

Tematikus összeállítás

Biológiai Terápia a Hazai Klinikai Gyakorlatban

Biological Therapy in the Hungarian Clinical Practice

Vendégszerkesztő: Poór Gyula

A Biológiai Terápia Fogalma és Alkalmazásának Általános Szempontjai

Concept of Biological Therapy and General Aspects of Its Use

Poór Gyula

az MTA levelező tagja, egyetemi tanár, főigazgató
Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest, Semmelweis Egyetem, Budapest
poor.gyula@orfi.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A tematikus blokk vendégszerkesztője bevezető dolgozatában a biológiai terápia fogalmát és alkalmazásának általános szempontjait tárgyalja. Részletezi a gyulladós és daganatos betegségek kezelésében áttörést hozó gyógyszerek hatásmechanizmusát és nomenklatúráját. Kitér a kezelés javallataira, ellenjavallataira, a beteggel történő közös terápiás döntéshozatal, a kötelező szűrések, monitorozás és a kitűzött célérték elérésére törekvő kezelés fontosságára. A biológiai ellátás az összes hazai szakterületen szakorvosi centrumhálózathoz kötötten zajlik, ahol a betegek 100%-os finanszírozással jutnak hozzá a készítmények széles köréhez.

ABSTRACT

In the introductory paper the guest editor of the thematic block outlines the concept of biological therapy and the general aspects of its usage. The mode of action and the nomenclature of the biologicals bringing breakthrough in the treatment of inflammatory and malignant diseases will be detailed. Indications, contraindications, shared therapeutic decisions between doctors and patients, obligatory pre-screenings, monitoring and the importance of the 'treat to target' strategy will be discussed. Patient care with biologics is covered by the specialist centres in all disciplines in Hungary, where broad spectrum of drugs are available at 100% reimbursement for the patients.

Kulcsszavak: biológiai terápia, javallatok, ellenjavallatok, terápiás célértékek, szakorvosi centrumhálózat

Keywords: biological therapy, indications, contraindications, treat to target, centre-based specialist network

A biológiai gyógyszerekkel történő kezelés az utóbbi évtizedben valódi áttörést hozott a medicinában. Ezen készítményeket az orvostudomány számos területén alkalmazzák sikerrel, elsősorban a gyulladással és daganatos betegségek leküzdésében. Így meghatározóvá vált a reumatológiában (például ízületi gyulladások), a gasztroenterológiában (pl. gyulladással járó bélbetegségek), a bőrgyógyászatban (pl. plakkos pszoriázis), a tüdőgyógyászatban (pl. asthma bronchiale), az ideggyógyászatban (pl. szklerózis multiplex) és a különböző onkológiai betegségekben (szolid és vérképzőrendszeri daganatok).

Fogalmilag a biológiai terápia élő szervezetekből származó anyagokkal történő gyógykezelést jelent. Ezen többnyire fehérjetermészetű nagymolekulák természetes módon jelen lehetnek a szervezetben, vagy azokat modern biotechnológiai módszerek segítségével laboratóriumi körülmények között állítjuk elő. A biológiai kezelés különböző immunológiai hatások révén célzottan gyengíti vagy stimulálja az immunrendszert, és ezáltal segít leküzdni az autoimmun hátterű, valamint a daganatos és infektív kórfolyamatokat. A fertőző betegségek és daganatok elleni vakcinák a szervezet természetes és adaptív immunvédekezésének fokozása révén fejtik ki hatásukat. A biológiai terápiát immunterápiának vagy biológiai választ módosító gyógyszerelésnek (biological response modifying drugs, BRMD) is nevezzük, és az élesen elválík a különböző szintetikus molekulák használatát jelentő kémiai gyógyszeres kezeléstől (Gyires et al., 2017).

Az előállított biológiai készítmények hatása az aktív immunsejtek (vagyis a fehérvérsejtek alcsoportjait képező T- és B-limfociták és makrofágok), illetve az általuk termelt különböző gyulladással és daganatos sejtermékek (például: citokinek, integrinek, immunglobulin E stb.) gátlásán keresztül történik. A citokinek közül kiemelkedő jelentőségűek a betegségek patomechanizmusában kulcsszerepet játszó tumornekrózisfaktor (TNF)-alfa és az interleukin (IL) család különböző molekulái.

