

# Biológiai terápia a reumatológiában. A családorvost érintő kérdések

Dr. Szekanecz Zoltán

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Reumatológiai Tanszék

*A biológiai terápia (más névhasználattal specifikus immunterápia) ma a reumatológia, immunológia és onkológia számos területén alkalmazott kezelési eljárást jelenti. Lényege, hogy – ellentétben a számos, sokszor teljes mértékben nem is tisztázott támadásponton, nem specifikus módon ható immunszuppresszív, gyulladáscsökkentő, tumorelleses készítményekkel (pl. kortikoszteroidok, methotrexat [MTX], cyclophosphamid stb.) – a gyulladás egyetlen, jól meghatározott pontján (pl. egy adott citokin vagy sejtfelszíni molekula szintjén) hat. Ezáltal a biológiai terápia a reumatológiai, autoimmun kórképekre azáltal hat, hogy a sokszor igen bonyolult mechanizmusokból álló patogenetikai hálózatot egy adott ponton szakítja meg. Természetesen, mivel számos gyulladásos mediátor, így pl. a manapság legfőbb „célpontot” jelentő tumornecrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a patomechanizmus több támadáspontján is hat, a biológiai terápia is széles körű hatékonysággal bír (7-9).*

**E**gyik fő alkalmazási területe a hematoonkológia (pl. rituximab-kezelés lymphomákban). A másik kiemelt terület a reumatológia. A rheumatoid arthritis (RA) viszonylag gyakori, elég könnyen diagnosztizálható betegség, a betegek általában kooperatívak, és számos, a klinikai vizsgálatok szempontjából is hasznos betegségaktivitási skála, kérdőív, aktivitást jelző laboratóriumi vizsgálat elérhető (lásd ott). Mindezek alapján a biológiai terápia kifejlesztése szempontjából feltétlenül az RA tekinthető a gyulladásos, immunpatogenezisű reumatológiai kórképek „prototípusának”, és a többi gyulladásos kórképben (pl. spondylitis ankylopoetica: SPA; psoriasis, psoriasisos arthritis: PsA; juvenilis idiopathiás arthritisek: JIA) csak az RA után próbálták ki ezen eljárásokat (7, 8).

Az RA patogenezisére, klinikumára, diagnosztikájára és terápiájára vonatkozóan a legfontosabb, hogy ma mintegy 200 gyulladásos faktor (citokin, sejtfelszíni molekula) ellen történnek terápiás próbálkozások, de ezeknek csak mintegy tizedéből válik gyógyszer. Jelenleg hazánkban három készítmény rendelhető, mindhárom a gyulladás középpontjában álló, TNF-a nevű citokint támadja. Azért jelent újdonságot az arthritises betegek számára, mert 15-20%-uk refrakter a hagyományos bázisterápiára (pl. MTX, leflunomid vagy kombináció). Ezeknek a betegeknek ma már szerte a világon biológiai szereket adnak, és 2006. március 1-jétől ezen készítmények már hazánkban is

rendelhetők RA indikációban (7). Ezért eljött az ideje, hogy ezen új terápiás eljárásokról a családorvosokat is részleteiben informáljuk.

A terápia arthritisekben (RA, SPA, PsA és JIA) történő alkalmazását a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium protokollja tartalmazza (6). Píllanatnyilag a három készítmény RA-ban, az etanercept JCA-ban is rendelhető, a többi indikációban (SPA, psoriasis, PsA) a betegek továbbra is egyedi OEP igényléssel juthatnak ezen gyógyszerekhez (1. táblázat). Bár ezen készítményeket a biológiai terápiás centrumok (2. táblázat) reumatológusai rendelhetik, a betegek körzetben történő kiszűrése, beküldése, a subcutan terápia beadása, illetve a beteg ellenőrzése – legalábbis részben – a családorvosokra hárul.

