

Rheumatoid arthritis kezelésének aktuális kérdései és új útjai

Dr. Kádár Gabriella

**ÚJDONSÁGOK A REUMATOLÓGIA,
IMMUNOLÓGIA ÉS FIZIOTERÁPIA TERÜLETÉN**

2018. Január 25-27.

- Rheumatoid arthritises (RA) betegek száma növekszik (a lakosság 0,5-1 %-át érinti)
- Jelentős életminőség- és munkaképességromlás, rokkantság, extrém költségek
- Magasabb mortalitás
- Kezelésük komoly szaktudást és anyagi ráfordítást igényel: centralizált szakorvosi ellátás

RA - ACR klasszifikáció 2010

- **A Izületi érintettség:** 0-5 pont

- 1 nagy ízület 0
- 2–10 nagy ízület 1
- 1–3 kis ízület (large joints not counted) 2
- 4–10 kis ízület (large joints not counted) 3
- >10 ízület, legalább 1 kisi ízület is van benne 5

- **B Szerológia** (legalább egy szükséges ; 0–3 pont)

- Negatív RF and negatív ACPA 0
- Kis titerben pozitív RF vagy ACPA 2
- Magas titerű RF vagy ACPA 3

- **C Akut fázis fehérjék** (legalább egy szükséges; 0–1 pont)

