

Új utak a rheumatoid arthritis kezelésében

EULAR. Berlin, 2004. június. AVENTIS szimpózium

Az Aventis szimpóziumot *prof. Jochim Kalden* (Erlangen) és *prof. David Scott* (London) vezette. Bevezetőjükben összefoglalták a rheumatoid arthritis (RA) klinikai képét Hangsúlyozták, hogy a betegség súlyosan károsítja az életminőséget, és jelentős anyagi terhet jelent. A DMARD-ok (disease-modifying anti-rheumatic agents, vagyis a betegség lefolyását módosító gyógyszerek) a rheumatoid arthritis kezelésében alkalmazott olyan első vonalbeli szerek, melyek a tünetek enyhítésére és a strukturális károsodás progressziójának lassítására szolgálnak. Korai alkalmazásuk fontosságát az ízületi deformitás és a rokkantság megelőzése érdekében bizonyítékok támasztják alá.

Mivel a RA minden betegnél eltérő módon jelentkezik, lényeges, hogy a terápiás megközelítés rugalmas legyen. A szimpózium foglalkozik a DMARD-ok hatásmechanizmusával és azzal hogyan nyújt segítséget a molekuláris biológia a klinikusnak a terápia egyénhez való igazításában. Kiemelték a leflunomid szerepét, amely egyetlen olyan DMARD, melyet speciálisan a RA kezelésére fejlesztettek ki.

A DMARD-ok hatásmechanizmusa – áttekintés (Prof. Maurizio Cutolo, Genova)

A rheumatoid arthritisre jellemző a multifaktoriális eredet és az összetett patofiziológia, mely immuneredetű, gyulladásos és proliferatív-destruktív folyamatokat is magába foglal. RA-ban a DMARD-ok, mint az ízületi károsodás progresszióját és a társuló fogyatékoságok kialakulását lassítani képes gyógyszerek ismertek. A DMARD-ok nyilvánvaló farmakológiai hatásuk alapján csoportosíthatók. A DMARD-ok több patofiziológiai folyamattal is interferálnak RA-ban. Ezért is van, hogy a DMARD-okra épülő terápia kombináció alkalmazása esetén hatásosabb, mint a monoterápia. A leggyakrabban használt DMARD-ok közé tartoznak a malária elleni szerek, a sulfasalazin és az aranyók, melyek több ponton hatva fejtik ki hatásukat, azaz kevésbé specifikusak. Ezzel ellentétben a Cyclosporin. A jóval specifikusabbnak tűnik a T-sejt proliferáció gátlásában, míg az alacsony dóziszú kortikoszteroidok fő hatásukat a makrofág funkció, az antigén prezentáció, a II-es osztályú molekula expresszió gátlása és az adhéziós molekulák szintézisének csökkentése révén fejtik ki.

Az antiproliferatív hatású DMARD-ok, vagyis a methotrexat (MTX) és újabban a leflunomid (LEF) hatékony immunszuppresszív és gyulladásgátló hatásuk alapján az alapterápia igazi pillérei. Látványos és direkt gyulladásgátló hatás érvényesül az „antiproliferatív”

DMARD, a LEF révén, a monocyták és a lymphocyták bevonásával. A leflunomid az első, kifejezetten az RA kezelésére kifejlesztett DMARD, mely specifikus és direkt mechanizmus révén fejt ki hatását jóval gyorsabban, mint a MTX. Hatásmechanizmusuk alapján jelenleg az „antiproliferatív” DMARD-ok az elsőként és legtovább alkalmazandó szerek a korai RA agresszív kombinációs kezelésében. A klinikai tapasztalat alapján az RA-betegek, akiknek véleménye nagyon fontos, ezzel szintén egyet értenek.

