1,07 \pm 0,14$; $1,10 \pm 0,23$, $p=0,001$] (4).

Klinikai vizsgálatok rheumatoid arthritisben

A rheumatoid arthritis csontérintettségét ízületi széli eróziók, juxtaarticularis és generalizált osteoporosis jellemzi. Ennek megjelenése – klasszikus formákban – legkorábban a kéz- és lábcsízületek, csontok területén mutatható ki. A lokális csontbontás szoros összefüggést mutat a generalizált osteoporosisal. Egy klinikai vizsgálatban, melyben átlagosan 13 éve fennálló rheumatoid arthritisben szenvedő, átlagosan 61 éves nők vettek részt (a betegségaktivitási index 3,7 volt), a kéz-DXR-BMD

(Digital X-ray radiogrammetry hand bone mineral density) szignifikáns összefüggést mutatott a teljes csípő ($p < 0,0001$) és a lumbalis gerinc ($p < 0,0008$) BMD-értékeivel (5). Mindezen felül rheumatoid arthritisben az osteoporosissal összefüggő törések száma is nagyobb azoknál, akiknél a kézcsonatok denzitása alacsonyabb [fractura RA-ban 13,4 (normális BMD) versus 46,7 (alacsony BMD), $p = 0,001$] (6).

Két véletlen besorolásos, nagy klinikai vizsgálatban hasonlították össze az anti-TNF- α és a tradicionális DMARD csontreszorpciót befolyásoló hatását, a BeSt (7) és a PREMIER (8, 9) vizsgálatban.

A BeSt vizsgálatban négy terápiás módozat (szekvenciális monoterápia, step-up terápia, kezdeti szintetikus DMARD és magasabb dózisú prednisolon kombinációja és kezdeti szintetikus DMARD és infliximab) összehasonlítása történt. Ebben a vizsgálatban rheumatoid arthritises betegeknél a szekvenciális monoterápia mellett magasabb csontvesztés volt igazolható, mint azoknál, akik infliximabbal kombinációs kezelésben részesültek, és a Sharp/Van der Heijde radiológiai ízületi összpontszám (10) 2,0, 2,5, 1,0, és 0,5 volt az 1–4 csoportban (10).

A PREMIER vizsgálat eredménye igazolta, hogy a methotrexat plusz adalimumab kombinációban részesülő rheumatoid arthritises betegeknél kisebb volt a kéz csontvesztése, mint adalimumab-, illetve methotrexat-monoterápia eseteiben. További analízisek adatai igazolták, hogy methotrexat-monoterápiával kezelt magas/mérsékelt klinikai aktivitású (DAS28 $> 3,2$) vagy emelkedett CRP-szintű (CRP ≥ 10 ng/ml) betegeknél a kéz csontjainak reszorpciója nagyobb mértékű, mint azoknál, akiknél a klinikai aktivitás alacsony vagy a betegség remisszióban van (DAS28 $\leq 3,2$), illetve a CRP alacsony (CRP < 10 ng/ml). Hasonló eredményt találtak a kombinációs terápiával kezelték között, akiknél hasonlóan alacsony klinikai vagy laboratóriumi aktivitást lehetett terápiásan elérni. Ez felveti annak lehetőségét, hogy az anti-TNF- α az alapgyulladásos komponensek csökkentésén keresztül hat a szekunder csontlaesiókra. Egyéb klinikai vizsgálatokban azonban igazolták az anti-TNF- α további direkt kedvező csonthatását. A lumbalis gerinc és a combnyak BMD-értékei változatlanok maradnak, azaz a csontreszorpció gátolt egyéves adalimumabterápia mellett (+0,3%) (11). Ugyanakkor a klinikai gyakorlatban használható adatokkal szolgál még 16 412 RA-s beteg adatainak feldolgozása (12): a betegek közül 5856 esetben TNF- α -gátló,

12 554-ben MTX, és 7578 esetben egyéb, nem biológiai DMARD-kezelés zajlott. Az osteoporosissal összefüggő törések incidenciája 5,11/1000 betegév volt (95% CI 3,50–7,45) TNF- α -gátlóval, 5,35/1000 betegév (95% CI 4,08–7,02) MTX-szel és 6,38 (95% CI 3,78–10,77) egyéb nem biológiai DMARD alkalmazásakor. A nem vertebrealis osteoporosissal összefüggő törések kockázata nem mutatott matematikailag szignifikáns különbséget a három terápiás módozat csonteffektivitása között: TNF- α -gátlóval HR 1,07, 95% CI 0,57–1,98, vagy MTX-szel HR 1,18, 95% CI 0,60–2,34, összehasonlítva a nem biológiai DMARD-dal elért eredményekkel. Mindezek az ellentmondó eredmények minden bizonnyal további célzott, véletlen besorolásos klinikai vizsgálat elvégzését teszik indokolttá.

Összefoglalás

Alapvizsgálatokban igazolták, hogy az anti-TNF- α (számos hatás eredményeként) elsősorban az osteoclast működését befolyásolja, melyben a döntő hatás a gyulladás-csökkentés eredményeként érvényesül, miután a csontbontást általánosságban a gyulladásos mediátorok iniciálják. Bár a vizsgálatok ellentmondásosnak bizonyultak, a csontreszorpció gátlása – mind állatkísérletekben (13), mind humán klinikai vizsgálatokban – a gyulladás csökkentése eredményeként követhető (egy vizsgálat ugyanilyen hasonló eredményt mutatott aktív RA eseteiben, mikor a prednisolon kedvező csonthatását is igazolni lehetett) (14). Mindezekre alapot ad az a vizsgálat is (15), aminek során igazolódott, hogy rheumatoid arthritises izolált fibroblastokban a RANKL-messenger-RNS expressziója tízszerese, mint az arthrosisos fibroblastok esetében, bár a gyulladásos mediátorok RANKL-független hatással rendelkeznek, és TNF- α -, vagy IL-6-gátló nem befolyásolja mindezt, feltételezve, hogy a gyulladásos ízületi folyamatokban alternatív osteoclastogenesis játszik szerepet a csont- és a porcdestrukció kialakításában. Az anti-TNF- α további direkt csonthatásai, melyeket in vivo és in vitro vizsgálati eredmények mutattak meg, még bizonyításra szorulnak.

Közismert, hogy a biszfoszfonátok alkalmazása idült gyulladásos betegségekben jelentősebb mértékben képes gátolni a csontreszorpciót és csökkenteni az excesszív törési kockázatot (16).

Irodalom

- Kim SY, Schneeweis S, Liu J, et al. Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12(4):R154.
- Ding C, Parameswaran V, Udayan R, et al. Circulating levels of inflammatory markers predict change in bone mineral density and resorption in older adults: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(5):1952-8.
- Fardellone P, Séjourné A, Paccou J, et al. Bone Remodelling Markers in Rheumatoid Arthritis. *Med Inflamm* 2014 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/484280>
- Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, et al. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Dec;44(12):1546-8.
- Desai SP, Gravallese EM, Shadick NA. Hand bone mineral density is associated with both total hip and lumbar spine bone mineral density in post-menopausal women with RA. *Rheumatology (Oxford)* 2010 Mar;49(3):513-9.

