

BIOLOGICKÉ PRÍPRAVKY V TERAPII REUMATOIDNEJ ARTRITÍDY – HISTÓRIA A SÚČASNOSŤ

BIOLOGICAL AGENTS IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS – PAST AND PRESENT

^{1,2}Rovenský, J., ³Buc, M., ⁴Kriška, M.

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc. FRCP

Prof. MUDr. Milan Buc, DrSc.

Prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc.

¹*Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany*

²*Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie, Piešťany*

³*Imunologický ústav LF UK, Bratislava*

⁴*Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava*

Súhrn: Predmetom tohto článku je aktualizácia Odporúčaní 2010 Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR) týkajúcich sa manažmentu reumatoidnej artritídy (RA) syntetickými a biologickými antireumatickými liekmi modifikujúcimi chorobu (sDMARDs a bDMARDs. Namiesto 15 odporúčaní z roku 2010 sa vypracovalo 14. Niektoré boli zrušené a niektoré boli zmenené alebo rozdelené. Odporúčania sa vzťahujú na všeobecné aspekty, ako je dosiahnutie remisie alebo nízkej aktivity choroby pomocou prístupu zameraného na cieľ a na potrebu spoločného rozhodovania reumatológov a pacientov. Špecifickejšie položky sa vzťahujú na začatie DMARD liečby pomocou konvenčnej sDMARD (csDMARD) stratégie v kombinácii s glukokortikoidmi a následne pridaním bDMARD alebo inej csDMARD stratégie v prípade, že sa terapeutický cieľ nedosiahne do 6 mesiacov alebo ak nevidieť zlepšenie do troch mesiacov. Inhibítory faktora nekrotizujúceho nádory sa v zásade považujú za podobne účinné a bezpečné. Ak prvá bDMARD stratégia zlyhá, môže sa použiť akákoľvek iná bDMARD-stratégia. Odporúčania sa zaoberajú aj tofacitinibom ako cieľným sDMARD, ktorý sa v prípade licencie odporúča po použití aspoň jedného bDMARD. Odporúčania sa zaoberajú aj biosimilárnymi liekmi. Cieľom týchto odporúčaní je informovať reumatológov, pacientov, národné reumatologické spoločnosti a iných zainteresovaných o najnovšom konsenze EULAR týkajúcom sa manažmentu RA pomocou sDMARDs, glukokortikoidov

a bDMARDs. Sú založené na dôkazoch a názoroch odborníkov a ich cieľom je zlepšenie výsledkov liečby pacientov s RA.

ĽPúčové slová: odporúčania EULAR, manažment reumatoidnej artritídy, syntetické a biologické antireumatiká, lieky modifikujúce chorobu.

Summary: The subject of this article is to update the 2010 Recommendation of the European League Against Rheumatism (EULAR) relating to the management of rheumatoid arthritis (RA) with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (sDMARDs and bDMARDs. Instead of the 15 recommendations of the 2010 there were elaborated only 14. Some of them were canceled and some have been changed or divided. Recommendations relating to general aspects such as the achievement of remission or low disease activity using an approach focused on the objective and the need for joint decision of the rheumatologists and the patients. The items specifically relate to the treatment initiation by using conventional DMARDs sDMARD (csDMARD) strategy in combination with and subsequently added glucocorticoids and bDMARD or other csDMARD strategy in the event that the therapeutic goal is not achieved within 6 months or there is no improvement within three months. The inhibitors of the tumor necrosis factor are regarded as similarly effective and safe. If the first bDMARD strategy fails, it can be used any other bDMARD-strategy. The recommendations deal with tofacitinib as a targeted sDMARD, which is after obtaining a license recommended to use following at least of one bDMARD. They deal also with biosimilar medicines. The recommendations aim to inform rheumatologists, patients, the national rheumatology society and other stakeholders about the recent EULAR consensus on the management of RA using sDMARDs, glucocorticoids and bDMARDs. They are based on evidence and expert opinion and designed to improve the outcomes of patients with RA.

Key words: EULAR recommendations, management of rheumatoid arthritis, synthetic and biological antirheumatic drugs, disease-modifying medicines.