- Normal CRP és normal ESR 0
- Abnormális CRP vagy abnormális ESR 1

- **D Tünetek kezdete**

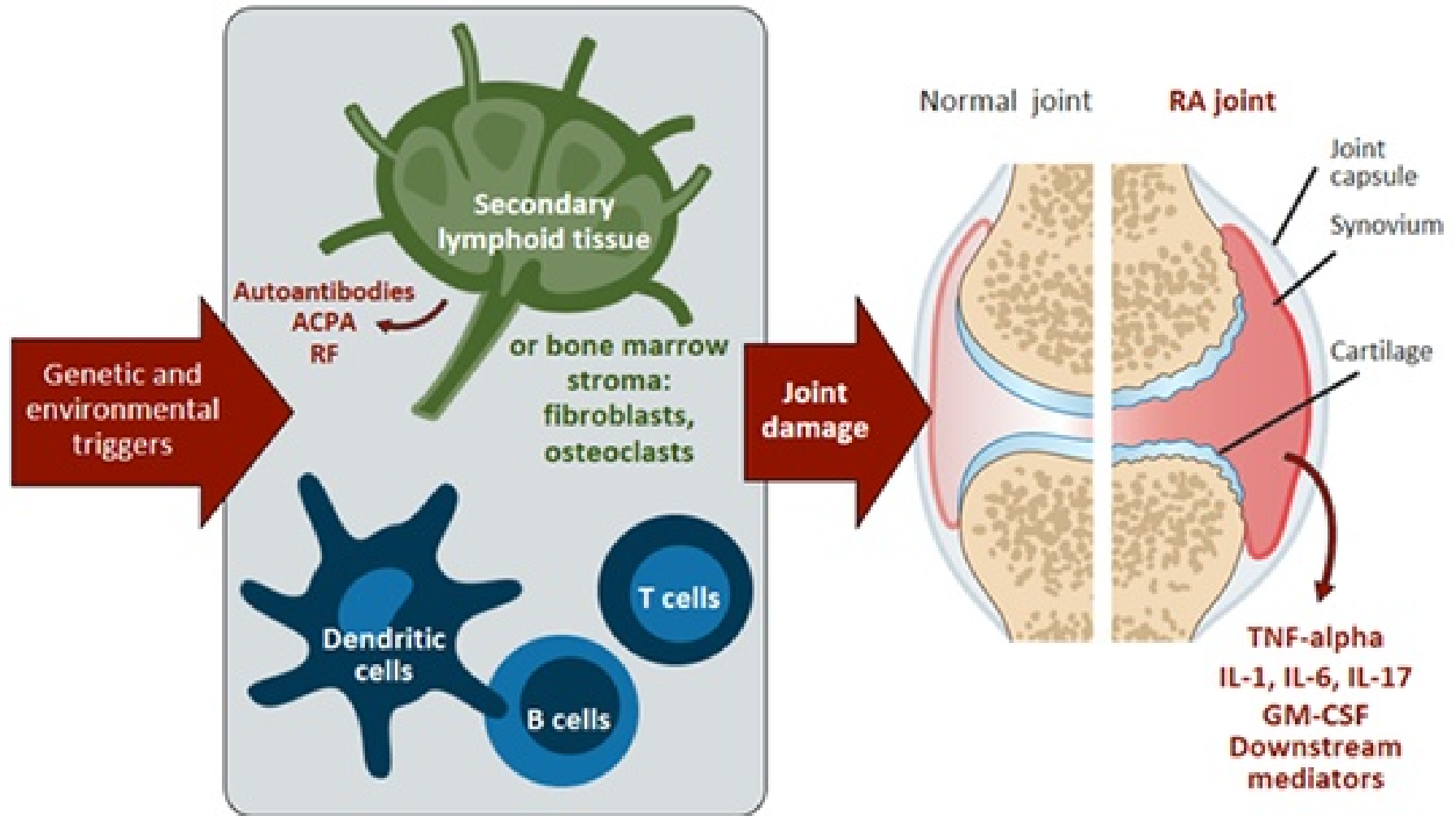
- <6 hét 0
- ≥6 hét 1

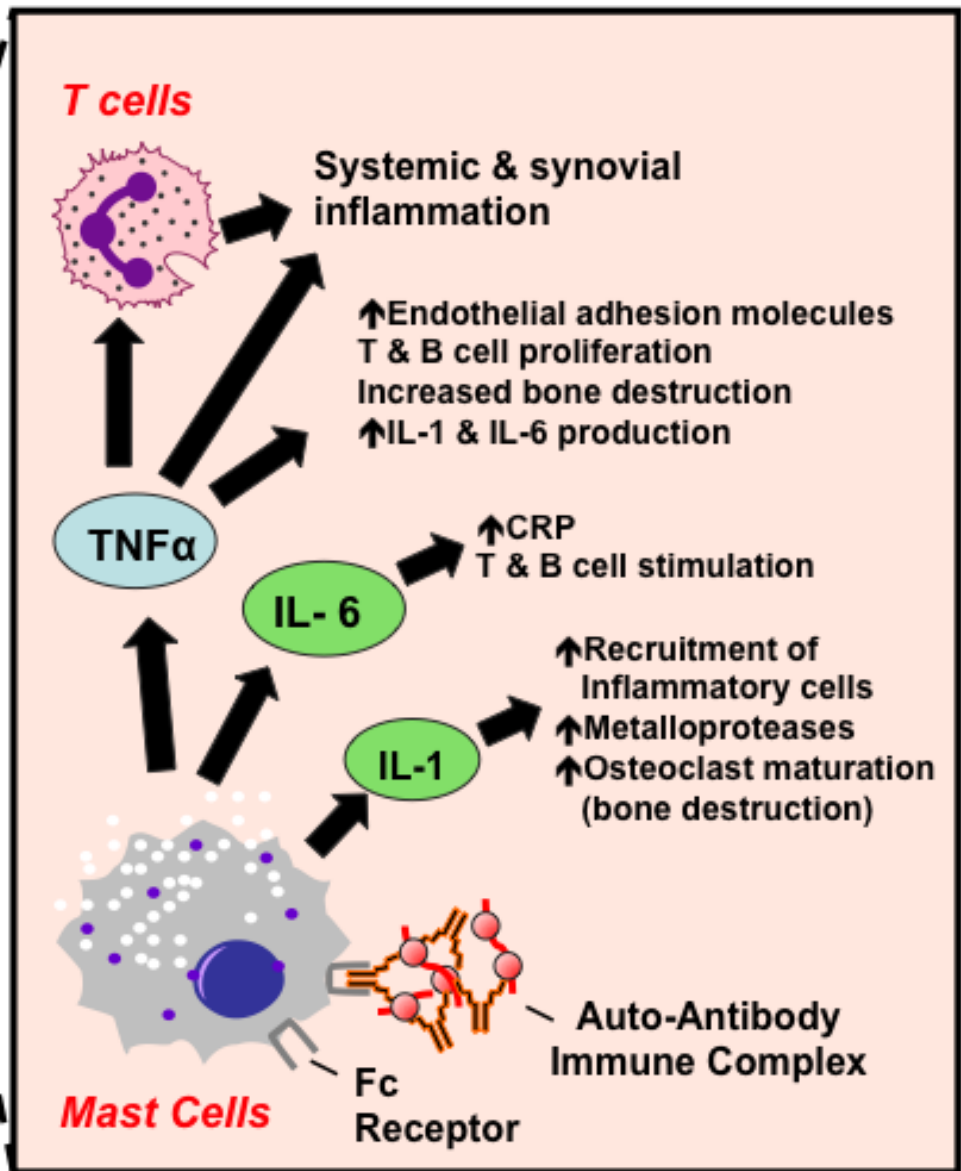
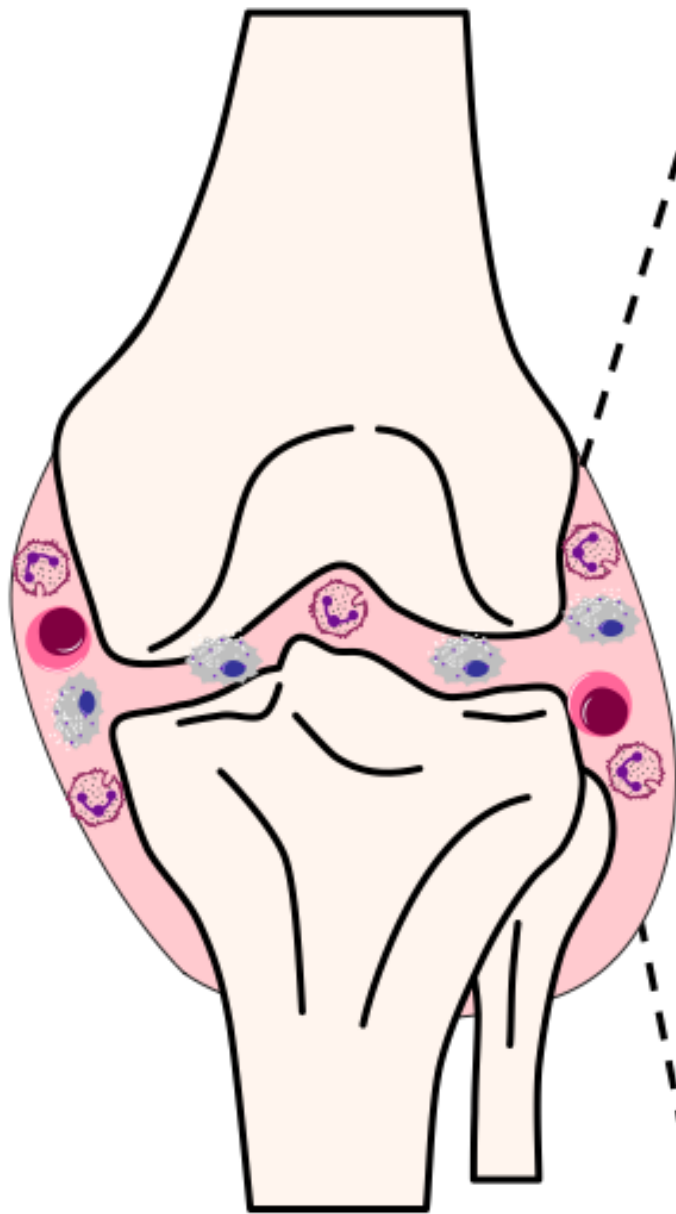
- ≥6 a pontok összege – RA kimondható