6. Haugeberg G, Lodder MC, Lems WF, et al. Hand cortical bone mass and its associations with radiographic joint damage and fractures in 50-70 year old female patients with rheumatoid arthritis: cross sectional Oslo-Truro-Amsterdam (OSTRA) collaborative study. *Ann Rheum Dis* 2004 Oct;63(10):1331-4.
7. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008 Feb;58(2 Suppl):S126-35.
8. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006 Jan;54(1):26-37.
9. Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, et al. Adalimumab reduces hand bone loss in rheumatoid arthritis independent of clinical response: subanalysis of the PREMIER study. *BMC Musculoskelet Disord* 2011 Feb 27;12:54.
10. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. *J Rheumatol* 2000 Jan;27(1):261-3.
11. Wijnbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, et al. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009;68(3):373-6.
12. Kim SY, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Effects of disease-modifying antirheumatic drugs on nonvertebral fracture risk in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2012;27(4):789-96.
13. Stolina M, Schett G, Dwyer D, et al. RANKL inhibition by osteoprotegerin prevents bone loss without affecting local or systemic inflammation parameters in two rat arthritis models: comparison with anti-TNF α or anti-IL-1 therapies. *Arthritis Res Ther* 2009;11(6):R187.
14. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: long term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46:347-56.
15. Dickerson TJ, Suzuki E, Stanecki C, et al. Rheumatoid and pyrophosphate arthritis synovial fibroblasts induce osteoclastogenesis independently of RANKL, TNF and IL-6. *J Autoimmun* 2012 Dec;39(4):369-76.
16. Kawai VK, Stein CM, Perrien DS, et al. Effects of anti-tumor necrosis factor α agents on bone. *Curr Opin Rheumatol* 2012 Sep;24(5):576-85.





Juvenilis idiopathiás arthritis – biológiai terápiával kapcsolatos teendők és a kommunikáció jelentősége szakdolgozói szemmel

Szabó Brigitta

A krónikus ízületi gyulladás (rheumatoid arthritis, RA) nemcsak felnőtt-, hanem gyermekkorban is előfordul, bár jóval ritkábban, és a két kórkép között számos különbség van. A betegség felismerése sokszor késik, mert a felnőttekkel szemben a gyermekek kevésbé panaszkodnak.

A juvenilis idiopathiás arthritis (JIA) krónikus, autoimmun betegség, ami hosszan tartó ízületi gyulladásal jár. A diagnózist akkor lehet kimondani, ha az ízületi gyulladás a gyermek 16. születésnapja előtt kezdődött, legalább hat hete fennáll, egy vagy több ízületet érint és minden olyan egyéb betegség kizárható, ami ízületi gyulladással jár. A betegség pontos okát nem ismerjük. Vannak ugyan hajlamosító tényezők (például családi anamnézisben előforduló ízületi gyulladás, pikkelysömör vagy HLA-B27-pozitivitás), de ezek jelenlétében sem biztos a betegség kialakulása. A JIA megjelenése rendkívül sokszínű, heterogén, melyen belül hét alcsoportot különítünk el. A betegség kialakulását követő első hat hónapban észlelt tünetek alapján lehet nyilatkozni, hogy melyik alcsoportba tartozik a beteg.

Szisztémás forma: Szisztémás tünetek dominálnak, magas láz, remittáló lázmenet, bőrkiütés, lép-, máj-, nyirokcsomó-megnagyobbodás, a savós hártyák gyulladása (pericarditis, pleuritis, peritonitis). Az ízületi gyulladás az általános tünetekkel egy időben, de később is kialakulhat. Egy-egy szub között sokéves tünetmentes periódus is előfordul.

Oligoarticularis forma: Az oligoarticularis forma lehet extendált vagy perzisztáló. Az első hat hónapban kevesebb mint öt ízületet érint a gyulladás. Jellemző, hogy alsó végtagi nagy ízületeket érint (térd, boka), aszimmetrikus módon. Jellemzően hatéves kor alatt, lányoknál jelentkezik. Néhány esetben később polyarticularis jelleget ölt (öt ízületnél több is érintetté válik). Az oligoarticularis formára jellemző, hogy krónikus iridocyclitis társul hozzá. Jellemző, hogy sokáig nem okoz panaszt, kívülről nem látszik semmilyen elváltozás, csak réslámpás szemészeti szakvizsgálat során lehet felismer-

ni. Ilyen típusú JIA esetén háromhavonta szemészeti szakvizsgálat indokolt, különösen ha antinukleáris antitest (ANA) -pozitivitással jár.

Szeronegatív polyarticularis forma: Öt vagy több ízület érintett. Reumatoid faktor (RF) negatív.

Szeropozitív polyarticularis forma: Öt vagy több ízület érintett, az RF legalább két alkalommal pozitív. Ez a forma a legritkább (kevesebb mint 5%-a az összes JIA-s betegnek), leginkább a felnőttkori rheumatoid arthritisre hasonlít.

Psoriasisához társuló forma: A psoriasis megelőzheti vagy követheti az ízületi gyulladás kialakulását. Klinikai megjelenésében bármelyik altípus tüneteit utánozhatja, jellemző az aszimmetrikus oligoarthritis, a kolbászujj és a DIP-ízületi érintettség.

Enthesitisszel társult forma: Az enthesitis az inaknak, szalagoknak a csomhoz tapadási helyén kialakult gyulladás (legtípusosabb helye a sarokcsont hátsó vagy talpi felszíne). Szemgyulladás kísérheti akut iritis formájában, melyre jellemző a kivörösödött szem, a fényérzékenység, a fájdalom. A legtöbb beteg HLA-B27-hordozó. Főleg nyolcévesnél idősebb fiúknál jelentkezik ez a forma.

A nem differenciált forma a felsoroltakhoz nem tartozó, illetve több altípusba is beilleszthető. Az ízületi gyulladás során az ízületi belhártya megvastagszik, a synovialis folyadék felszaporodik, ami tele van gyulladásos sejtekkel, illetve gyulladásos mediátorokkal. A megvastagodott belhártya, illetve felszaporodott synovialis folyadék miatt az ízület duzzadtnak látszik és mozgáskorlátozottá válik. JIA-ra jellemző a kifejezett reggeli ízületi merevség, reggeli indítási nehezítettség és a viszonylag kevés fájdalom.

Gyógyszeres kezelés

A JIA kezelése komplex, döntő a gyógyszeres terápia, melyet a gyógytorna kell, hogy kiegészítsen, esetenként ortopédsebészeti megoldás is szóba jöhet.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) tüneti fájdalom- és gyulladáscsökkentő szerek, leggyakrabban a naproxen, ibuprofen és diclofenac származékait használjuk.

Az ízületbe adott tartós hatású szteroidinjekciók közül a leggyakrabban a triamcinolon acetamidot és a triamcinolon hexacetamidot adjuk. Az ízületbe adott injekció előnye, hogy közvetlenül a gyulladás helyén fejti ki hatását, viszonylag kevés általános hatása van.

A szájon át alkalmazott szteroidnak gyors gyulladáscsökkentő hatása van, azonban hosszú távon adva komoly mellékhatások alakulhatnak ki, például hipertónia, diabetes mellitus, osteoporosis.

A betegségfolyást módosító hagyományos bázisterápiák (DMARD) közül a leggyakrabban a methotrexatot használjuk, előnye, hogy jól tolerálható, a hét adott napján, 24 óra alatt kell bevenni a készítményt, amit hat nap szünet követ. Az esetleges mellékhatások kivédésére folsav adása javasolt. A folsavat a methotrexat bevétele utáni napon ajánlott bevenni, mivel a methotrexattal egyszerre bevéve csökkentheti a methotrexat hatását. Leggyakrabban gastrointestinalis panaszokat okoz.