## A BIOLÓGIAI TERÁPIÁS SZEREK HAZÁNKBAN REGISZTRÁLT INDIKÁCIÓI

RA	SPA	PsA/psoriasis	JIA		
Infliximab (Remicade)	+	*	+	+	-
Etanercept (Enbrel)	+	*	+	+	+
Adalimumab (Humira)	+	*	-	+	-

RA: rheumatoid arthritis; SPA: spondylitis ankylopoetica; PsA: psoriasisos arthritis; JIA: juvenilis idiopathiás (rheumatoid) arthritis

\*2006. március 1-jétől a centrumok (lásd 2. táblázat) reumatológusai által 100% támogatással felírhatók. A többi betegségben egyedi méltányossággal igényelhető.

1. táblázat

## A biológiai terápia alapelvei

A biológiai terápia jelentős részét a monoklonális és poliklonális antitestek alkalmazása jelenti. Legkorábban az első generációs, 100%-ban *állati* (rágcsáló) antitesteket használták, mely lényegében idegen fehérje bevitelét jelentette. Ezt követően került sor a második generációs, *kiméra* antitestek kifejlesztésére, ahol a humán antigént megkötő régió volt állati eredetű (az egész fehérje kb. 25%-a), a többi viszont humán (75%). Ilyen antitest pl. az elsőként piacra kerülő infliximab. Végül ma már léteznek *teljesen humán* antitestek is (pl. adalimumab) (9).

A biológiai szerek hatásmechanizmusának megértéséhez nagyon röviden utalnunk kell az arthritisek patogenezisére. Nyilvánvaló, hogy az RA és a rokon kórképek kiindulásában szerepet játszó iniciáló tényezők, így a genetikai hajlam és a kiváltó környezeti faktorok ellen biológiai terápia ma még elviekben sem lehetséges. A legtöbb eljárás a synovitist (proliferatív fázis) és a porc-csontkárosodást (destruktív fázis) igyekszik gátolni. Évtizedekkel ezelőtt kiderült, hogy az arthritis kialakulásában kulcsszerepe van a TNF- $\alpha$  citokinnek, amely a synovitis felgyorsulásában, a porc- és csontkárosodásban, ezáltal az ízület tönkretételében a legfontosabb szerepet játssza, így ennek gátlása révén számos mechanizmust „soklövétű fegyverként” együttesen lehet befolyásolni. Ma az újabb módszerek kifejlesztése ellenére is a TNF-gátlók állnak a biológiai terápia középpontjában (7, 9).

### A TNF-gátlók általános sajátosságai

A legtöbb arthritises kórképben elsősorban a TNF- $\alpha$  gátlók terjedtek el. Két lehetőség van a TNF- $\alpha$  gátlására:

#### BIOLÓGIAI TERÁPIÁS CENTRUMOK

ORFI, Budapest  
 Budai Irgalmasrendi Kórház, Budapest  
 Debreceni Egyetem OEC, III. Sz. Belgyógyászati Klinika, Reumatológiai Tanszék, Debrecen  
 Pécsi Tudományegyetem, Reumatológiai és Immunológiai Klinika, Pécs  
 Szegedi Tudományegyetem Reumatológiai Tanszék, Szeged  
 Debrecen, Kenézy Gyula Kórház Reumatológiai Osztály  
 Győr, Petz Aladár Kórház Reumatológiai és Fizioterápiás Osztály  
 Gyula, Pándy Kálmán Kórház Reumatológiai Osztály  
 Miskolc, Szent Ferenc Kórház Reumatológiai Osztály  
 Nyíregyháza, Jóna András Kórház Reumatológiai Osztály  
 Szombathely, Markusovszky Kórház Reumatológiai Osztály  
 Veszprém, Csolnoky Ferenc Kórház Reumatológiai Osztály