Úvod do problematiky

V historickom vývoji liečiv len máloktorá skupina priniesla tak významné zmeny v stratégii farmakoterapie vo viacerých medicínskych disciplínach ako biologické liečivá (BL). Azda najviac z tohto nového progresu profituje reumatológia kde novú pozíciu získala reumatoidná artritída (RA), ktorá celkovo v medicíne patrí na 3. miesto

v počte klinicky skúšaných liečiv. Významný podiel biologických liekov ovplyvňujúcich systémové zápalové procesy patrí predovšetkým tým, ktoré neutralizujú alebo znižujú produkciu cytokínov. K dispozícii je už viac ako desiatka liečiv, ktoré ovplyvňujú aktivitu cytokínov na viacerých úrovniach (Tab. 1). Sem na historicky prvé miesto patria najmä tie, ktoré neutralizujú TNF (faktor nekrotizujúci nádory).

Vývoj BL sa ubera klasickou cestou hľadaním humanizovaných protilátok proti štruktúram v signálnych dráhach zápalu. K dispozícii je už viac ako desiatka liečiv, ktoré ovplyvňujú aktivitu cytokínov na viacerých úrovniach (Kriška, Rovenský). Orientačné údaje sú v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Prehľad biologík využívaných hlavne v reumatológii

1998 – infliximab (Remicade) – chimérová monoklonová protilátka (mAb) proti TNF, i.v. podanie každých 4 – 8 týždňov
1999 – etanercept (Enbrel) – anti-TNF receptor, s.c. aplikácia 1 – 2 x týždenne
2001 – anakinra (Kineret) – anti IL-1, aplikácia denne
2002 – adalimumab (Humira) – humánna protilátka anti-TNF, s.c. à 2 týždne
2005 – alefacept (Amenive) – LFA3-imunadhezín, aplikácia i.v. raz za týždeň
2007 – rituximab (Mabthera) v RA – chimérová myšia mAb – anti-CD20, i.v. aplikácia podľa odpovede
2007 – abatacept (Orencia) – CTLA-4 imunoahezín, i.v. à 4 týždne
2009 – tocilizumab (RoActemra) – humánna mAb anti-IL-6R, i.v. à 4 týždne
2009 – certolizumab pegol (Cimzia) , humanizovaná mAb anti-TNF, s.c. à 2 týždne
2009 – golimumab (Simponi) humanizovaná mAb anti-TNF mAb, s.c. aplikácia
2012 – tofacitinib (Xeljanz) – inhibítor Janusovej kinázy, aplikácia p.o.; registrácia pre RA aj od FDA aj od EMA
Biologické liečivá v záverečnom hodnotení III. fázy klinických skúšok
2012 – secukinumab – humánna mAb anti-IL-17, aplikácia s.c. raz mesačne
2012 – sarilumab – analóg tocilizumabu, aplikácia s.c.
2012 – pegsunercept – solubilný TNF-receptor; oproti etanerceptu má dlhšiu dobu účinku

Biologické liečivá v porovnaní s inými majú osobitné postavenie. Pri zovšeobecnení ich mechanizmov účinku na farmakodynamickom princípe založenom na interakcii protilátky s antigénom sa predpokladá, že tým, že sú vysokoselektívne sú aj bezpečnejšie,

že nemajú organotoxickosť či neovplyvňujú fetálny vývoj. Podobné úvahy však často prispievajú k falošnej predstave bez výhrad o ich vysokej bezpečnosti. Reumatológovia však majú už nedávnu skúsenosť s hypotézou proklamovanej selektivity a špecificity skupiny nesteroidových antiflogistík – koxibov. Táto ako aj iné podobné skúsenosti však tento všeobecne platný predpoklad nepotvrdili a tak stále platia staré pravdy farmakoepidemiológie:

- bezpečnosť sa dosahuje pri rešpektovaní individuálnych rizík pacientov,
- je potrebné brať ohľad na adhérenciu pacientov k terapii najmä pri polymyorbidite,
- rešpektovať interakcie liekov pri polymyorbidite,
- je potrebné brať do úvahy aj zriedkavo (menej ako 1 : 10 000) sa vyskytujúce nežiaduce udalosti v dôsledku terapie, ktoré sa ale zato sa prejavujú veľmi intenzívne. Prípadne, v dôsledku prolongovanej hospitalizácie, vznikajú komorbidity.
- Všetky vyššie spomínané udalosti sa môžu spájať s trvalými následkami a mortalitou (Kriška, Rovenský).