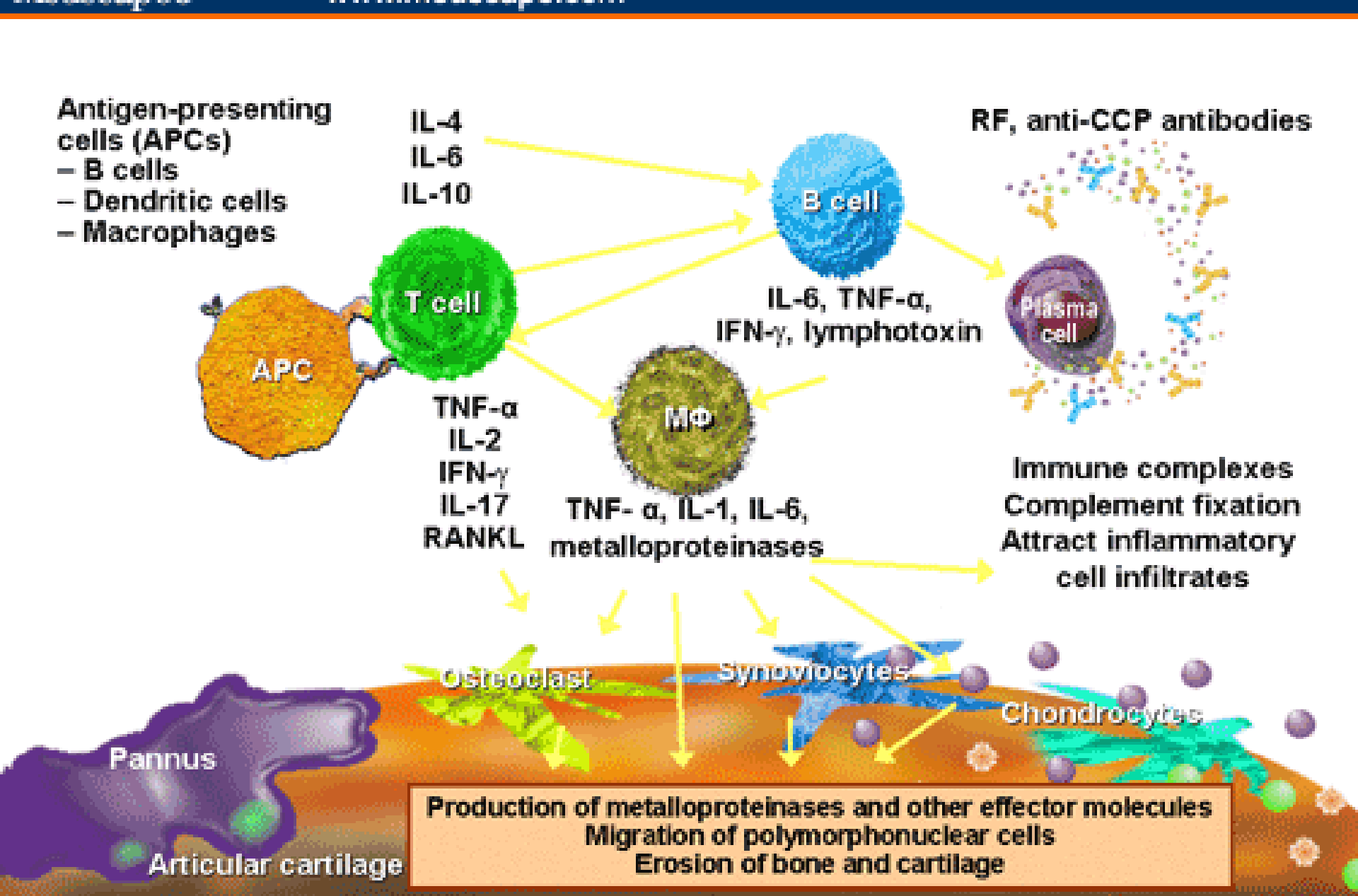
Rossz prognózist jelentő tényezők rheumatoid arthritisben

- női nem
- rapid kezdet, eleinte is súlyos
- tartós aktivitás >1 éve
- magas titerű RF, CRP, anti-CCP
- korai erosiók
 - rheumatoid csomók
- multiplex izületi, gerinc érintettség
- súlyos általános tünetek
- HLA-DR4 allélek („shared epitóp”)
- extraarticularis jelek (pl. neuropathia, vasculitis, scleritis, pericarditis)

Cells Involved in RA Pathophysiology







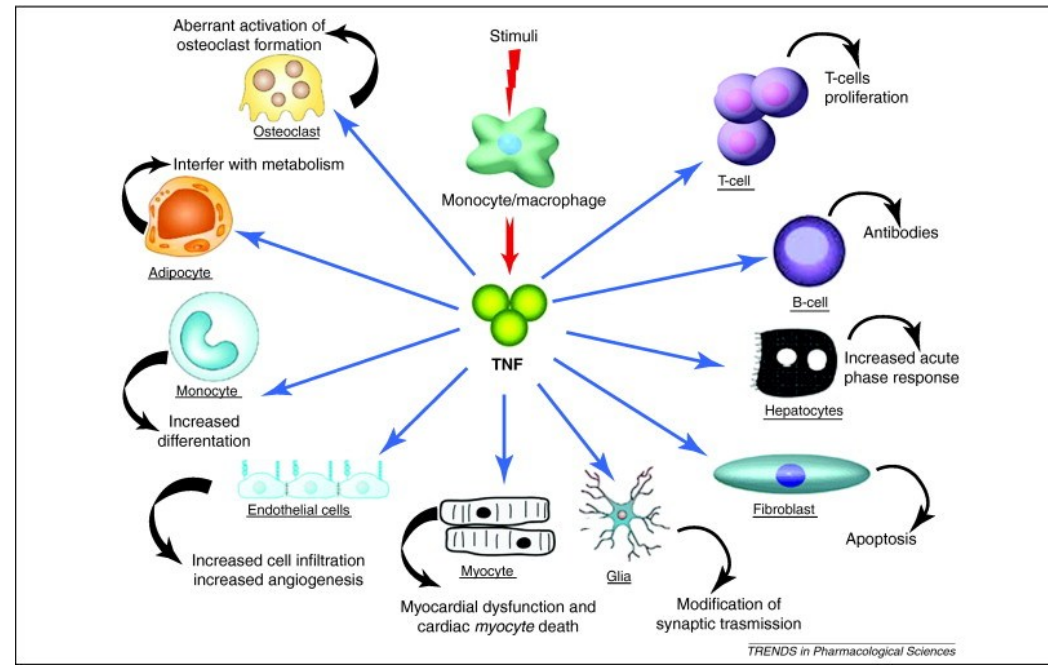
1. Adapted from: Smolen JS, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:473-488.