A biológiai terápiában használt szerek a legkorszerűbb, biotechnológiai úton előállított molekulák, melyek a gyulladásban szerepet játszó fehérjékre hatnak. Kifejezetten költséges terápia, de az egészségbiztosító 100%-ban támogatja. Biológiai terápia során az adminisztrációs tevékenység, illetve a szakdolgozó feladata is jelentősen megnő. Az orvos-beteg-nővér hármas egységet alkot a cél érdekében. Célunk, hogy a beteg gyermekből minél egészségesebb felnőtt váljon, minél kisebb legyen a betegségtudata, és ne viseljek meg az állandó orvosi vizitek és vérvételek.

Tapasztalataink szerint, amikor a szülő megtudja, hogy gyermekének biológiai terápia javasolt és a gyógyszer beadásának módja bőr alá adott injekció, legtöbbször pánikban esik, fél az injekciótól és rengeteg kérdés merül fel benne. Helyes kommunikációval azonban ezeket a félelmeket könnyen el lehet oszlatni. Az orvosnak és a szakdolgozónak a feladata, hogy megismertesse a szülőt (a beteg gyermeket) a biológiai terápia menetével, az előtte szükséges szűrővizsgálatokkal, az injekció elkészítésével és beadásával, felhívja a figyelmet az esetleges mellékhatásokra és elmondja, probléma esetén mi a teendő. Ha megfelelően felvilágosítjuk a szülőt, akkor a biológiai terápia biztonságosan alkalmazható.

A biológiai terápia megkezdése előtt szükséges vizsgálatok

A beteg átfogó kivizsgálása szükséges, mivel egyes lapangó betegségek fellángolhatnak:

- Pulmonológiai szakvizsgálat aktív, illetve látens tbc kizárása céljából. Ehhez a vizsgálathoz quantiferon-vizsgálat szükséges, fontos a megfelelő kivitelezés, mert csak így lesz megbízható az eredmény.

- Kardiológiai szakvizsgálat – mely azonban nem kötelező –, a szakdolgozó feladata a szakvizsgálati időpont megbeszélése.
- Immunszerológiai vizsgálat (kötelezően ANA-vizsgálat, pozitív esetén anti-DNS-, anti-ENA-vizsgálat).
- Hepatitis B és C vírusserológiai vizsgálat. Varicella-ellenanyag-szűrés, amennyiben a gyermek nem volt bárányhimlős, két alkalommal oltás javasolt.

Vérvétel alkalmával nagyon fontos a jó véna kiválasztása. Sokszor nem könnyű feladat, hiszen a gyermek sír, kapálózik, meg kell nyugtatni. Gyakran a könyök és a csuklóízület érintett, a könyökízület hajlított kényszertartásban van, a csuklóízület mozgása beszűkül.

Fontos, hogy tudjuk, megkapta-e a gyermek az életkorhoz kötött kötelező védőoltásokat, ezért szükséges az oltási kiskönyv beszerzése. A szülőt tájékoztatni kell arról, hogy a biológiai terápia alatt élő kórokozót tartalmazó vakcinával nem oltatható a gyermek, ezért ha ilyen elmaradt oltása van a gyermeknek, érdemes még a kezelés megkezdése előtt beadni. Egyéb oltóanyagokkal oltatható a gyermek, de érdemes a védőoltás hatásosságát (a védettséget biztosító, megfelelő ellenanyagszintet) ellenőrizni.

A szakdolgozó segítséget nyújt a terápia hatékonyságának követéséhez szükséges vizsgálatok elvégzésében is, a betegkérdőívek kitöltésében, a betegség aktivitási paramétereinek felmérésében, adminisztrálásában [CHAQ, gyermekkori egészséget értékelő kérdőív, az orvos és a szülő globális véleménye a betegség aktivitásáról/vizuális analóg skála (VAS), aktív és mozgáskorlátozott ízületek dokumentálása].

JIA-ban a betegség aktivitásának változását *Giannini* szerinti javulási kritériumok alapján határozzuk meg. Ehhez hat aktivitási paraméter rögzítése szükséges:

- aktív ízületek száma,
- mozgáskorlátozott ízületek száma,
- az orvos globális véleménye a betegség aktivitásáról (VAS),
- a beteg, illetve a szülő véleménye a betegség aktivitásáról (VAS),
- vérszűrés,
- CHAQ.

A biológiai terápiás készítmény kiválasztásakor figyelembe kell venni, hogy milyen JIA-altípusban mely készítmény adható, illetve hogy milyen ízületen kívüli tünete, kísérő betegsége (iridocyclitis, gyulladásos bélbetegség) van a gyermeknek (1. táblázat).

A biológiai terápia megkezdése

Ha valamennyi szűrővizsgálat megtörtént és kontraindikációt jelentő eltérést nem találtunk, megkezdhető a biológiai terápia. A gyógyszeres terápia finanszírozás alapján rendeljük.

1. táblázat. Milyen biológiai készítmények adhatóak gyermekkorban?

Készítmények	Kiszerelés	Adagolás	Beadás módja	Alkalmazási előírás szerinti indikációk, adagolás
Etanercept	10 mg por + oldószer	heti 2x	subcutan	Kétéves kortól adható RF-pozitív vagy -negatív polyarthritis, kiterjedt oligoarthritis esetén, 12 éves kortól adható pikkelysömörhöz társuló forma és enthesitishez asszociált arthritis kezelésére MTX-intolerancia vagy hatástalanság esetén, monoterápiában vagy MTX-szel kombinálva.
	25 mg por + oldószer	heti 2x	subcutan	
	25 mg előretöltött fecskendő	heti 2x	subcutan	
Adalimumab	40 mg/ 0,8 ml gyermekgyógyászati alkalmazás	kéthetente 1x	subcutan	Polyarticularis forma esetén kétéves kortól, enthesitishez asszociált arthritis kezelésére hatéves kortól adható olyan betegeknél, akik a hagyományos kezelésre nem reagáltak megfelelően vagy azt nem tolerálták, MTX-szel kombinálva vagy MTX-intolerancia esetén monoterápiában.
	40 mg	kéthetente 1x	subcutan	
Tocilizumab	80 mg, 100 mg, 200 mg	kéthetente 1 infúzió – szisztémás JIA-ban	intravénás	Kétéves kortól adható a JIA szisztémás és polyarticularis formájában, MTX-intolerancia vagy hatástalanság esetén. Adagolása 8 mg/ttkg, ha a beteg súlya 30 kg feletti, 12 mg/ttkg, ha a gyermek súlya 30 kg-nál kevesebb.
		havonta 1 infúzió – polyarticularis JIA-ban	intravénás	
Abatacept	250 mg	0., 2., 4. hét majd négyhetente	intravénás	Methotrexattal kombinálva olyan közepesen súlyos vagy súlyos aktív polyarticularis JIA-ban szenvedő, hatéves és ennél idősebb gyermekek kezelésére javallott, akik nem reagáltak megfelelően az egyéb DMARD-okra, beleértve legalább egy TNF-inhibitor is. Hatéves kor alatt nem adható, 6–17 évesnek, 75 kg testsúly alatt 10 mg/ttkg, 75 kg felett normál felnőtt dózis adható.

A gyógyszert az intézetünkben működő betegforgalmi patikában lehet kiváltani, recept helyett az OEP honlapján kitöltött adatlapot használjuk. Az OEP-pel online kapcsolat van. A szakdolgozó segítséget nyújt az OEP-adatlap kitöltésében.

Subcutan adott készítmények esetén a szülőt meg kell tanítani a gyógyszer megfelelő tárolására (+2–8 °C között), a készítmény összeállítására (por + oldószer esetén), illetve az injekció beadására és az elhasznált fecskendők tárolására.