2. táblázat

monoklonális antitest révén (infliximab: Remicade és adalimumab: Humira), illetve rekombináns fúziós proteinnel, ahol a TNF receptorát összekapcsolják egy immunoglobulinnal, ami aztán a szervezetbe adva – az antitestekhez hasonlóan – megkötö a TNF-et (etanercept: Enbrel). Míg az infliximab 25% egérfehérjét tartalmazó ún. kiméra antitest, addig az adalimumab már teljesen humán fehérjéből áll, ezáltal a szer kevésbé immunogén. Az etanercept specifikusan kötődik két TNF- $\alpha$  molekulához, valamint a TNF- $\beta$ -hoz (limfotoxin) is, és így gátolja a TNF kötődését a felszíni receptorhoz, de nem pusztítja el a TNF-et termelő sejteket (2, 7, 9).

## Biológiai terápia különböző arthritisekben

### Rheumatoid arthritis

RA-ban, mint említettük, elsőként az *influximabot* próbálták ki. Az antitestet először Maini és mtsai alkalmazták 1992-ben. A szer infúzióban, MTX-tal kombinációban adandó 3-10 mg/tskg dózisban. Nagy klinikai tanulmányokban (pl. ATTRACT, ASPIRE) a gyulladásozó ízületi tünetek javulása mellett a radiológiai progresszió is jelentősen lelassult, sőt a betegek funkcionális képessége is javult (5, 9). Az *etanercept* hatékonyságát szintén klinikai vizsgálatokban (pl. TEMPO) mérték mind monoterápiában, mind MTX-tal kombinálva. Heti 2x25 mg subcutan adott injekció alkalmazásakor a klinikai javulás mellett csökkent a radiológiai progresszió is (9). *Adalimumab*-kezelést is számos nagy tanulmányban (ARMADA, PREMIER) végeztek. A szert subcutan alkalmazzuk kéthetente 40 mg-os dózisban. Ez az antitest is jelentős klinikai javulást hozott és csökkentette a radiológiai progressziót (9). Fontos, hogy bármelyik szert is alkalmazzuk, ezeket az eredményeket a korábbi bázisterápia (legtöbbször MTX) sikertelensége után lehetett elérni. Infliximab esetében mindig kötelező a MTX-tal való kombinálás, a másik kettő monoterápiában is adható, de végül is mindhárom anti-TNF szer esetében igaz, hogy MTX-tal történő kombinációja fokozza a hatást (5, 9). RA-ban mindhárom szer hazánkban is regisztrált, sőt, 2006. március 1. óta a centrumok reumatológusai által 100% támogatással receptre írhatók (1. táblázat).

### Spondylitis ankylopoetica

SPA-ban 70%-ban csak a gerinc érintett (axialis forma), míg 30%-ban a perifériás ízületek is. Míg az utób-

bi formában az RA klasszikus bázisterápiája (pl. MTX, sulfasalazin) gyakran hatékony, addig a gyakoribb axialis típusban ezen szerek mindegyike hatástalannak bizonyult, így axialis SPA-ban csak a biológikumoktól, elsősorban a TNF-gátlóktól várható siker (1). Infliximab- és etanercept-kezeléssel vannak már kedvező tapasztalatok, de vizsgálatok folynak adalimumabbal is. Összességében az akut fázis reakció, a fájdalom, a reggeli ízületi merevség, a gerinc mobilitása és az enthesitises tünetek mintegy 50%-os csökkenését mutatták ki nagy klinikai vizsgálatokban. A gerinc és a sacroiliacalis ízület akut gyulladáshoz vezető tüneteinek csökkenését és a strukturális károsodás lelassulását MRI-vizsgálattal is igazolták (1, 9). Külön ki kell emelnünk, hogy általában az SPA-hoz társuló uveitis is jól reagál anti-TNF kezelésre (3). Bár SPA-ban az infliximab és az etanercept is regisztrált készítmény, egyelőre továbbra is csak OEP egyedi méltányossággal rendelhető ezen indikációban (1. táblázat).