Biologické lieky (bioterapeutiká) predstavujú skupinu liekov produkovaných živými bunkami pomocou technológie rekombinantnej DNA. Zvyčajne sa delia do troch kategórií:

1. lieky, ktoré sú takmer identické s prirodzenými látkami vytváranými v organizme sa používajú ako substitučná liečba alebo na zvýšenie tvorby týchto látok samotným organizmom,
2. monoklonové protilátky, ktoré sa viažu na solubilné alebo povrchové proteíny na bunkách a blokujú určité metabolické dráhy a funkcie bunky,
3. umelo vytvorené proteíny, ktoré napodobňujú receptory (solubilné receptory alebo antagonisti receptorov), ale sú rozpustné a navrhnuté tak, aby boli v ľudskom organizme stabilné.

Biologické lieky majú dôležité miesto v medicíne, v súčasnosti najmä v dermatológii, gastroenterológii, hematológii a v reumatológii. Od nízkomolekulových liekov sa odlišujú vo viacerých aspektoch (Tab. 2). Základným rozdielom je veľkosť molekúl. Zatiaľ čo relatívna molekulová hmotnosť (M_r) syntetických liekov malých molekúl sa pohybuje v stovkách daltonov, v prípade proteínov hovoríme o desiatkach tisíc daltonov (napr. veľkosť IgG protilátok je 145 000 daltonov).

Tabulka 2 Porovnanie vlastností malých molekúl a biologických liekov

Vlastnosť	M_r – malé molekuly	M_r – biologické lieky
Hmotnosť	100 – 1000	18 000 – 145 000
Výroba	Chemická syntéza	Produkované živými organizmami a izolované biotechnologickými procesmi
Štruktúra	Jednoduchá	Zložitá priestorová štruktúra citlivá na mnohé faktory

M_r – relatívna molekulová hmotnosť

Biologické lieky, od jednoduchých hormónov až po komplexné monoklonové protilátky a rozpustné receptory, sú veľké zložené bielkoviny, s jedinečnou terciárnou a kvartérnou štruktúrou, ktorú nie je možné presne skopírovať. Primárnu štruktúru tvorí reťazec aminokyselín kódovaných sekvenciou nukleotidov v DNA. Sekundárna a terciárna štruktúra je založená na relatívne slabých väzbách a podlieha post-translačným zmenám. Kvartérna štruktúra je citlivá na vonkajšie podmienky. V závislosti od rôznych podmienok skladovania a distribúcie môže dochádzať k denaturácii a agregácii proteínov. Aj drobné rozdiely vo výslednej štruktúre dokážu významne ovplyvniť farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti finálneho produktu, s dopadom na jeho účinnosť a bezpečnosť. Proces výroby biologických liekov pozostáva z viacerých krokov, ktoré sú validované a štandardizované. Najprv sa príslušná sekvencia žiadanej génu transfekuje do buniek do bunkovej línie. Potom nasleduje fermentácia požadovanej bielkoviny, jej separácia, extrakcia a purifikácia, až sa získa liek, ktorý má definovanú kvalitu, stabilitu a čistotu. Každý liek proteínovej povahy má aj riziko imunogénnosti, a preto môže navodiť nežiaduce účinky, ktoré zahŕňajú alergické, anafylaktické reakcie, sérovú chorobu, neutralizáciu proteínu, stratu účinku a pod. Hoci sú známe mnohé faktory, ktoré prispievajú k týmto reakciám, výskyt a klinický význam imunogénnosti zostáva pri konkrétnom lieku nepredvídateľný, pokiaľ nie je overený v klinických štúdiách (Rovenský, Jurgoš, Péc, 2013).

Manažment reumatoidnej artritídy (RA) spočíva predovšetkým v používaní antireumatických liekov modifikujúcich chorobu (DMARDs). Tieto látky charakterizuje ich schopnosťou zmierniť alebo potlačiť príznaky a symptómy, postihnutie, zhoršenie kvality života, pracovnú neschopnosť a progresiu poškodenia kĺbov, a tým zasahovať do celého procesu choroby. DMARDs tvoria dve hlavné triedy: syntetické chemické zlúčeniny (sDMARDs) a biologické látky (bDMARDs). V tejto súvislosti sa nedávno navrhlo nové názvoslovie pre DMARDs, ktoré bude treba dodržiavať. V dôsledku toho bude pojem konvenčné sDMARDs (csDMARDs) zahŕňať chemické látky, ako je metotrexát (MTX), sulfasalazín a leflunomid, pričom tofacitinib, nový sDMARD,