2. Choy EH, et al. *N Engl J Med.* 2001;344:907-916.

3. Silverman G.J, et al. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(suppl4):S1-S6

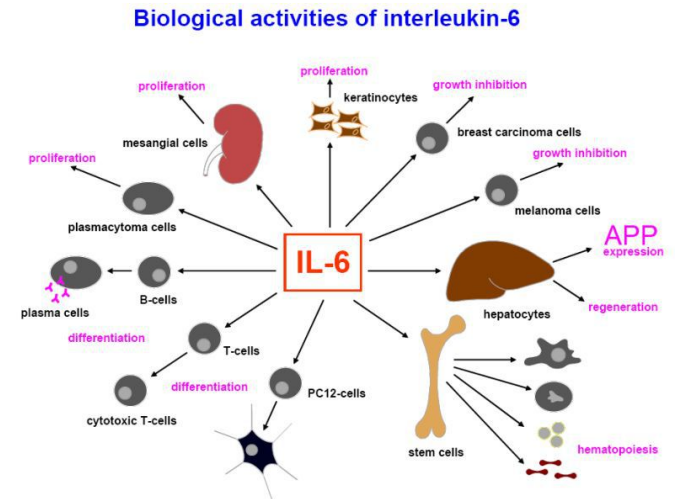
TNF- α hatásai

- makrophag aktiváció (gyulladásos reakció nő)
- endothel aktiváció (citokinek, adhéziós fehérjék termelése nő, angiogenesis fokozása)
- B limfociták (antitestek termelése)
- T limfociták aktiválása
- adipociták, fibroblastok, izomsejtek, osteoclastok, synovialis sejtek
- máj (akut fázis fehérjék)



IL-6 hatásai

- Az IL-6 a krónikus gyulladásos és autoimmun folyamatok egyik legfőbb citokinje
- CRP szintet emeli
- T és B sejteket stimulálja
- Osteoclastok aktivációja



EULAR ajánlás RA kezelésére - 2016

- A: RA kezelés célja hogy az ellátás a leghatékonyabb legyen, és a beteg és a kezelőorvos közös döntésén alapuljon
- B: A terápiás döntésnek a betegség aktivitáson, strukturális károsodás mértékén, komorbiditásokon, és egyéb biztonsági megfontolásokon kell alapulni - ÚJ – 2013as 14. ajánlás alapján
- C: Elsősorban reumatológus szakorvosnak kell kezelni
- D: Mivel az RA magas egyéni, orvosi és társadalmi költségekkel jár – ezt mind figyelembe kell venni

J. Smolen et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update, Ann Rheum Dis 2017; 960-977

1. ajánlás

- DMARD terápiát a diagnózis felállítása után a lehető leghamarabb el kell kezdeni

2. ajánlás

- A kezelés célja a lehető leghamarabb elérni a tartós remissziót vagy legalább az alacsony betegség aktivitást minden beteg esetében
- remisszió DAS 28 2,6 alatti
- alacsony betegségaktivitás esetén a DAS-28 3,2 alatt van

3. ajánlás

- Aktív betegség esetén 1-3 havonta monitorozni kell a beteget, ha a terápia kezdéstől számítva 3 hónapon belül nincs javulás – vagy a terápiás célt 6 hónap alatt nem sikerült elérni - akkor terápia módosítás szükséges
- Treat to target elv (célzott biológiai terápia célértékek alapján)

4. ajánlás

- MTX-nak az első terápiás stratégia kötelező eleme
- Gyorsan kell emelni az adagolást 25-30 mg/hét dózis
- 8-12 hét kell a maximális hatás eléréséhez

5. ajánlás

- MTX kontraindikáció vagy korai intolerancia esetében leflunomide vagy salazopyrine választandó

6. ajánlás

- Glucocorticosteroidot rövid ideig (max 6 hónap) javasolt adni a szintetikus DMARD terápia kezdésekor vagy váltásakor

7. ajánlás

- Ha a terápiás célt nem sikerült elérni az elsőként választott szintetikus DMARD terápiával, és rossz prognosztikai faktorok nincsenek – másik szintetikus DMARD terápia javasolt

8. ajánlás

- • Ha az első szintetikus DMARD-dal a célértéket nem sikerült elérni, rossz prognosztikai faktorok fennállása esetén biológiai terápiát vagy célzott szintetikus DMARDot kell alkalmazni – TNF-alpha gátlók, IL-6 receptor gátló (tocilizumab, sarilumab), IL-6 gátló – sirukumab, clazakizumab, B-sejt gátló - rituximab, Kostimuálció gátló - abatacept, JAK-kináz gátlók: tofacitinib, baricitinib.

9. ajánlás

- Biológiai terápia é a célzott szintetikus DMARD terápiát szintetikus DMARD-dal kell kombinálni. Ha ez nem megoldható akkor IL-6 gátló és a célzott szintetikus DMARD előnyösebb az egyéb biológiai terápiákhoz képest.
- MTX kombináció esetén antidrug-ellenanyagok képződése kevesebb, immunogenitás kivédése

10. ajánlás

- Ha az első biológiai terápia vagy célzott terápia nem működik (hatástalanság, toxicitás), akkor másikra kell váltani, ha az első TNF- α gátló terápia hatástalan, akkor vagy másik TNF- α gátlóra, vagy más hatásmechanizmusú bDMARD-ra kell váltani.
- biohasonlók nem számítanak váltásnak
- jövőben megjelenő IL6 gátlók közötti váltásról nincs adat (sarilumab, clazakizumab, sirukumab)

11. ajánlás

- Tartós remisszió esetén amennyiben szteroid terápia már nincs, biológiai terápia csökkentés, főleg ha hagyományos DMARD terápiát még kap mellé

12. ajánlás

- Ha a beteg további tartós remisszióban van, a szintetikus DMARD terápia csökkentése is szóba jön

A kezelés célja gyulladásos reumatológiai betegségekben

- fájdalomcsillapítás
- gyulladáscsökkentés
- mérsékelt/alacsony betegségaktivitás
- remisszió
- progresszió gátlás
- gyógyszermentes remisszió
- újabb terápiás stratégiák, új gyógyszerek szükségesek

Célzott terápiás lehetőségek rheumatoid arthritisben

Nagy molekulájú célzott terápia –
- Citokingátlás (TNF- α , IL-6)