### Arthritis psoriatica és psoriasis

Általánosságban elmondható, hogy a PsA és a psoriasis biológiai terápiája nagyrészt azonos készítményeken nyugszik (1, 2). Bár a PsA patomechanizmusában több eltérés is kimutatható az RA-val szemben (talán kifejezettebb gyulladás, kiterjedtebb és súlyosabb ízületi destrukciók), a TNF- $\alpha$  kulcsszerepe mind a bőr-, mind az ízületi folyamatban igazolható. Az infliximab, etanercept és adalimumab ízületekre és bőrre gyakorolt kedvező hatását több klinikai vizsgálatban (IMPACT, ADEPT) igazolták (1, 2, 9). Hazánkban mindhárom TNF-gátló regisztrált a PsA kezelésére, de sajnos egyelőre csak egyedi OEP méltányossággal rendelhető (1. táblázat).

### Juvenilis krónikus arthritis

A JCA több formája ismeretes, melyek patogenezisükben és klinikai jellegzetességükben is eltérnek. A polyarticularis forma hasonlít leginkább a felnőtt RA-hoz, így általánosságban elmondható, hogy ez a kezelést is meghatározza. Az *etanerceptet* 2000 óta alkalmazzák a polyarticularis JIA kezelésére. Heti 2x0,4 mg/tskg adagban a gyulladáshoz vezető tünetek 50%-os remissziója jött létre a betegek 72%-ában. A kezelés hatása tartósan, két éven túl is fennmarad (4). Az *infliximab* több klinikai vizsgálatban szintén hatékonyan bizonyult (4, 9). Jelenleg folynak vizsgálatok *adalimumabbal*.

*mumabbal*. Hazánkban egyelőre csak az etanercept regisztrált polyarticularis JCA-ban.

### A biológiai terápia kockázata

Mivel a beteget gyakran a családorvos (is) felvilágosítja, és a kezelés során követi, tisztában kell lenni a várható mellékhatásokkal, kockázatokkal (ezekről ugyanis a beteg először valószínűleg a családorvosát értesíti) (3. táblázat) (6, 9).

A *gyakoribb* mellékhatások megegyeznek azzal, amire a bázisterápia esetén is figyelni kell; vérép-, vesefunkció-, májfunkció-ellenőrzés rendszeresen indokolt (lásd később). Subcutan injekciók esetén a leggyakoribb mellékhatás a bőrreakció, mely legtöbbször átmeneti és nem igényli a kezelés felfüggesztését (6, 9).

A *ritkább* mellékhatások közül az opportunista fertőzések, elsősorban a tuberculosis (tbc) gyakoribbá válása lehetséges. Ezért részletes tbc irányú szűrés kell végezni a kezelés előtt (mellkasröntgen, bőrpróba és pulmonológiai vizsgálat), ezt érdemes tüdőgyógyászati osztályon elvégeztetni. Aktív tbc esetén a biológiai terápia kontraindikált, látens tbc esetén profilaxis mellett óvatossággal adható, de ezt a pulmonológus és a reumatológus dönti el. A kezelés során végig figyelni kell az infekciókra. JCA-ban a varicella-fertőzés jelenti a legnagyobb gondot (6).

*Igen ritkán* antinukleáris antitest- (ANA) vagy anti-DNS autoantitest-képződés indulhat el, ezt a centrumokban ellenőrzik, manifeszt SLE csak nagyon ritkán alakul ki. Mindenesetre fennálló SLE vagy primer Sjögren-szindróma kontraindikációt képez. Ugyancsak nagyon ritkán demyelinisációs betegség megjelenését is

#### KIZÁRÁSI KRITÉRIUMOK

- Nem alkalmaz fogamzásgátlást
- Terhes vagy szoptat
- Aktív tbc vagy más krónikus, opportunista fertőzés
- A betegnél a fertőzés magas kockázata áll fenn:
  - krónikus alsó végtagi fekély
  - krónikus pyelonephritis
  - a gerinc vagy ízület szeptikus arthritise 12 hónapon belül elhúzódó vagy visszatérő légúti fertőzések állandó katéter
- Egyéb súlyos betegségek:
  - daganat (kivéve: basalioma vagy tíz éve tumormentes állapot)
  - demyelinisációs betegség
  - közepes vagy súlyos szívelégtelenség
  - SLE vagy primer Sjögren-szindróma