Követés

A kezelés alatt háromhavonta ellenőrizzük a betegeket. A kontrollvizsgálatok során a következő vizsgálatok elvégzése szükséges:

- a CHAQ kitöltetése,
- a Giannini javulási kritérium meghatározása.

A biológiai terápia folytatható, ha a javulás mértéke a Giannini javulási kritériumok alapján legalább 30%-os, vagyis minimum három változó legalább 30%-os javulást mutat, és a maradék változókból maximum egy változóban lehet 30%-nál kifejezettebb romlás. Szükséges még:

- hathavonta pulmonológiai kontroll,
- **évente kardiológiai kontroll (nem kötelező),**
- évente hepatitis-, ANA-kontroll.

Mind a krónikus betegség, mind a rendszeres orvosi kontrollok az egész család számára nagy terhet jelentenek. A szülők pozitív gondolkodása, a gyermek pszichés támogatása hozzájárul ahhoz, hogy a gyermek fel tudja dolgozni a betegségét, és be tudjon illeszkedni társai közé. Ha a családnak egyedül ez nem sikerül, pszichológus segítségére, támogatására is szükség lehet. Amerikai kezdeményezésre már Magyarországon is több éve sikeresen működik a Bátor Tábor, melynek célkitűzése, hogy aktív segítséget, támogatást nyújtson mindezek megvalósításához.



Hepatotoxicitás kis dózisú methotrexatterápia mellett, avagy különbözőképpen gondozzuk-e a rheumatoid arthritises és az arthritis psoriaticás betegeinket?

Dr. Korda Judit

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

A methotrexatot (MTX) psoriasisban az ötvenes, a rheumatoid arthritis (RA) terápiájában a hetvenes évektől alkalmazzák elterjedten. A kis dózisú MTX a gyulladásos ízületi betegségekben leggyakrabban alkalmazott szer, a psoriasis kezelésében is első vonalbeli gyógyszer, az összes kezelés között a legjobb az ár/terápiás válasz aránya (1). Az MTX hosszú távú biztonságossága, a terápia optimális követése fontos közegészségügyi és gazdasági kérdés.

Az MTX biztonságosságának a megítélése, elsősorban a hepatotoxicitás vonatkozásában eltérő a reumatológiai és a bőrgyógyászati közgondolkodásban, amit a jóval agyályosabb dermatológiai ajánlások is tükröznek.

A korai vizsgálatokban psoriasisban a fibrosis/cirrhosis kialakulását MTX mellett gyakorinak [19/27% (2)] találták. Mivel májcirrhosis jó májenzimértékek mellett is kialakulhat (2, 3), a májkárosodás kimutatására a májbiopsziát tartják arany standardnak.

A bőrgyógyászati ajánlások korábban az MTX-terápia megkezdése előtt, majd minden 1-1,5 g (3), illetve a 2009-es ACR-ajánlás 3,5-4 g kezdő kumulatív dózis után, majd 1,5 g-onként (4) májbiopsziát javasolnak.

RA-ban kevesebb mint 0-3%-ban észlelték májfibrosis kialakulását (5).

Egy amerikai vizsgálatban 94 RA-s beteg ötéves MTX-terápiája mellett sorozatos laboratóriumi vizsgálat mellett összesen 354 májbiopszia történt. A biopsziát megelőző évben a havonta mért SGOT-szint emelkedése korrelált a hisztológiai elváltozás súlyosságával. Az esetek kevesebb mint 50%-ában kóros SGOT 97%-os specificitással mutatta a normál májbiopsziát, de a sorozatosan magas májenzimértékek pozitív prediktív értéke alacsonynak bizonyult (6). A reumatológiai irányelvek rendszeres májenzimkontrollt ajánlanak a hepatotoxicitás kiszűrésére (7).

Psoriasisban a májkárosodás fokozott kockázatát azzal magyarázták, hogy psoriasisos betegeknél az alkoholizmus, az elhízás és a diabetes gyakoribb, mint az átlagpopulációban. Mindezek zsírmáj kialakulásához vezetnek, ami a fibrosis prekurzora (8).

Egy 1991-es metaanalízisben RA-hoz hasonlítva psoriasisban magasabb arányban igazoltak súlyos májkárosodást (psoriasis: 7%, RA: 2,7%) (9).

Tilling (10) psoriasisban a májenzim-emelkedést gyakoribbnak találta, mint RA-ban (psoriasis: 14,5%, RA: 7,5%), *Curtis* (11) 2,78-szer nagyobb arányban találta a májenzim-emelkedés kockázatát arthritis psoriaticában, mint RA-ban (11), míg *Amital* nem észlelt különbséget azonos kumulatív MTX-dózis esetén az RA-s és psoriasisos betegek májenzim-emelkedésében (12).

Zacharie psoriasisos betegeket vizsgálva az MTX okozta cirrhosist klinikailag benignus lefolyásúnak, a terápia megtartása mellett 10 évi követéssel is gyakran tünetmentesnek és esetenként reverzibilisnek találta (13). *Berend* vizsgálatai alapján is megtartott MTX-terápia mellett a májelváltozás 3%-ban javult, 72%-ban változatlan maradt, 25%-ban enyhén progrediált (14).

2009-ben *Visser* metaanalízisében 23 tanulmányban szereplő 2199 RA-s, MTX-et szedő beteg adatait dolgozta fel. Magasabb májenzimérték 31%-ban volt kimutatható, a májenzim-emelkedés gyakran átmenetinek bizonyult, és csak az ismételt magas értékek korreláltak a hisztológiai elváltozásokkal (15). Májbiopsziával 1154 beteg adatainak elemzése alapján a terápia előtt és után 9/15,3%-ban enyhe, 0,3/1,3%-ban súlyos fibrosis és 0,3/0,5%-ban cirrhosis volt igazolható (15). Megtartott MTX-terápia mellett a szövettani elváltozás 6,2%-ban progrediált. Három, az MTX hepatotoxicitásával foglalkozó hisztológiai vizsgálaton alapuló psoriasisos tanulmányban szereplő 71 beteg esetében májbiopsziás vizsgálattal RA-l közel azonos arányban, enyhe fibrosis 9,9%-ban, közepesen súlyos fibrosis 1,4%-ban, cirrhosis 1,4%-ban volt kimutatható (15).

Több vizsgálat szerint a hepatotoxicitás korrelál az MTX kumulatív dózisával (2, 6, 15, 16).

Egy 2014-es metaanalízisben (8) nyolc, statisztikai feldolgozásra alkalmas tanulmányt találtak, ahol psoriasisos, MTX-et szedő betegek esetében vizsgálták a májfibrosis előfordulását ismételt májbiopsziával. Összesen 1821 beteg adatait feldolgozva azt találta, hogy bármilyen súlyos-

ságú fibrosis kockázata 22%-kal emelkedett MTX szedése mellett. Az MTX kumulatív adagja és a hisztológiai elváltozás között nem volt korreláció, de MTX-szedés mellett, bár nem szignifikáns mértékben, a fibrosis progrediált. A hisztológiai elváltozás dózisfüggetlenségét a szerző részben azzal magyarázza, hogy az MTX-től független kockázati tényezők következménye a hepatopathia. Fő következtetésként levonta, hogy MTX-terápia mellett valószínűleg nő a fibrosis kockázata, de hogy milyen mértékben, és milyen tényezők következtében, arról a rendelkezésre álló vizsgálatok alapján nem lehet nyilatkozni.

A kezeléstől független májbetegséget, az egyéb hepatotoxikus gyógyszerek szedését, a magas MTX-adagot, az alkoholizmust, az obesitast, a cukorbetegséget, az idős kort (8) és a naponta történő MTX-adagolást (17) (mely sohasem javasolt), a psoriasis súlyosságát (18) találták többen kockázati tényezőnek.