špeciálne zacielený na Janusove kinázy (JAKs), sa bude označovať ako cielený sDMARD (tsDMARD). Päť dostupných inhibítorov TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab a infliximab), inhibítor kostimulácie T-lymfocytov, abatacept, inhibítor aktivity B-lymfocytov a ich počtu, rituximab, blokujúca monoklonová protilátka proti receptoru pre interleukín 6, tocilizumab, ako aj inhibítor pôsobenia IL-1, anakinra, budú zaradené ako biologický originálne lieky (boDMARDs), pričom biosimilárne lieky (bs) budú označované ako bsDMARDs, napr. bs-infliximab, ktorý nedávno schválila Európska agentúra pre lieky (EMA).

Špecifickejšie položky sa vzťahujú na začatie DMARD-liečby pomocou konvenčnej sDMARD (csDMARD) stratégie v kombinácii s glukokortikoidmi a následne pridaním bDMARD alebo inej csDMARD stratégie (po stratifikácii podľa prítomnosti alebo absencie nepriaznivých rizikových faktorov) v prípade, že sa terapeutický cieľ nedosiahne do 6 mesiacov (alebo ak nevidieť zlepšenie do troch mesiacov). Inhibítory TNF (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab, biosimilárne lieky), abatacept, tocilizumab a za určitých okolností aj rituximab, sa v zásade považujú za podobne účinné a bezpečné. Ak prvá bDMARD stratégia zlyhá, môže sa použiť akákoľvek iná bDMARD stratégia. Odporúčania sa zaoberajú aj tofacitinibom ako cieleným sDMARD (tsDMARD), ktorý sa v prípade licencie odporúča po použití aspoň jedného bDMARD. Odporúčania sa zaoberajú aj biosimilárnymi liekmi. Cieľom týchto odporúčaní je informovať reumatológov, pacientov, národné reumatologické spoločnosti a iných zainteresovaných o najnovšom konsenze EULAR týkajúcom sa manažmentu RA pomocou sDMARDs, glukokortikoidov a bDMARDs. Sú založené na dôkazoch a názoroch odborníkov a ich cieľom je zlepšenie výsledkov liečby pacientov s RA (Smolen et al., 2014).

Čitateľov, ktorí by sa chceli podrobnejšie oboznámiť s biologickými liečivami odporúčame na dve monografie Fusek et al. (2012) a Buc (2012).

Hlavné princípy liečby RA

V súlade s odporúčaniami EULAR z r. 2010 mala pracovná skupina opäť pocit, že niektoré princípy liečby RA sú takej všeobecnej povahy, že by sa mali oddeliť od jednotlivých odporúčaní týkajúcich sa jednotlivých terapeutických prístupov. Postupnosť týchto princípov však bola zmenená a formulácie spresnené (Smolen et al., 2013) (tab. 3).