3. táblázat

észlelték. NYHA III.-IV. stádiumú szívelégtelenségben biológiai terápia nem indítható. Végül vita tárgyát képezi, hogy a lymphoid tumorok gyakorisága esetleg biológiai terápia mellett minimálisan megemelkedhet, erre is figyelni kell (3. táblázat) (6, 9).

## Gyakorlati szempontok

### A családorvos szerepe a beteg kiválasztásában

A nemzetközi gyakorlatnak megfelelően az arthritises betegeket általában hazánkban is reumatológusok gondozzák, de a beutalás, a terápia monitorozása (laboratóriumi, sokszor képkövető módszerekkel) gyakran a családorvosi praxisban történik. Ennek megfelelően az új vagy már ismert arthritises beteg esetében sokszor a családorvos vetheti fel a biológiai terápia szükségességét.

Hazánkban egyelőre újonnan felismert beteget első körben még nem kezelünk biológiai terápiával. A legfontosabb felismerni, ha az addig bázisterápiával többé-kevésbé jól beállított betegnél a *korábbi kezelés ineffektív* válik. A kezelést hatástalannak tekintjük, ha a betegség klinikailag aktív, illetve radiológiai progressziót mutat. Ma már egyértelmű, hogy elsősorban nem a beteg szubjektív panaszja, hanem az objektív, klinikai aktivitást jelző paraméterek, illetve az évente ismételt kéz-láb összehasonlító röntgenfelvételen észlelt progresszió (több erózió, több destrukció) vezérlik a terápiát. A reumatológiai gyakorlatban RA, PsA és JIA esetében az összetett DAS28 (disease activity scale) pontszám jelzi legjobban a klinikai aktivitást. Ennek kiszámítása elég bonyolult (4. táblázat), a centrumokban a számítást megkönnyítő DAS kalkulátorok állnak rendelkezésre. SPA-ban a BASDAI kérdőív terjedt el. Ezek hiányában a családorvos a duzzadt és fájdalmas ízületek, reggeli ízületi merevség (RIM: aktivitás esetén > 45 perc), SPA-ban a derékfájás megítélése, illetve a We és/vagy CRP, mint objektív markerek alapján jó kö-

zelítéssel meghatározhatja az alapbetegség aktivitását. Az évente végzett kéz-láb (SPA-ban sacroiliacalis) röntgenfelvétellel pedig a strukturális károsodás romlása határozható meg. Ha tehát objektíve az orvos klinikai aktivitást vagy radiológiai progressziót észlel, akkor az egyébként nem panaszkodó, szubjektíve javuló („köszönöm, elég jól vagyok”) betegnél is terápiamódosításra van szükség. A „jól beállított bázisterápia” tehát részben objektív fogalom. Ha aktivitást, progressziót észlelünk, akkor a MTX adagját emelni kell, ha pedig elértük a módszertani ajánlásnak megfelelő kritériumot (lásd később), akkor biológiai terápia indítandó (6).

A családorvosnak a *biológiai terápia indikációit* betegségenként ismernie kell. RA-ban a tartósan (legalább három hónapja) klinikailag aktív (DAS28 > 5,1) betegnek adható biológiai terápia, ha a megfelelő bázisterápiára (legalább heti 20 mg MTX, vagy napi 20 mg leflunomid, vagy kombináció) három hónap alatt sem reagál. SPA-ban az aktivitás (BASDAI > 40) és legalább kétféle nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) hatástalansága a kritérium. PsA-ban a DAS28 (perifériás ízületek) és a BASDAI (gerinc-érintettség) kombinálható a MTX, leflunomid (lásd RA) vagy napi 2-3000 mg sulfasalazin vagy 2,5 mg/tskg/nap cyclosporin A hatástalanságával. JCA-ban akkor indítható biológiai terápia, ha polyarticularis forma áll fenn és a betegség legalább három hónapig adott 15 mg/m<sup>2</sup>/hét MTX esetén aktív, és a We vagy CRP kóros (6).