Co-stimuláció gátlás

B sejtek elleni terápia

Kis molekulájú célzott terápia

– Janus kináz gátlás

Rheumatoid arthritisben alkalmazható biológiai terápiák

- **Első vonal**

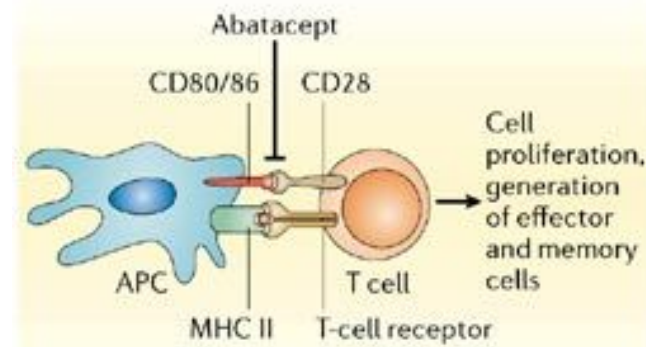
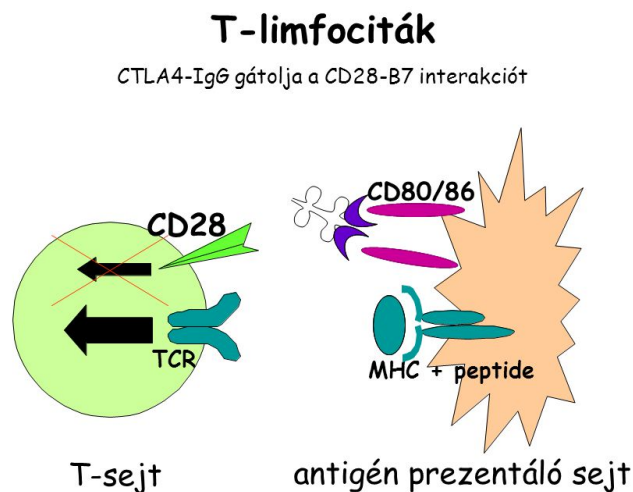
- ✓ Etanercept (Enbrel)
- ✓ Infliximab (Remicade) - MTX
- ✓ Adalimumab (Humira)
- ✓ Certolizumab pegol (Cimzia)
- ✓ Golimumab (Simponi) - MTX
- ✓ Tocilizumab (Roactemra)

- **Második vonal**

- ✓ Rituximab (MabThera) –MTX
- ✓ Abatacept (Orencia)- MTX

Kostimuláció gátlás

- CTLA4: cytotoxikus T Lymphocytá antigén – T-lymphocytá expresszálja
- A CTLA4 erősebben kötődik a CD80/86 -hoz (különösen CD80), mint a CD28 - „leszorítja” - ezáltal sejtaktivációt gátol
- A CD28 stimulálása rövidesen indukálja CTLA4 kifejeződését
- Elsősorban a Th2 és a Th17 vonal aktivitását gátolja

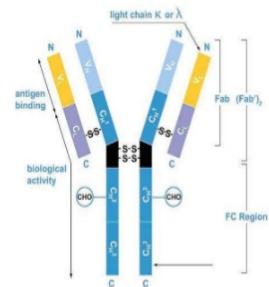


Ko-stimuláció gátlás

- IL6 termelődés gátlása
- T-sejt proliferáció és aktiváció gátlása
- Mind intrinsic (közvetlenül az aktivált T-sejtek gátlásával), mind extrinsic (regulátor T-sejtek közvetítésével) módon gátolja a CTLA4 a T-sejtek aktivációját

Orencia (Abatacept)

- is a soluble fusion protein that consists of :
 1. the extracellular domain of human cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4).
 1. linked to the modified Fc portion of human immunoglobulin G1 (IgG1).



Fúziós protein

Régi célpontok

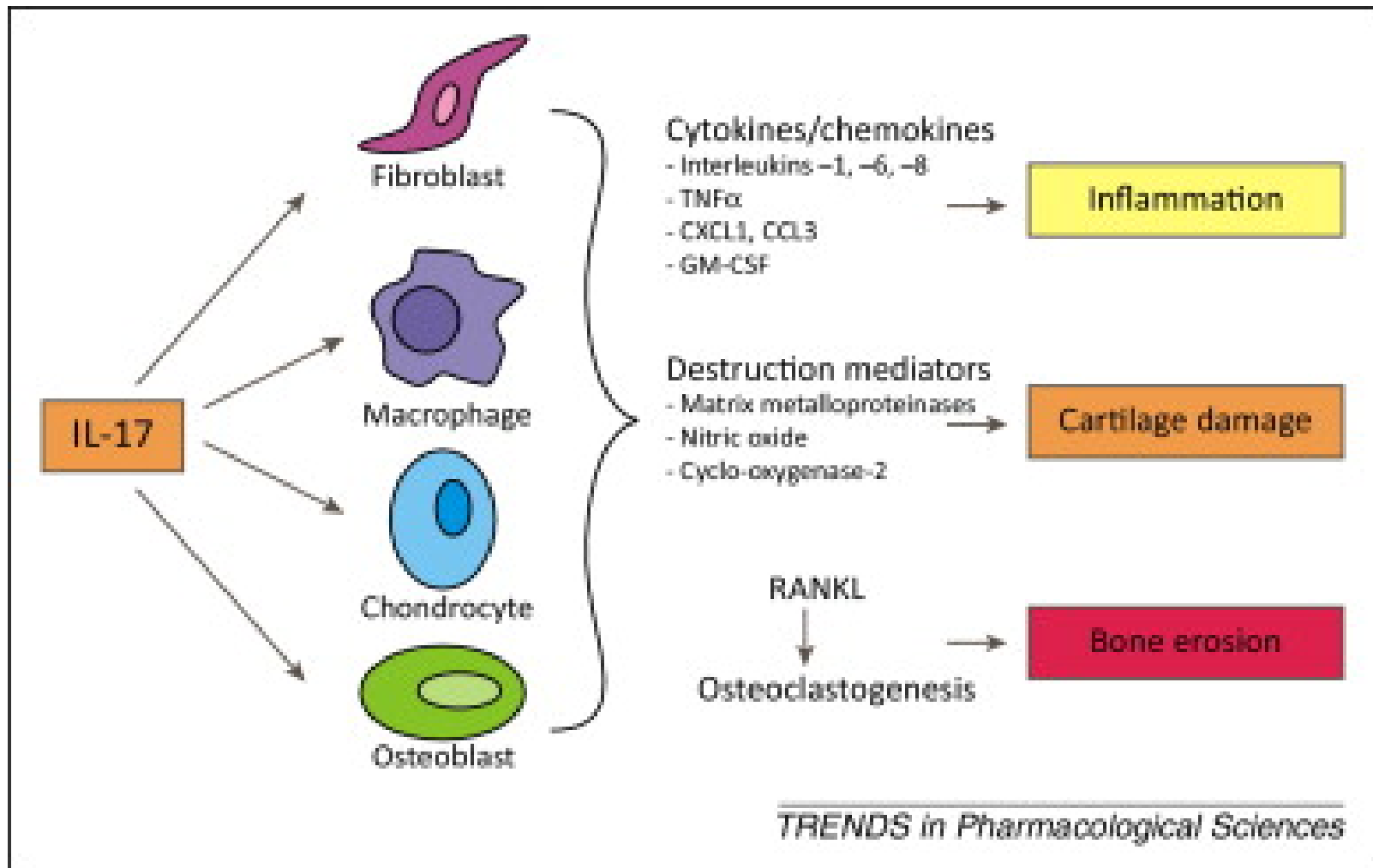
- Interleukinok
- **Olokizumab** humanizált anti-IL-6 mAb; RA – fázis II vizsgálatok
- **Sarilumab** /Kevzara– IL-6 receptor gátló
- **Clazakizumab** – humanizált IL-6 gátló
- **Sirukumab** – humán monokl. Antitest IL-6 ellen