MTX-terápia mellett a folsavpótlás 35,8%-kal csökkentette a májenzim-emelkedés kockázatát (19), ennek ellenére a reumatológusok MTX-terápia mellett mindössze 30–60%-ban javasolják folsav szedését (19).

Noninvazív vizsgálati lehetőségek

A 3-as típusú prokollagén aminosav (P3NP) a kollagén-turnover markere, a szérumban sorozatosan mérve a fibrinogenesis mérésére szolgál. Nem szervspecifikus, arthritisekben is megemelkedhet a P3NP-szint.

Nem jelzi a korábban kialakult fibrosist, de MTX-terápia mellett sorozatos normálértéke azt bizonyítja, hogy a fibrosis nem progrediál. *Zacharie* (20) 70, MTX-et szedő psoriasisos beteg tízéves követésekor ismételt májbiopsziát és sorozatos P3NP-mérést végzett. Összesen négy esetben alakult ki fibrosis, mindegyikben magasabbak voltak a P3NP-értékek. Következtetése szerint sorozatosan normál P3NP-szint esetén minimális a májkárosodás esélye (20).

Az európai bőrgyógyászati ajánlás háromhavonta P3NP-vizsgálatot javasol, és csak annak ismételt kóros értéke esetén tartja szükségesnek a májbiopsziát (21).

A fibroteszt öt szérummarkerből (α -2-makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, bilirubin, GGT, GOT) képzett összetett pontszám, a májkárosodás mértékéről ad felvilágosítást.

Az ELF-teszt (Enhanced Liver Fibrosis assay) három szérumbiomarkerből, a hialuronsavból, a prokol-

lagén 3 aminoterminalis peptidből (P3NP) és a metalloproteináz-1 szöveti inhibitorból (TIMP-1) számított paraméter. Méri a fibrosis súlyosságát és a prognózis irányában is informatív.

A Fibroscan (Transient Elastography) azon alapul, hogy a lökeshullámok terjedési sebessége arányos a máj merevségével. A fibroticus szövet keményebb, rugalmatlanabb, benne a lökeshullám terjedési sebessége gyorsabb, mint az ép májszövetben. A fibroscan készülék a steatosis mérésére is szolgál. Az ultrahangnyaláb gyengüléséből lehet következtetni a máj zsírtartalmára.

Egy friss, 2014-es, 17 tanulmányt feldolgozó metaanalízisben (22) a májenzimvizsgálat 38% és 83%, a P3NP 74% és 77%, a fibroscan 60% és 80%, az ultrahang 55% és 49% szenzitivitást és specifitást mutatott, de a szerző felhívja a figyelmet, hogy ezek az adatok még további megerősítést igényelnek. Az ELF-teszt, a P3NP és a fibroscan kombinált használata tűnik ideálisnak a májfibrosis megítélésére (22, 23). A különböző noninvazív tesztek megfelelő kombinációjának a meghatározására és a kombináció validálására irányuló vizsgálatok feltehetően a közeljövőben várhatóak.

Összefoglalás

A dermatológiai és reumatológiai álláspont az MTX-terápia mellett a hepatotoxicitás vonatkozásában különböző. Elképzelhető, hogy psoriasisban azért nagyobb a májkárosodás kockázata, mert a dermatológusok súlyosabb gyulladásos betegségben nyúlnak csak az MTX-hoz, mint a reumatológusok, félve a hepatotoxicitástól és a kötelező májbiopsziától.

Az utóbbi években számos átfogó dermatológiai vizsgálatban megkérdőjelezték a psoriasisos betegek fokozott hepatotoxicitási kockázatát és a májbiopszia szükségességét.

A terápia biztonságosságát szolgáló noninvazív vizsgálatok Magyarországon egyelőre csak nagyon korlátozottan elérhetőek, az európai ajánlás szerint elfogadott és az egész világon használt P3NP-vizsgálat OEP-finanszírozottan nem elérhető.

Kíváncsún lenne a reumatológiai, dermatológiai, gasztroenterológiai és hepatológiai szakmai kollégiumnak a magyar lehetőségeket figyelembe véve közös álláspontot kialakítani, emellett a modern diagnosztikai eljárások jobb elérhetőségét szorgalmaznia.

Irodalom

1. D'Souza LS, Payette MJ. Estimated cost efficacy of systemic treatments that are approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2015; S0190-9622(14)02213-0.
2. Dahl MG, Gregory MM, Scheuer PJ. Liver damage due to methotrexate in patients with psoriasis. *Br Med J* 1971;1:625-30.
3. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach H, et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:478-85.
4. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:451-85.

5. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1100-4.
6. Kremer JM, Furst DE, Weinblatt ME, et al. Significant changes in serum AST across hepatic histological biopsy grades: prospective analysis of 3 cohorts receiving methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:459-61.
7. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*2008;59:762-84.
8. Maybury CM, Jabbar-Lopez ZK, Wong T, et al. Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol.* 2014;171:17-29.
9. O'Keefe QEW, Fye KH, Sack KD. Methotrexate and histologic hepatic abnormalities: a meta-analysis. *Am J Med* 1991;90:711-6.
10. Tilling L, Townsend S, David J. Methotrexate and hepatic toxicity in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Drug Investig* 2006;26:55-62.
11. Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with methotrexate and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:43-7.
12. Amital H, Arnon Y, Chodick G, et al. Hepatotoxicity rates do not differ in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis treated with methotrexate. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:1107-10.
13. Zachariae H, Søgaard H, Heickendorff L. Methotrexate-induced liver cirrhosis. Clinical, histological and serological studies-a further 10-year follow-up. *Dermatology* 1996;192:343-6.
14. Berends MA1, Snoek J, de Jong EM, et al. Liver injury in long-term methotrexate treatment in psoriasis is relatively infrequent. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:805-11.
15. Visser K, van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:1017-25.
16. Malatjalian DA, Ross JB, Williams CN, et al. Methotrexate hepatotoxicity in psoriatics: report of 104 patients from Nova Scotia, with analysis of risks from obesity, diabetes and alcohol consumption during long term follow-up. *Can J Gastroenterol* 1996;10:369-75.
17. Radmanesh M, Rafiei B, Moosavi ZB, et al. Weekly vs. daily administration of oral methotrexate for generalized plaque psoriasis: a randomized controlled clinical trial. *Int J Dermatol* 2011;50:1291-3.
18. Wenk KS, Arrington KC, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:383-91.
19. Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol* 2009;160:622-8.
20. Zachariae H, Heickendorff L, Søgaard H. The value of amino-terminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexate-induced liver fibrosis: a 10-year follow-up. *Br J Dermatol* 2001;144:100-3.
21. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et.al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23 Suppl 2:1-70.
22. Maybury CM, Samarasekera E, Douiri A, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive markers of liver fibrosis in patients with psoriasis taking methotrexate: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2014;170:1237-47.
23. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, et.al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:Suppl 2:12-8.