Mindez a *gyakorlatban* azt jelenti, hogy bár a családorvos esetében a DAS28 és a BASDAI meghatározása technikai gondot jelenthet, a többi paraméter, a terápiás anamnézis ismeretében a családorvos az arthritises betegek közül igyekezzék kiemelni azokat, akiknél a biológiai terápia szóba jön, és további vizsgálatokra, verifikálásra a beteget küldje a centrumba.

### A háziorvos feladatai az előszűrés során

A betegek kiválasztását a reumatológus és a családorvos együtt végezheti. Ezek után azonban néhány fontos követelménynek még teljesülnie kell, melyet a családorvos (is) biztosíthat (6) (3. táblázat):

1. Teljesíti-e a kiválasztott beteg a protokoll követelményeit?
2. Megfelelő-e a beteg fizikai és mentális egészsége?
3. Nincs-e kizárást jelentő kritérium (3. táblázat):
  - terhesség, szoptatás kizáró ok; *fogamzóképes* nőknél ellenőrizni kell a megfelelő fogamzásgátlást;
  - aktív tbc-t és más opportunista fertőzést ki kell

#### A DAS28 SCORE KISZÁMÍTÁSA

4 változós DAS28:  $0,56 \times \sqrt{\text{nyísz}} + 0,28 \times \sqrt{\text{dísz}} + 0,7 \times \ln \text{We} + 0,014 \times \text{áe}$

3 változós DAS28:  $(0,56 \times \sqrt{\text{nyísz}} + 0,28 \times \sqrt{\text{dísz}} + 0,7 \times \ln \text{We}) \times 1,08 + 0,16$

*dísz:* duzzadt ízületek száma a 28-ból

*nyísz:* nyomásérzékeny ízületek száma a 28-ból

*áe:* az általános egészség értékelése 100 mm-es VAS skálán

4. táblázat

zárni (látens tbc esetén 9 hónapos profilaxis mellett biológiai terápia alkalmazható);

- a magas fertőzési kockázat ellenjavallatot képez;
- tumor, demyelinisatio, SLE, primer Sjögrenszindróma ellenjavallatot képez (korábbi daganat esetén 10 éves tumorentesség után a kezelés megkezdhető).

4. Tájékozódni kell az ismert *allergiákról*.

5 Biztosítani kell, amennyiben szükséges, az együtt szedett *MTX folyamatos rendelését*.

6 Biztosítani kell a beteg „*compliance*”-ét, hogy a megfelelő időpontokban a kezelést megkapja.

7 A subcutan kezelés (etanercept, adalimumab) a körzetben (is) történhet, de az infliximab infúziókat a beteg csak a centrumban kaphatja, ezért az oda-vissza *utazást*, ennek költségtérítését biztosítani kell.

8 Ellenőrizni kell, hogy a beteg *megértette-e* a kezelést, gyakorlatát, részletes *felvilágosítást* kapott-e a várható mellékhatásokról, kockázatokról.

9 *Tbc szűrésre* a beteget tüdőgyógyászati intézménybe kell utalni (ezt a háziorvos végezheti).

10 Fel kell mérni a *subcutan injekciózás lebetőségeit*: a beteg vagy hozzátartozója képes-e erre, vagy az injekció beadását a családorvos, illetve asszisztens végzi; a beteg megfelelően (hűtve) tárolja-e az injekciókat. Minderre a beteget ki kell képezni.