- B-sejtek
- **Ofatumumab**/Arzerra (CLL terápia) - humán anti-CD20 mAb; RA
- **Belimumab**/BenLysta humán anti-BLys/BAFF mAb; SLE, RA
- **Atacicept** anti-BLys és anti-APRIL (proliferation inducing ligand) recombináns fúziós protein ; SLE, RA

Új biológiai terápiás célpontok

- **IL-17 gátlás**
- További interleukinok (pl. IL-12, 20,-21,-22,-23,)
- Th17 sejtek
- **Treg sejtek** - **tregalizumab** – T-reg sejt stimuláció – nem volt hatékony RA-ben
- Dendritikus sejtek
- Interferon, kemokinek, adhéziós molekulák, angiogenezis (integrinek blokkolása – sclerosis multiplex, Chron betegségnek)
- **bispecifikus antitestek** – immunogenitás miatt csak parciális terápiás válasz, így a cél egy terápiával több molekulára hatn – pl. ABT-122 – IL 17-re és TNF alpha-ra is hat – RA-ban és PsA-ban próbálták

IL-17 : Th17 sejt termeli, patológiás gyulladásos folyamatokban és autoimmun kórképekben van szerepe, de a mikrobiális fertőzések által kiváltott immunválasz kezdeti szakaszában is



IL-17 gátlók

- IL-17 - 6 homológ citokinből álló család (A-F), 5-féle receptorral rendelkezik
- Teljesen humán antitest IL17 A ellen - **secukinumab** – törzskönyvezve 3 indikációban: PsO, PsA, SPA
- Humanizált anti IL-17A antitest **ixekizumab** – törzskönyvezve psoriasisban
- Teljesen humán IL-17 receptor elleni antitest **brodalumab** - EMA-ban még nem rendelkezik törzskönyvvel, Japánban USA-ban psoriasisban használják. RA-ban gátolja a Th17 differenciációt
- IL17A és IL-17F blokkoló
- Humanizált antitest **bimekizumab** - psoriasis

JAK-kinázok és gátlóik

- Jelátviteli folyamatokban játszik szerepet
- Receptorok további foszforilációját végzi amennyiben citokin kötődik hozzá
- Citokin kötődése a receptorhoz aktiválja a receptorhoz asszociált Janus-kinázokat, STAT transzkripcióhoz fog vezetni
- JAK-kináz: JAK-1, JAK-2, JAK-3, TYK-2 (tirozin-kináz 2)

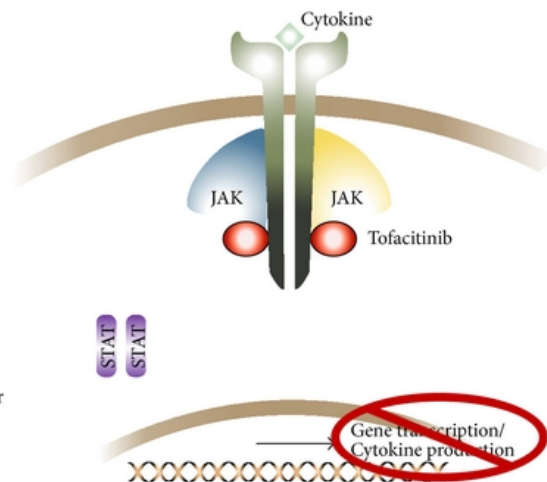
JAK-gátlók leggyakoribb mellékhatásai

- Infekciók
- Serum kreatinin szint növekedés
- Neutropenia
- Összcholeszterin szint növekedés
- Anaemia – főleg JAK2 gátlás miatt
- thrombocytopenia

Tofacitinib (Xeljanz)

- Potens, szelektív JAK-gátló – JAK-1 és JAK-3 gátló
- Orális készítmény – 5 mg napi 2x
- Gyors CRP szint csökkenés

Tofacitinib is a JAK inhibitor



Hatásai:

dózisfüggően IL-17 gátlás,

IFN γ gátlás,

IL-6 termelés gátlása a synovialis

fibroblastokban,

IL-8 termelést is gátol a monocytákban,

csökkenti a porckárosodást

Csontvelő oedema csökkentés

Tofacitinib ellenjavallatai, mellékhatásai

- Aktív tbc esetén nem adható
- Opportunista fertőzések
- Súlyos májkárosodás
- Terhesség, szoptatás

- Mellékhatás: infekciók megjelenése – herpes zooster, pneumonia
- Anaemia, neutropenia