A glükokortikoid-receptorok jelentősége lupusos betegek glükokortikoidra adott terápiás válaszában meghatározásában

Dr. Bazsó Anna

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Klinikai Immunológiai,
Felnőtt és Gyermeke Reumatológiai Osztály, Budapest

A szisztémás lupus erythematosus (SLE) kezelése a mai napig kihívást jelenthet mind a kezelőorvos, mind a beteg számára, a „treat-to-target”, azaz a célterápia, természetesen a remisszió elérése mellékhatások nélkül. A komplett remisszió klinikai és szerológiai tünetmentes állapotot, stabilitást jelent, amely során a beteg terápiamentes állapotban van. SLE esetében a remisszió fogalma azt is jelenti, hogy a klinikai tünetek és laboratóriumi eltérések hiányát kortikoszteroid adása nélkül sikerül fenntartani. Ebből következik, hogy azok a betegek, akik ugyan tünetmentesek, de szteroidot szednek, nincsenek remisszióban. Alacsony dózisú szteroid szedése esetén is legfeljebb parciális remisszióról beszélhetünk (1). A rheumatoid arthritishez hasonlóan a korai – egy éven belüli – remisszió kell, hogy az elsődleges célunk legyen. Ennek során várható, hogy a későbbiekben meg tudjuk előzni a fellángolásokat, szervi károsodásokat. Számos prospektív vizsgálat bizonyítja azonban, hogy a korai remisszió eléréséhez az időben elkezdett kortikoszteroid-terápia jelentős mértékben hozzájárul, sok esetben az egyetlen lehetőség (2).

A kortikoszteroidok tehát, mint elsőként választandó immunosuppresszív szerek, lényeges szerepet töltenek be az SLE kezelésében, számos kutatás történt és jelenleg is folyik abban az irányban, hogy vajon mi határozza meg a szteroidra adott választ, és mi lenne a legmegfelelőbb időpont, dózis a terápia megválasztásában ahhoz, hogy komplett remissziót érjünk el a lehető legkisebb mellékhatásokkal.

A glükokortikoid-receptorok

A kortikoszteroidok hatásmechanizmusának kulcsfontosságú szereplői a hatásuk kifejtésében, közvetítésében elengedhetetlen glükokortikoid-receptorok. A glükokortikoid-receptorok (GR) a nukleáris receptorok szupercsaládjának tagjai. Sejten belül a ligandjával kapcsolódva

immunosuppresszív és antiinflammatorikus hatással rendelkeznek. A humán GR-nek öt izoformája ismert: azonban két izoformáról vannak részletesebb ismereteink, a GR α , amely predomináns izoforma, képes a kortikoszteroidhoz kötődni, ezáltal a transzaktivációt, illetve különböző, szteroiddependens génszakaszokat modulálni. A GR β , a GR α C-terminális részének variánsa, ugyanakkor nem rendelkezik ezzel a tulajdonsággal, az α -hoz kötődik és gátolja annak működését. A glükokortikoid-receptorok ligand nélküli állapotban a citoplazmában helyezkednek el inaktív formában, ugyanakkor számos regulátorproteinnek alkotnak komplexet, úgy mint a hősokkprotein-90 KD, 70 KD, p59 immunofilin és a p23 foszfoprotein (3, 4). Eddig leginkább az tisztázott és bizonyított, miszerint a glükokortikoid hormonok elsősorban a plazmamembránon átjutva közvetlenül a specifikus, nagy affinitású GR-hez kötődnek a citoplazmában. A GR csak a ligandjával, a glükokortikoiddal együtt képes DNS-hez kötődni a sejtmagban, bizonyos speciális szekvenciákon keresztül, amelyeket glükokortikoid válasz elemeknek (GRE) nevezünk. Ezek a szekvenciák tehát kiemelkedő jelentőségűek a GR-mediált transzaktivációban és transzrepresszióban, vagyis a génszabályozásokban (4, 5).

A kortikoszteroidok hatásmechanizmusa SLE-ben

Jól ismert, hogy az endogén glükokortikoidoknak az SLE patogenezisében, az exogén glükokortikoidoknak az SLE patomechanizmusában van lényeges szerepe. Az adrenalis cortex által termelt glükokortikoidoknak antiinflammatorikus hatásuk van, ezáltal képesek gátolni a gyulladásos folyamatokat (6, 7). A kortizon a legfontosabb glükokortikoidok közé tartozik, nemcsak antiinflammatorikus hatással rendelkezik, de képes mo-

dulálni számos cardiovascularis, metabolikus és immunológiai funkciót, valamint a homeosztázisban betöltött szerepe is elsőrendű (8). Az endogén glükokortikoid-rendszer tehát elsősorban a vér kortizolszintjétől függ, amelyet a hypothalamohypophysealis (HPA-) rendszer szabályoz. Ennek, a központi idegrendszer, azaz centrális szabályozórendszer általi résznek ellentmondásos szerepet tulajdonítanak. Egyes vizsgálatok alapján az adrenokortikotrop hormon és a kortizolszint SLE-ben az egészséges emberekhez hasonlóan normáltartományban volt, ugyanakkor bizonyított, hogy mind az adaptív, mind a veleszületett immunitás képes befolyásolni a HPA-tengelyt a különböző gyulladásos citokinek által (8, 9). Létezik egy kevésbé ismert, szövetspecifikus glükokortikoid-rendszer, ezt a környezet különböző elemei, faktorai parakrin és autokrin módon képesek befolyásolni. A glükokortikoidok mint antiinflammatorikus molekulák segítenek az antigénfelismerésben, antitesttermelésben, lymphocitaaktivációban. Azonban a celluláris és a szövetspecifikus glükokortikoidok is az intracelluláris GR-hez kapcsolódnak, és azon keresztül fejtik ki hatásukat (10, 11).

A glükokortikoid-receptorok szerepe az SLE aktivitásában

Az SLE aktivitásának mérésére több lehetőségünk van, mint például az érintett szerv, szervek működését jellemző paraméterek, laboratóriumi tünetek, biokémiai, immunbiológiai markerek (például aDNS-titer, C3 és C4 komplementfaktor-szint), de a sokszervi érintettség miatt általában komplex aktivitási indexeket alkalmazunk. Azonban még a komplex mérőrendszerek egyikét sem lehet kiragadni vagy azzal egyedülállóan jellemezni a betegség aktuális állapotát, remisszióját és a terápiára adott választ. A SELENA-SLEDAI, BILAG és a beteg által vizuális analóg skálán megadott állapotot jellemző érték együttesen alkalmasak a betegség aktivitásának megítélésére. Ebben úgy kell javulnia az egyik paraméternek, hogy a másik kettő közben nem romlik. Ezeket egyesíti az SLE terápiás válasz index (SRI). Hiába számos tradicionális és aktuális, korszerű immunosuppresszív szer, a mai napig a glükokortikoidok maradtak a kezelés elsőként választandó készítményei SLE-ben (12). Ugyanakkor az is tény, hogy hiába egyértelmű és igazolt a kortikoszteroidok biológiai hatásmechanizmusa, antiinflammatorikus hatása, a terápiás válasz klinikailag jelentősen eltérhet az SLE-s betegek esetében. Holle és munkatársai vizsgálataikban hangsúlyozzák, hogy még mindig messzemenően a legnagyobb eredmény a szteroidok és az egyéb immunosuppresszív szerek kombinációtól várható (13). Mivel a glükokortikoidok hatása a GR-en keresztül jön létre, a szteroidra adott terápiás