11 Milyen a beteg *társadalmi környezete*, lehetővé teszi-e vagy megnehezíti a kezelést?

Emellett a kezelés előtt az alábbi konkrét elővizsgálatok végzendők (6), melynek koordinációját szintén a családorvos (is) végezheti:

1. *A beteg/szülő felvilágosítása*, a beleegyező *nyilatkozat* aláírása (ez általában a centrumban történik).

2. A módszertani levélben írottak alapján a *betegkiválasztás*, az alapbetegség aktivitásának felmérése (pl. We, CRP, DAS28, BASDAI) és a korábbi kezelés hatékonyságának áttekintése, ezek alapján a biológiai terápia *indikációjának felállítása* (általában a centrumban történik).

3. *Laboratóriumi szűrés*: teljes vérkép, vizelet, elektrolitok, májfunkció, ANA, anti-DNS.

4. A *fertőzés*, fertőző góccok kiszűrése (góckutatás).

5. *Tbc szűrés*: tüdőgyógyászati anamnézis-felvétel, mellkasröntgen, bőrpróba (tuberculin, PPD), tüdőgyógyászati konzílium (ezekre a családorvos küldheti a beteget); ezek alapján a biológiai terápia alkalmazhatóságát és a profilaxis szükségességét el kell dönteni (utóbbit a reumatológus és pulmonológus végzi).

6. *Szívűködés* (lásd III.-IV. stádiumú dekompenzáció).

7. Van-e *demyelinisatiós* kórkép, szisztémás autoimmun betegség (pl. SLE), ANA és/vagy anti-DNS *antitest pozitivitás* az anamnézisben, ez a terápiát ellenjavallatát képezi.

8. *Testsúly*: az infliximabot tskg-ra számítjuk.

### A családorvos együttműködése a terápia során és a betegkövetésben

Akár a centrumban (infliximab infúziós kezelés), akár a családorvosi praxisban (subcutan terápia) történik a kezelés, a beteg időközi ellenőrzését szorosabban a családorvos végzi, időszakos reumatológiai ellenőrzés mellett. Ezen kívül a mellékhatások esetén a beteg valószínűleg elsőként családorvosánál jelentkezik. Ezért a következő szempontokra kell figyelni (további részletek a módszertani ajánlásban) (6):

1. A *subcutan kezelést* gyakran a családorvos alkalmazza, ezért e tekintetben néhány speciális megfontolást át kell tekinteni:

- Fel kell mérni, hogy a beteg alkalmas-e a kezelésre, jó-e a *compliance-e*, elfogadja-e a subcutan kezelést, képes-e az injekciók, fecskendők biztonságos tárolására.
- Az injekciókat hűtőszekrényben kell tartani és hűtőtáskában szállítani, ezen feltételeket ellenőrizni kell.
- A beteg vagy hozzátartozója beadhatja az injekciót, de ennek technikáját az orvosnak ellenőriznie kell, és a betegnek/hozzátartozónak oktatáson kell részt vennie.
- A kezelés pontos időpontját az orvosnak követnie kell.

(Mindezek részleteit a protokoll tartalmazza, és az ide vonatkozó űrlapokat a kezelés megkezdése előtt ki kell tölteni, a betegnek és a családorvosnak alá kell írnia.)

2. Az irányelvek szerint a *biológiai terápia hatékonyságát* meghatározott időközönként fel kell mérni, mert hatástalanság esetén a kezelés szakmai és gazdasági okokból nem folytatható. A felmérést általában 3 hónapos (12 hetes) kezelés után kell elvégezni. RA-ban a DAS28 1,2-del vagy abszolút értékben 3,2 alá csökkenjen. SPA-ban a BASDAI 14 hét után legalább 50%-kal vagy abszolút értékben 20 mm-rel csökkenjen, ezt követően a BASDAI kéthavonta ellenőrizendő. PsA-ban az RA, illetve SPA esetében írottak

az irányadók. JIA-ban a javulás (duzzadt és mozgáskorlátozott ízületek száma, We, orvos és beteg önértékelése vizuális analóg skálán) három hónap után legalább 30% legyen. Ha javulás észlelhető, akkor a kezelés egy évig folytatható, majd újabb felmérés szükséges.