Tabulka 3 Aktualizácia odporúčaní EULAR pre rok 2013

Hlavné princípy
1. Liečba pacientov s RA by sa mala zameriavať na tú najlepšiu starostlivosť a musí sa zakladať na spoločnom rozhodnutí pacienta a reumatológa.
2. Reumatológovia sú odborní lekári, ktorí by mali pacientom s RA primárne poskytovať zdravotnú starostlivosť.
3. Liečba RA predstavuje vysoké individuálne a spoločenské náklady ako aj náklady na zdravotnú starostlivosť. Ošetrojúci reumatológ by mal pri manažmente RA vziať do úvahy všetky tieto aspekty.
Odporúčania
1. Liečba prostredníctvom DMARDs by sa mala začať okamžite po určení diagnózy RA.
2. Liečba by sa mala zameriavať na dosiahnutie remisie alebo nízkej aktivity choroby u každého pacienta.
3. Monitorovanie by malo byť častejšie pri aktívnej fáze choroby (každé 1 – 3 mesiace). Ak nedôjde k zlepšeniu do troch mesiacov po začatí liečby, alebo ak sa cieľ nedosiahne do 6 mesiacov, liečba by sa mala upraviť.
4. MTX by mal byť u pacientov s aktívnou RA súčasťou prvej liečebnej stratégie.
5. V prípade kontraindikácií podávania MTX, alebo skorej intolerancie, by sa ako súčasť (prvej) liečebnej stratégie malo zvážiť podávanie sulfasalazínu alebo leflunomidu.
6. U pacientov, ktorí dosiaľ neboli liečení DMARDs, by sa mala použiť monoterapia alebo hneď ich kombinovaná liečba.
7. Glukokortikoidy v nízkych dávkach by sa mali považovať za súčasť začiatocnej liečebnej stratégie (v kombinácii s jedným alebo viacerými csDMARDs) po dobu do 6 mesiacov, ale mali by sa znižovať tak rýchlo, ako je to len z klinického hľadiska možné.
8. Ak sa liečebný cieľ nedosiahne prvou stratégiou DMARD a prítomnosti nepriaznivých prognostických faktorov, malo by sa uvažovať o zmene stratégie, t.j. malo by sa zvážiť pridanie bDMARDs.
9. U pacientov, ktorí na liečbu MTX a/alebo inými csDMARD stratégiami, s glukokortikoidmi, alebo bez nich, neodpovedajú dostatočne, treba začať s liečbou bDMARDs (TNF-inhibítory, abatacept alebo tocilizumab a za určitých okolností rituximab v kombinácii s MTX.

10. Ak prvé bDMARD zlyhá, pacienti by sa mali liečiť iným bDMARD: ak prvá liečba TNF-inhibítorom zlyhala, pacienti môžu dostať ďalší TNF-inhibítor alebo biologickú látku s iným mechanizmom účinku.
11. Tofacitinib možno zvažovať až po zlyhaní biologickej liečby.
12. Ak je pacient po postupnom znižovaní dávok glukokortikoidov v pretrvávajúcej remisii, možno uvažovať aj o plynulom znižovaní bDMARDs, najmä ak je táto liečba kombinovaná s csDMARD.
13. V prípadoch udržanej dlhodobej remisie by sa mohlo uvažovať o opatrnej redukcii dávky csDMARD, a to po spoločnom rozhodnutí pacienta a lekára.
14. Ak je potrebná úprava liečby, do úvahy by sa mali vziať okrem aktivity ochorenia aj iné faktory, ako je progresia štruktúrneho poškodenia, komorbidity a obavy o bezpečnosť.

Literatúra

- BUC, M. 2012. Základná a klinická imunológia. Bratislava: Veda 2012, 831 s. ISBN 978-80-2241-235-3.
- FUSEK, M., VÍTEK, L., BLAHOŠ, J. et al. 2012. Biologická léčivá. Praha: Grada 2012, 234 s. ISBN 978-80-247-3727-0.
- KRIŠKA, M., ROVENSKÝ, J., 2013. Nová legislatívna EÚ v hodnotení liekov s aspektom na biologické lieky. Rheumatol 2013, roč. 27, č. 2, s. 107-112. ISSN 1210-1931.
- ROVENSKÝ, J., JURGOŠ, Ľ., PÉČ, J. 2013. Štandardný diagnostický a terapeutický postup. Racionálna liečba biologicky podobnými liekmi v indikáciách bioterapeutík. 58. metodický list racionálnej farmakoterapie - Bratislava : HERBA , 2013, roč. 16, č. 7, s. 1-4.
- SMOLEN, J. S., LANDEWÉ, R., BREEDVELD, F.C. et al. 2014. Odporúčania EULAR pre manažment RA syntetickými a biologickými ochoreniami modifikujúcimi antireumatickými liekmi. Rheumatol 2014, roč. 28, č. 1, s. 1-25. ISSN 1210-1931.
- SMOLEN, J. S., LANDEWÉ, R., BREEDVELD, F. C et al. 2013. Odporúčania EULAR pre manažment reumatoidnej artritídy syntetickými a biologickými ochoreniami modifikujúcimi antireumatickými liekmi: Aktualizácia 2013. Ann Rheum Dis. ISSN 1468-2060. Published online October 25, 2013; Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573

Kontaktná adresa prvého autora:

Recenzované/Reviewed: 18.8.2014

Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc. FRCP

Národný ústav reumatických chorôb

Nábřežie I. Krasku 4

921 12 Piešťany

a

Inštitút fyzioterapie, balneológie a liečebnej rehabilitácie

UCM v Trnave

Rázusova 14

921 01 Piešťany