válasz meghatározásában a GR-számnak és -izotípusnak, az izotípusok arányának meghatározó szerepe van a szteroidérzékenység vagy -rezisztencia meghatározásában. Everdingen és munkatársai, valamint Gladman és munkatársai ugyanakkor nem mutattak ki összefüggést a GR koncentrációja és az SLE-s aktivitás között. A másik oldalon azonban Tanaka és munkatársai negatív korrelációt igazoltak a GR α expressziója és az SLE-s aktivitás között, valamint pozitív kapcsolatot bizonyítottak a szteroidérzékenység és a GR koncentrációja között (14–16). Természetesen a kortikoszteroidra adott válasz meghatározásában még számos faktornak is szerepe lehet. Ezek közé sorolható a kortizol szérumszintje (ezt exogén, terápiás céllal beadott készítmény esetén a beadás – orális vagy parenteralis – módja, biohasznosulása, dózisa is befolyásolja), a kortizolkötő fehérje (CBG) szintje, a sejten belüli kortizon-kortizol átalakulást szabályozó 11 β -hidroxiszteroid-dehidrogenáz enzim (HSD11B) mennyisége, aktivitása és izotípusa. Úgy érezzük az elérhető irodalmi adatok áttekintését követően, hogy ez a komplex rendszer még messze nincs feltérképezve az SLE vonatkozásában, holott mind a HPA-tengely működésének, mind a szövetspecifikus rendszernek meghatározó szerepe lehet részben az endogén kortikoszteroid sorsának meghatározásában és ezáltal a betegség patogenezisében, másrészt az exogén úton, terápiás céllal adott glükokortikoidokra adott érzékenység/rezisztencia meghatározásában. Mivel a szteroidkezelés ismert mellékhatásokkal jár, előnyös volna, ha a GR-receptorok számának, izotípusának vizsgálatával előre differenciálni lehetne a kezelésre várhatóan jól és rosszul reagálók csoportja között.

Összefoglalás

Legfőbb célunk, hogy az egyik legsokarcúbb betegséget, a szisztémás lupus erythematosust, amely számos szervi manifesztációval járhat és nem kevés esetben súlyos tünetekkel indulhat, a lehető legkorábban és a leghatékonyabban kezeljük kedvező mellékhatásprofil mellett. Tapasztalatok alapján korai, agresszív kezeléssel tartós remissziót sikerülhet elérni, szervi károsodások nélkül. A korai diagnózis mellett elengedhetetlen a korán megkezdett, elsősorban kortikoszteroidra alapuló indukzív, immunosuppresszív kezelés. A glükokortikoid-terápia még mindig a legelső választandó eszköz számunkra az SLE remisszióját indukáló kezelésben. Részletes ismereteink ellenére is azonban az SLE-s betegek bizonyos hányada nem reagál megfelelően a szteroidkezelésre. Feltételezéseink alapján ez a diszkrépancia az egyéni glükokortikoid-érzékenységekben keresendő, melynek egyik fontos elemét a glükokortikoid-receptorok jelentik. A későbbiekben ennek ismerete talán még precízebb és korszerűbb kezelési lehetőséget ad számunkra egyénre szabott terápiás eszközként.

Irodalom

1. Doria A, Gatto M, Zen M, et al. Optimizing outcome in SLE: treating-to-target and definition of treatment goals. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:770-7.
2. Schoels M, Knevel R, Aletaha D, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of systemic literature search. *Ann Rheum Dis* 2010;69:638-43.
3. Davies TH, Ning YM, Sánchez ER. Differential control of glucocorticoid receptor hormone-binding function by tetratricopeptide repeat (TPR) proteins and the immunosuppressive ligand FK506. *Biochemistry* 2005;44(6):2030-8.
4. Schoneveld OJ, Gaemers IC, Lamers WH. Mechanisms of glucocorticoid signalling. *Biochim Biophys Acta* 2004;1680(2):114-28.
5. Tian S, Poukka H, Palvimo JJ, et al. Small ubiquitin-related modifier-1 (SUMO-1) modification of the glucocorticoid receptor. *Biochem J* 2002;367(Pt 3):907-11.
6. Cutolo M, Capellino S, Sulli A, et al. Estrogens and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1089:538-47.
7. Czock D, Keller F, Rasche FM, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(1):61-98.
8. Besedovsky HO, del Rey A. The cytokine-HPA axis feed-back circuit. *Z Rheumatol* 2000;(59):26-30.
9. Hardy RS, Raza K, Cooper MS. Endogenous glucocorticoids in inflammation: contributions of systemic and local responses. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13650.
10. Schaaf MJ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002;83(1-5):37-48.
11. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska JJ, et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004;25(5):831-66.
12. Ibañez D, Urowitz MB, Gladman DD. Summarizing disease features over time: I. Adjusted mean SLEDAI derivation and application to an index of disease activity in lupus. *J Rheumatol* 2003;30(9):1977-82.
13. Holle JU, Gross WL. Treatment of ANCA-associated vasculitides (AAV). *Autoimmun Rev* 2013;12(4):438-6.
14. van Everdingen AA, Huisman AM, Wenting MJ, et al. Down regulation of glucocorticoid receptors in early-diagnosed rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(4):463-8.
15. Gladman DD, Urowitz MB, Doris F, et al. Glucocorticoid receptors in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991;18:681-4.
16. Tanaka H, Akama H, Ichikawa Y, et al. Glucocorticoid receptor in patients with lupus nephritis: relationship between receptor levels in mononuclear leukocytes and effect of glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* 1992;19(6):878-83.



Egy más élet kezdete¹

AZ 1 REUMATOLÓGIAI
INDIKÁCIÓBAN
TÖRZSKÖNYVEZETT
BIOLOGIKUM¹⁻³

Több,
mint
350
klinikai
vizsgálat⁴

Több,
mint
5700
tudományos
közlemény⁵

Több,
mint
10 000
betegév magyar
klinikai
tapasztalat⁶

Több,
mint
4000
kezelt magyar
beteg⁶



1. Scott LJ Drugs. 2014;74:1379-1410. / 2. FDA product information, http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/37792b_02 Immunex.pdf / 3. Enbrel alkalmazási előírás 2014. szeptember 25. Enbrel 25 mg por és oldószer old. inj.-hoz 2014. december 18., Európa http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 / 4. <http://clinicaltrials.gov>. 2015. március 18-i jelentés. / 5. www.pubmed.org. 2015. március 19-i keresés. / 6. Healthware elemzés OEP adatok alapján. 2015. március 27.

Rövidített alkalmazási előírás: Enbrel 25 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz 4x (I); Enbrel 25 mg 4x (II), III, 50 mg 4x (III) oldatos injekció előretöltött fecskendőben, Enbrel 50 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban 4x (IV), Enbrel 10 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz gyermekgyógyászati alkalmazásra (V)