Baricitinib

- Oral, reversible inhibitor of JAK-1 and JAK-2

- Inhibition of proinflammatory cytokines

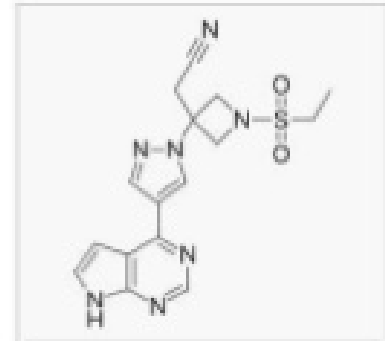
IL6 - JAK1/JAK2 or JAK1/TYK2

IL-23 - JAK2/TYK2

IL12 - JAK2/TYK2

INF γ - JAK1/JAK2

INF α/β - JAK1/TYK2



According to Wikipedia

- In vitro selectivity for JAK1/JAK2 (IC₅₀)

JAK1/JAK2 ca. 2-5nM

TYK2 ca. 53nM

JAK3 ca. 560nM

- Development for RA and other autoimmune diseases

Baricitinib

- Orális készítmény – 4 mg dózisban biztonságosabb mint 8 mg felett
- Fázis III vizsgálatok - Japán:
 - RA-BEAM: MTX intolerancia után baricitinib
 - RA-BEGIN: MTX+ 4 mg baricitinib
 - RA-BUILD: baricitinib v placebo
 - RA-BEACON: TNF gátló intolerancia után kaptak baricitinibet

Tanaka Y et al.: **Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: Subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. Mod Rheumatol 2017 Nov**

Eredmények

- Hatékonyság és biztonsági profil hasonló volt minden vizsgálatban
- Leggyakoribb fertőzés: herpes zooster volt
- Major cardiovascularis esemény nem volt
- Placebohoz képest enyhe neutrophil szám csökkenés, enyhe májfunkció emelkedés volt látható

Filgotinib

- Fázis II vizsgálat
- Szelektív JAK-1 gátló
- Orális készítmény (70-300 mg)
- Kedvezőbb mellékhatás profil a szelektivitása miatt – nem volt infekció, kevésbé okozott neutropeniát
- Jó hatékonyság rövid idő alatt is (4 hét)

Másodvonalbeli biológiai terápia - mit válasszunk

- Elsőként választott biológiai terápia esetén ha inadekvát a terápiás válasz – leggyakrabban TNF- α gátlóknál fordul elő – 30-40 %-ban primer hatástalanság, secunder hatástalanság vagy intolerancia miatt kell leállítani
- Ezután vagy egyéb TNF- α gátlóra történik váltás, vagy más támadáspont elleni terápia

Másodvonalbeli TNF- α gátló hatékonysága

- **OPPOSITE vizsgálat** – IFX hatékonyabb mint ETN 28 ETN-re nem reagáló betegnél
- **GO-AFTER** – GOL hatékonyság és biztonságosság olyan RA-s betegen akik ADA, ETN vagy IFX kezelésre nem megfelelően reagáltak - 24 hét után significánsan jobb ACR 20, 50, 70 válasz esetén is, 5 éves utánkövetés alatt
- **REALISTIC study** – CZP mellett nagyobb eséllyel volt alacsony betegségaktivitás a 12. hétre mint a placebo mellett előzetes TNF- α hatástalanság után
- **EXXELERATE study** – head-to-head vizsgálat, CZP és ADA, jó hatékonyság ha terápia váltás történt a nem megfelelő terapiás válasz során

Másodvonalbeli biológiai terápia - mit válasszunk

- TNF- α gátló hatástalanság esetén – ETN
- ETN hatástalanság esetén más hatástani csoport
- 2 vagy több TNF- α gátló hatástalanság esetén RTX, TCZ
- RTX hatástalanság esetén inkább TCZ mint ABA

Biológiai terápiák ellenjavallatai

- Akut vagy krónikus infekció
- Demyelinisatiós betegség
- SLE
- Tisztázatlan hematológiai vagy lymphoproliferatív betegség
- NYHA szerinti III-IV. stádiumú szívelégtelenség
- Aktív/latens tuberculosis
- Malignus megbetegedés 5-10 éven belül
- Terhesség/szoptatás

Hepatitis B vagy C infekció és TNF- α gátló kezelés

- ADA, IFX, ETN kezelés 11 betegnél – 3 HBV infekció, 8 HCV infekció
- Lamivudine profilaxis 6 hónappal a TNF- α gátló előtt 1 beteg esetében
- Májfunkció emelkedés 1 HBV és 1 HCV fertőzöttnél volt – mely átmeneti volt és a 60. hónapra mindkét esetben rendeződött
- Szignifikáns vírus szint emelkedés csak 1 esetben fordult elő – ETN váltás IFX , 4x vírus szint növekedés. 1 esetben pedig csökkenés volt látható

Hepatitis B vagy C infekció és TNF- α gátló kezelés

- HBV és HCV fertőzés esetén TNF- α szint növekedett
- De TNF α szerepe a hepatitis progressziójában még nem tisztázott
- TNF α fokozza a hepatocyták apoptosist, végül máj fibrosishoz fog vezetni
- Ezek alapján a TNF- α gátló kezelés előnyös is lehet
- DE IFX kezelés során leírtak fulmináns hepatitis megjelenést
- TNF- α gátló kezelés szoros megfigyelés mellett biztonságosan alkalmazható

Hepatitis B vírus reaktiváció RA-ban

- 2334 RA-s – 123 HBsAg pozitív, anti HBV profilaxist nem kaptak, 36 beteg kapott biológiai terápiát (26 TNF- α gátló, 6 RTX, 2 ABA, 2 TCZ)
- Glucocorticoid terápia is növeli a HBV virális replikációt
- Antivirális terápia indokolt-e ? – főleg ha szteroidot is kap a biológiai terápia mellé

Hepatitis B vírus reaktiváció RA-ban

- 36 esetből 12-nél történt vírus reaktiváció – 8 TNF- α , 3 RTX, 1 ABA
- Ha szteroidot is kaptak az növelte a rizikót
- 30 beteg kapott antivirális terápiát – entecavir, lamivudine, telbivudine, adefovir
- 13 betegnek volt súlyos a hepatitisze
- 3 beteg halt meg májelégtelenség miatt