A rheumatoid arthritis kezelése DMARD kombinációkkal (Prof. Bernard Combe, Montpellier)

Évek óta elterjedten alkalmazzák a DMARD kombinációkat. Az Egyesült Államokban a RA betegek kb. 24%-a részesült kombinációs terápiában. RA-ban végzett klinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a DMARD kombinációk általában biztonságosak, és kedvezően befolyásolják a betegség kimenetelét.

A COBRA nevű vizsgálatban azt találták, hogy lépőcsőzetes kombinációs terápia (methotrexat-MTX, sulfasalazin-SSZ, prednisolon) esetén a klinikai javulás szignifikánsan jobb, mint SSZ monoterápia esetén. Ezen túl, 5 éves követés után a radiológiai progresszió a kombinációs kezelésben részesülő csoportnál szignifikánsan lassabb volt.

A FIN-RACo vizsgálatban a DMARD kombinációs terápia (MTX, SSZ, hidroxichloroquin-HCQ, prednisolon) és a monoterápia hatékonyságát és biztonságosságát hasonlították össze. A kombinációs terápia több esetben váltott ki remissziót, több beteg klinikai állapotára volt jó hatással, és mérsékelt radiológiai progresszióval járt, mint a monoterápia.

Az infliximab (INF) volt az első TNF-antagonista, melyet az RA kezelésében bevezettek. A MTX INF-fel kombinálva tartós hatékonyságot mutatott, szemben az INF monoterápiával. A TEMPO vizsgálatban az ismert RA betegek MTX-ot vagy etanerceptet vagy a kettő kombinációját kapták. A kombináció mindkét monoterápiához képest jobb eredménnyel járt. A MTX adalimumabbal (ADA) kombinálva nagyobb klinikai hatékonyságot mutatott, mint az ADA egyedüli alkalmazása, továbbá a MTX anakinrával vagy más, szerrel kombinálva szintén felülmúlta mindegyik monoterápia hatékonyságát. Ezért a MTX-ot tartják a kombinációs terápia fő elemének, mely hagyományos DMARD-okkal vagy biológiai anyagokkal együtt alkalmazandó.

Az ADA vizsgálatban a leflunomid (LEF) TNF-antagonistával együtt hasonló hatékonyságot és biztonságos-

ságot mutatott, mint az ADA+MTX kombináció. Egy nemrégiben lezajlott, 262 betegen végzett retrospektív vizsgálatban az INF és egy DMARD (de nem MTX) kombinációjának hatékonyságát és biztonságosságát igazolták. Leflunomidot 178 RA beteg szedett, kielégítő hatékonyságot és biztonságosságot mutatott, mely az esetek 78,3%-ában jó vagy nagyon jó minősítésű volt.

A leflunomidot más kombinációkban is alkalmazták. A Relief vizsgálat alapján a LEF+SSZ kombináció hatékonyabbnak bizonyult, mint az SSZ monoterápia, és egy kontrollált, randomizált vizsgálat kimutatta, hogy a LEF és a MTX kombinációja, szignifikáns hatékonyságú MTX-ra nem reagáló betegek esetében. Ezen adatok alapján a LEF, mint alternatíva ajánlható a kombinációs terápiában.

A kombinációs terápia gyakorlata ma már elfogadott. A következő évek során a különböző kombinációs stratégiák szerepe az RA menedzselésében, beleértve a korai RA kezelését, várhatóan növekedni fog.

Klinikai kísérletek a leflunomid kombinációban való alkalmazásával (Prof. José-María Álvaro-García, Madrid)

Az RA patogenezise összetett, ezért hogy különböző hatásmechanizmusú szerek kombinációja a betegség kezelésében hatásosabb lehet, mint a monoterápia. A leflunomid (LEF) és a methotrexat (MTX) a két leghatékonyabb szer, melyeket az RA monoterápiájában alkalmaznak.