Hatóanyag: (I) 25 mg etanercept injekciós üvegenként; (II) 25 mg, III, (III) 50 mg etanercept előretöltött fecskendőnként; (IV) 50 mg etanercept előretöltött injekciós tollanként; (V) 10 mg etanercept injekciós üvegenként. **Javallatok:** Rheumatoid arthritis (RA) MTX-tal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos reumászerű ízületi gyulladás kezelésére javallott felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease-modifying antirheumatic drugs) - beleértve a MTX-et is (ha nem ellenjavallt) - hatása nem volt megfelelő. Önmagában is alkalmazható a MTX-ra való túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a MTX-tal való folyamatos kezelés nem alkalmas. Olyan, korábbi MTX kezelésben nem részesült felnőttek esetében is javallott, akik súlyos, aktív és progresszív RA-ben szenvednek. Önmagában vagy MTX-tal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának mértékét és javítja a fizikai funkcióit. **Juvenilis idiopathiás arthritis (JIA)** Polyarthrit (rheumatoid faktor pozitív vagy negatív) és kiterjedt oligoarthrit kezelésére gyermekek és serdülők esetében 2 éves kortól, akiknél a MTX kezelés eredménytelennek bizonyult, vagy intolerancia miatt nem adható. PsA kezelésére 12 éves kortól olyan serdülőknek, akiknél a MTX kezelésre adott válaszreakció nem volt megfelelő, vagy akik intoleranciának bizonyultak. Az Enbrel hatását 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem vizsgálták. **Arthritis psoriatica (PsA)** Aktív és progresszív PsA kezelésére felnőttekben, ha az előzetesen alkalmazott bázisterápiás gyógyszerek hatása nem volt megfelelő. Kimutathatóan javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikai funkcióit, valamint radiológiailag dokumentálhatóan csökkenti a perifériás (ízületi) károsodás mértékét a betegség poliarticularis szimmetrikus altipusában szenvedő betegek esetében. **Axiális spondyloarthritis; Spondylitis ankylopoetica (AS)** Olyan súlyos, aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő felnőttek kezelésére, akik nem reagáltak megfelelően a hagyományos terápiára. **Non-radiológiai axiális spondyloarthritis:** Súlyos, non-radiológiai axiális spondyloarthritisben szenvedő felnőttek kezelésére, akiknél jelen vannak a gyulladás objektív jelei, például az emelkedett C-reaktív protein szint (CRP) vagy mágneses rezonancia képalkotó vizsgálattal látható evidencia (MRI), és nem mutattak megfelelő választ a nemsteroidi gyulladáscsökkentőkre (NSAID). **Plakkos psoriasis** Felnőtteknél közepesen súlyos ill. súlyos plakkos PsO kezelésére azon esetben, ha más szisztémás terápiára - beleértve a ciklosporint, MTX-et és psoralen + UV-A fényt (PUVA) alkalmazását - nem reagált, vagy az kontraindikált volt, vagy a beteg nem tolerálta. **Gyermekekori plakkos psoriasis** Krónikus, súlyos plakkos PsO kezelésére gyermekeknek és serdülőknek 6 éves kortól azon esetben, ha más szisztémás terápia vagy fényterápia nem volt megfelelő, vagy a beteg nem tolerálta. **Adagolás:** Az Enbrel-lel kezelt betegeknek egy beteginformációs adatlapot kell kapniuk. Felnőtteknél RA, SpA, Non-radiológiai axiális spondyloarthritis és PsA: A kezelt betegeknek meg kell fontolni a kezelés folytatását olyan betegnek, akinek a válasz nem jelenik meg 4 hónapon belül; plakkos PsO: heti 2x25 mg vagy 1x50 mg, alternatívaként heti 2x50 mg 12 hétig, majd, ha szükséges, heti 2x25 mg vagy 1x50 mg. A kezelést be kell fejezni azoknál a betegeknek, akik 12 hét után sem mutatnak javulást; gyermekekori plakkos PsO: heti 1x0,8 mg/ttkg, dózisonként max. 50 mg, max. 24 hétig, szükség esetén újratekinthető. Az Enbrel-t subcutan injekció formájában kell beadni. **Ellenjavallatok:** A hatóanyaggal, ill. a segédanyagokkal szembeni túlérzékenység. Szepszis vagy szepszis kockázata. Aktív fertőzés. **Figyelmeztetések:** A kezelés megkezdése előtt minden betegnek ki kell vizsgálni mind aktív, mind inaktív („latens”) tuberkulózis tekintetében. Aktív tuberkulózis diagnózis esetén nem kezdhető Enbrel kezelés. **Hepatitis B reaktiválódása; Hepatitis C súlyosbodása; Maligánások és lymphoproliferatív körkörös kialakulásának lehetséges rizikója** nem zárható ki. Körültekintéssel kell eljárni a terápia elkezdésének megfontolásakor, illetve malignus betegség fellelését követően a terápia folytatásának megfontolásakor. **Bőrreakciók** Rendszeres bőrvizsgálat javasolt minden betegnél, különösen a bőrreakciók kockázati tényezőivel rendelkezőknél. **Védőoltások** Elő előnyöknél nem adható Enbrel-lel egyidőben. **Hematológiai reakciók** Ha az anamnézisben vérvérképtelenség szerepel, a kezelést különös körültekintéssel kell folytatni. Fel kell hívni a betegnek vagy szülő/gondozó figyelmét arra, hogy a beteg azonnal forduljon orvosához, ha vérvérképtelenség vagy fertőzésre utaló jeleket és tüneteket észlel. **Vérképtelenség** fennállása esetén a kezelést fel kell függesztetni. **Neurológiai megbetegedések** Korábbi vagy meglévő demyelinisációs elváltozásban, ill. azok esetében, akiknek fokozott kockázata van demyelinisációs betegség kialakulására, a neurológiai vizsgálatot is figyelembe véve, az előny/kockázat alapos mérlegelése után lehet a kezelést indítani. **Pangásos szívelégtelenség** Körültekintően kell eljárni az Enbrel alkalmazásakor, mivel a pangásos szívelégtelenség rosszabbodásáról számoltak be. **Alkoholos hepatitis** Fokozott óvatosság szükséges közepesen súlyos vagy súlyos alkoholos hepatitisben szenvedő betegek esetében; **Hypoglykaemia** diabetes miatt kezelt betegeknek. Az ilyen betegek egy részénél az antidiabetikum adagjának csökkentését igényelheti. **Juvenilis idiopathiás arthritisben szenvedő betegek** kezelése során IPB és uveitis eseteket jelentettek.

Gyógyszerkölcsönhatások: A klinikai vizsgálatok során nem tapasztaltak gyógyszerkölcsönhatást glükokortikoidokkal, szalicilátokkal (kivéve a szulfasalazint), nemsteroidi gyulladáscsökkentőkkel (NSAID), fájdalomcsillapítókkal és MTX-tal sem. Anakinrával végzett kombinációs kezelés alkalmazása nem ajánlott. A szulfasalazinnal kombinált kezelés mérlegelésekor az orvosnak elővigyázatosságnak kell lennie. **Gyakori mellékhatások:** Infekciók (köztük felső légúti infekciók, bronchitis, cystitis, bőr infekciók, pneumonia, cellulitis, septikus arthritis, sepszis), allergiás reakciók, autoantitest képződés, viszketés, az injekció beadási helyének reakciói (köztük vörösség, erythema, viszketés, fájdalom, duzzanat), láz. **Ösztályozás:** Szakorvos/kórházi diagnózist követően folyamatos szakorvosi ellenőrzés szükséges.

A forgalomba hozatali engedély száma: EU/1/99/126/02/3, 013, 017, 020, 022

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!



Pfizer Gyógyszerkereskedelmi Kft. / 1123 Budapest, Alkotás u. 53. MOM Park „A” épület / Tel: 488-3700 / www.pfizer.hu

A közfinanszírozás alapjául elfogadott ár: (I) 144218 Ft; (II) 138308 Ft; (III, III, IV) 276518 Ft; (V) 58553 Ft. **A támogatás mértéke:** Tételes elszámolás alá eső készítmény. A tételes elszámolás alá eső indikációkat és az elszámolásra jogosult intézményeket lásd a 9/1993. (IV. 2.) NM rendelet 1/A. számú mellékletében. A tételes elszámolás alá eső indikációban a beteg által fizetendő térítési díj 0 Ft. Az aktuálisan érvényes árért, kérjük, keresse fel az Országos Egészségbiztosítási Pénztár honlapját (www.oep.hu)

Az anyag lezárásának dátuma: 2015. május 29 / ENR- 2015-05-29.

Rövidítések: RA = rheumatoid arthritis, AS = spondylitis ankylopoetica, PsA = arthritis psoriatica, PsO = psoriasis, JIA = juvenilis idiopathiás arthritis, MTX = metotrexát