3. A *biztonsági ellenőrzések* is történhetnek a körzetben. A beteg általános állapotának, fizikális státusának vizsgálata mellett rutin laboratóriumi vizsgálatok, félévente mellkasröntgen végzendők. A kezelés alatt figyelni kell a fertőzésekre, kardiológiai, autoimmun és hematoonkológiai jelenségekre. Az együtt adott MTX melletti standard ellenőrzést folytatni kell.

4. *Vakcináció*: Biológiai terápia alatt élő kórokozót tartalmazó vakcinák nem adhatók. Gyermekeknel a varicella-fertőzés súlyos, fatális lehet, ilyen esetben varicella zoster immunoglobulin adható.

### A családorvos szerepe a kezelés utáni követésben

A követés a biológiai terápia beszüntetése után is indokolt. Amennyiben a kezelést nem mellékhatás miatt állítottuk le, háromhavonta klinikai vizsgálat szükséges, és különös figyelmet kell fordítani a sokszor hónapok-évek után jelentkező késői szövődmények (autoimmun betegség, malignitás, demyelinisatio) feléptére. Ha a terápiát mellékhatás miatt állítottuk le, a beteget követni kell annak biztonságos megszűntéig (6).

### Összefoglalás

Az RA és más arthritises kórképek jelenlegi terápiája a klasszikus gyulladásgátló, bázisterápiás, immun-suppresszív készítményekkel nem megoldott. A patogenezis jobb megértése után nagy az igény bizonyos patogenetikai tényezők direkt, az eddiginél specifikusabb befolyásolására irányuló biológiai terápia kifejlesztésére. Az eddigi tapasztalatokból mindekelőtt azt szűrhetjük le, hogy hosszabb távon azon módszerek válhatnak be, amelyek a gyulladási folyamat több pontján hatnak. Talán ezért is jutottak legmesszebbre a TNF- $\alpha$  gátlását célzó próbálkozások. A hazánkban regisztrált három TNF-gátló alkalmazásának gyakorlati kérdéseit hazai protokoll tartalmazza (6). A beteg kiválasztását, kezelését és követését a reumatológus és a családorvos együtt kell hogy végezze. Ezért szükséges, hogy a családorvos is megismer-

je az adott kórképek sajátosságait, az elérhető gyógyszerek tulajdonságait, valamint a betegek kiválasztására, előszűrésére, kezelésére és követésére vonatkozó konkrét gyakorlati teendőket. ♦

#### IRODALOM:

1. Anandarajah A, Ritchlin CT: Treatment update on spondyloarthropathy. *Curr. Opin. Rheumatol.* 17:247-256, 2005
2. Brandt J, Braun J: Anti-TNF agents in the treatment of psoriatic arthritis. *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6:99-107, 2006
3. Braun J, Baraliakos X, Listing J: Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum.* 52:2447-2451, 2005
4. Carrasco R, Smith JA, Lovell D: Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: Current status. *Paediatr. Drugs* 6:137-146, 2004
5. Maini RN, Breedveld FC, Kalden J et al: Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor \_ monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 41:1552-1563, 1998
6. Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium: Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladási reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról. *Magyar Reumatol.* 46:199-255, 2005
7. Strand CV, Keystone E: Biologic agents for the treatment of rheumatoid arthritis. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 6th Ed. WB Saunders Co., Philadelphia, 2001, pp. 899-912,
8. Szegedi Gy: Immunmoduláció az autoimmun betegségek terápiájában. Új remények az autoimmun betegségben szenvedők számára. *Orv. Hetil.* 14:635-643, 2005
9. Szekanez Z, Gömör B: Az antireumatikus terápia újabb lehetőségei a XXI. században. *MOTESZ Magazin* 1-2:23-31, 2001