Hepatitis B vagy C infekció és RA

- 32 beteg – ETN vagy ADA terápia
- 25 HBV hordozó, 24 Hepatitis B-core antitest pozitív és HBsAg pozitív, 1 beteg csak hep. B core antitest pozitív, 6 anti-HCV pozitív
- 3 beteg kapott profilaktikusan lamivudin kezelést (100 mg/nap) – 1 hónappal a TNF- α gátló előtt indult
- HBV DNS vagy HCV RNS szint a mérhető szint alatt maradt
- 7 betegnek emelkedett a májfunkciója (4 ETN, 3 ADA) – alkohol fogyasztás is felmerült, ETN leállítás 1 esetben
- Biztonságos a terápia a megfelelő monitorozás mellett

Malignus betegségek és RA – biológiai terápia

- Svéd regiszter adatai: 2006-2015 között – 1798 TCZ, 2021 ABA, 3586 RTX, 15129 TNF- α gátló
- TCZ esetén 50 malignoma jelent meg
- 61 ABA esetén, 141 RTX, 647 TNF- α gátlónál

- malignus betegségek előfordulása szignifikánsan nem fokozódott a TNF- α gátló kezelés, rituximab, tocilizumab terápia mellett a hagyományos DMARD terápiaéhoz képest, KIVÉVE abatacept mellett a squamosus sejtes bőr tumor megjelenése

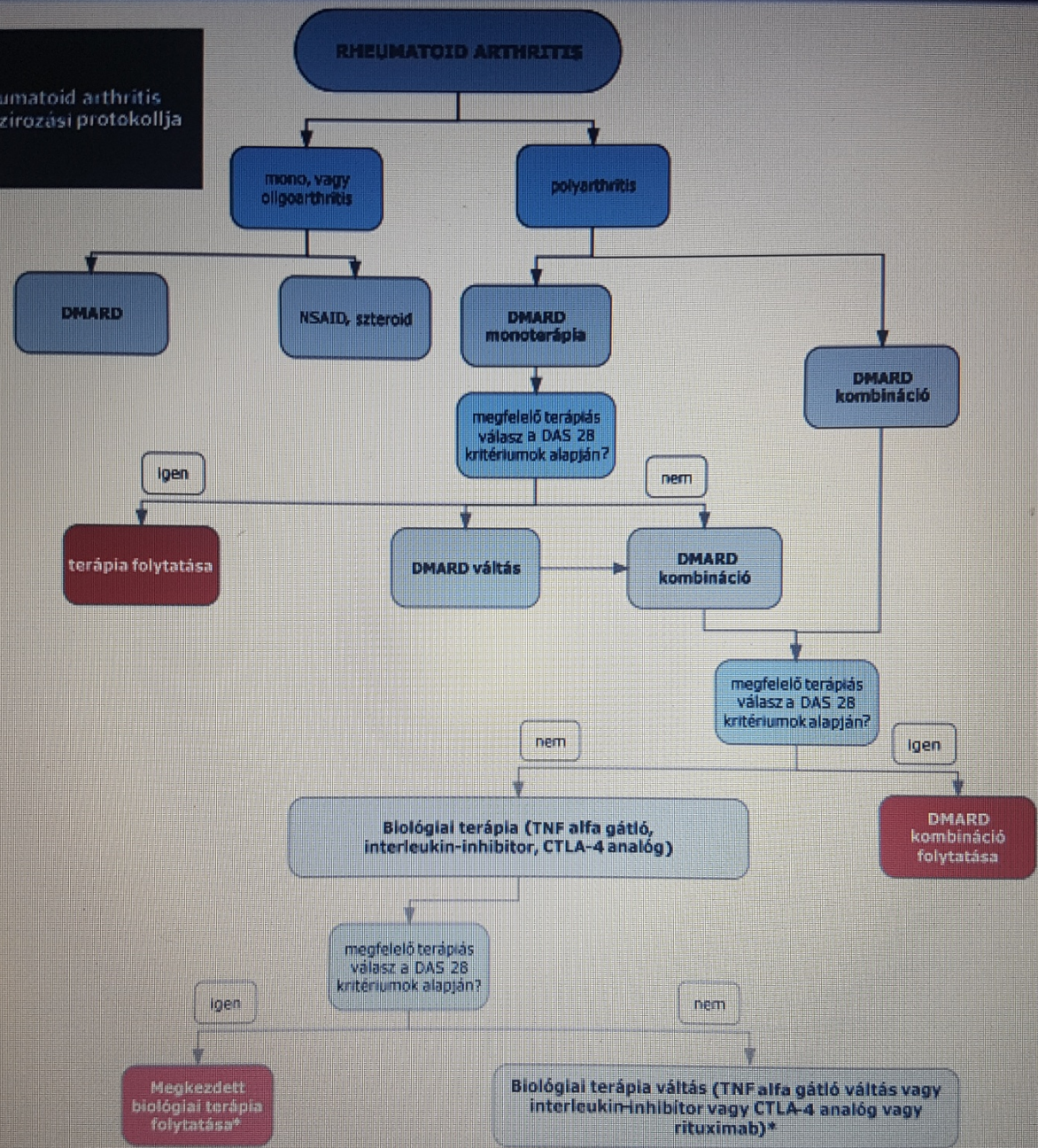
Malignus betegségek és RA – biológiai terápia

- Brit regiszter: 18000 RA-s beteg – 425 malignoma
- Sem a TNF-a gátló sem a rituximab kezelés nem növelte a malignomák előfordulási esélyét

RA terápia malignoma esetén

- Specifikus ajánlások nincsenek
- Minden betegnél egyéni mérlegelés szükséges
- Kemoterápia esetén az egyéb immunszuppresszív terápia növelheti a toxikus mellékhatásokat – főleg cytopenia kialakulását
- Biológiai terápiát aktív malignoma esetén le kell állítani
- DE a kezelés során a betegség stádiumát, prognózisát és a tumor kezelését is figyelembe kell venni

Rheumatoid arthritis finanszírozási protokollja



* Folyamatos, egy éven túli kezelés alatt álló betegek esetén a betegség súlyosságát legkésőbb 12 havonta újra szükséges értékelni, tartós (legalább 6 hónapja tartó) stabil remisszió esetén a dózis csökkentése lehetséges, a kezelés felfüggeszthető.

Összegzés

- Kezelésnél fontos , hogy minél előbb remisszióba kerüljön a további strukturális károsodások megelőzése céljából
- Egyre több terápiás támadáspont
- Megfelelő gondozás, monitorozás mellett biztonságosan alkalmazható készítmények

Köszönöm a figyelmet