A LEF és a MTX kombináció terápiás hatékonyságát két módon vizsgálták meg: LEF-et kaptak a MTX kezelésre nem reagáló betegek, illetve MTX-et kaptak a LEF kezelésre érzéketlen betegek. Az egy éven át folytatott, nyílt, kísérleti jellegű vizsgálat során a MTX kezelésre nem reagáló betegek a MTX mellé LEF-et kaptak. Farmakokinetikai interakció vagy váratlan mellékhatás nem lépett fel. A LEF és MTX kombinációs kezelésben részesülő betegeknél szignifikánsan jobb eredményt tapasztaltak, mint a placebo és MTX kezelésben részesülőknél. A vizsgálat 24 hetes meghosszabbítása során az addig placebozt szedő betegek LEF-et és MTX-et kaptak, és a betegeknél ugyanolyan, jó terápiás válasz jött létre.

Egy további vizsgálatban a LEF-re nem reagáló betegeknek adott MTX terápia következményeit mérték fel. 4 hónapos LEF monoterápia után, a nem megfelelő terápiás választ mutató betegek kiegészítő MTX kezelésben (8,9 mg/hét átlagos dózis) részesültek. A kombinációs terápiában részesülők 71%-ánál figyeltek meg kedvező vá-

laszt 24 hét kezelés után, szemben a MTX kezelés előtti 31%-kal.

Ezek a vizsgálatok bizonyítékkal szolgálnak a LEF és a MTX együttes alkalmazásának előnyeire RA betegek esetében.

Egyénre szabott terápia a molekuláris biológia korában (Prof. Gerd R. Burmester, Berlin)

A közelmúlt a rheumatoid arthritis terápiájában forradalmi változásokat hozott. Bevezetésre kerültek az új DMARD-ok, mint például a leflunomid. A biológiai anyagok, elsősorban a citokin antagonisták, a terápia fontos részei, főként előrehaladott és refrakter esetekben, továbbá a kombinációs kezeléseket egyre szélesebb körben alkalmazzák. Ugyanakkor az orvos választását, a terápiát illetően, gyakran befolyásolja a személyes preferencia, a szerek megfigyelt hatékonysága és – fokozatosan – a tudományos társaságok irányelvei.

Jelentős előrelépés figyelhető meg a diagnosztika területén, valamint a betegek karakterizálásában is. Ide sorolható új tesztek bevezetése, mint például az anti-CCP (citullinnal konjugált peptidok ellen irányuló) antitest, illetve a betegek különböző paraméterek (például a betegség kezdete, aktivitása, rheumatoid faktor pozitivitás, vagy eróziók jelenléte a képalkotó vizsgálatok során) szerinti csoportosítása. A betegség aktivitásának, a röntgen-progresszió és a funkcionális állapot felmérésének standardizálására tett nemzetközi erőfeszítések segítették a klinikai vizsgálatok lebonyolítását és a napi gyakorlatban az egyes betegek karakterizálását is. Ezekkel a standard eljárásokkal valóban megvalósítható a betegek különböző kezelési módszerek szerinti csoportosítása. E próbálkozásokat nagyban fogja segíteni a járulékos genetikai információ, mint például a „közös építőpók” a HLA molekulákban, a lehetséges új genetikai markerek, melyek a nemzetközi genom kutatások, illetve a rheumatoid arthritisben aktivált sejtípusok gén expresszió analízise során kerülnek kimutatásra. A modern chip-technika segítségével lehetőség nyílik a gyulladáshoz és destruktív folyamatok szabályozott génjeinek gyors analízisére. Így lehetővé válik a gén expresszió elemzése kicsiny szövetmintákból, kimutatva azokat a géneket, melyek ezekben az állapotokban reguláltak. Az egyes gyulladáshoz és destruktív folyamatokhoz kapcsolódó genjeinek profilja alapján a betegség aktivitására utaló jelek megtalálhatók és a terápia monitorizálásában felhasználhatók.

Mindezek segítségével a jövőben valóra válhat az egyénre szabott terápia, mellyel tovább csökkenthető a gyógyszer-toxicitás.