Az adott célpont támadására kifejlesztett eredeti (biooriginális) készítmények mellett a licencidő lejártá után rutinszerűen megjelennek a biológiailag hasonló (bioszimiler) molekulák, melyek a hatóanyag, hatásosság és biztonságosság tekintetében nagyon hasonlóak az originátor molekulához. Fehérjemolekulák lévén a hatóanyag aminosav szekvenciája az eredetivel szükségszerűen azonos, de ezek bonyolult szerkezete és a gyártási módszerek (például poszttranszlációs modifikáció, 3D-struktúra stb.) kisebb mértékben eltérhetnek az eredeti molekulától,

szemben a kémiaiailag azonos generikus készítményekkel (European Medicines Agency, 2017). A biohasonlók jelentőségét kizárólag kedvezőbb árúban lehet megjelölni. A biológiai szerek nomenklatúrájának logikája, hogy a terápiában meghatározó monoklonális antitestek (monoclonal antibody) „-mAb”, míg a fúziós proteinek „-cept” végződést kapnak (például etanercept). A monoklonális antitesteken belül az állati és humán struktúrát vegyesen tartalmazó kimérákat „-ximab” (például infliximab), a humanizált molekulákat „-zumab” (például tocilizumab), míg a teljesen humán készítményeket „-mumab” (például adalimumab), alternatívaként „-numab” vagy „-umab” végződéssel látják el. Fontos megjegyezni, hogy nagy molekulájú fehérjekészítményekről van szó, bevitelük nem szájon át, hanem szubkután injekció vagy infúzió formájában történik.

A biológiai kezelésben lévő potenciál maximális kiaknázásához fontos figyelembe vennünk a *terápiás gyakorlat általános szempontjait*. Ezek a helyes indikáció felállítása, a kontraindikációk mérlegelése, a beteg beleegyezése, a kötelező előszűrés elvégzése, a beteggondozás keretében a kezelés rendszeres monitorozása, valamint terápiás célértékek kitűzése és az azok elérésére való folyamatos törekvés (Strohal et al., 2015). A terápia megkezdésének alapja minden esetben a biztos diagnózis felállítása, mely nemzetközileg elfogadott diagnosztikai kritériumok alapján történik. Alapelve, hogy a legmodernebb metodikákkal történő kivizsgálást követően minden szakterületen kémiai betegségmódosító szerek adását kezdjük, és a jóval költségesebb biológiai készítmények használatára csak ezek eredménytelensége esetén, súlyosabb esetben kerül sor. A biológiai terápia során potenciálisan kialakuló mellékhatások között egyértelműen az infekciók és ezen belül a tuberkulózis a legfontosabbak, ezért ezek szigorú ellenjavallatot képeznek. Enyhébb általános mellékhatások és allergiás reakciók is létrejöhetnek, a gyógyszer ellen a fehérje immunogén hatása miatt ellenanyagok képződhetnek, ami másodlagos hatástalansághoz vezethet. A kezelés indításakor egyéb kontraindikációkat (például III–IV. stádiumú szívelégtelenség) is figyelembe kell venni. Fontos előfeltétel, hogy a beteg teljes körű tájékoztatást kapjon a terápia hatékonyságáról, az esetleges mellékhatásokról, a bevitel módjáról, és azt követően írásbeli beleegyezését (informed consent) adja a terápiához. Optimális esetben az orvos és a beteg közös döntést (shared decision) hoz a kezelést illetően. A kötelező előszűrés az általános és célzott laboratóriumi vizsgálatok mellett a tuberkulózis, a vírus hepatitiszek és bármely más infekció kizárására is ki kell hogy terjedjen. A rendszeres monitorozás feladata a mellékhatások mielőbbi kiszűrése, illetve a hatékonyság mérése, szükség esetén a terápia módosítása. A terápia eredményességének objektív lemérése céljából minden szakterületen különböző mérőszámokat vezettek be, melyek kitűzött célértékként szolgálnak. A célértékig történő kezelés (treat to target, T2T) a klinikusok számára általánosan követendő gyakorlattá vált. Gyulladásos betegségek esetén a legfontosabb a gyulladás aktivitásának jelentős csökkenése,

illetve teljes klinikai megszűnése, vagyis a remisszió elérése (Abreu et al., 2017; Smolen et al., 2010).

A komoly személyi, tárgyi és intézményi háttérrel megkövetelő, jelentős költségigényű biológiai terápiás ellátás Magyarországon az adott szakterületeken felállított *szakorvosi centrumhálózathoz* kötött. A betegek részére közfinanszírozott, térítésmentes ellátás szakmai minősége és költséghatékonysága így biztosítható a legjobban. Általánosságban leszögezhető, hogy a rendszer révén minden rászoruló beteg folyamatosan hozzájut a számára leginkább szükséges biológiai készítményhez (Poór, 2017).

Tematikus blokkunkban betekintést adunk az olvasónak a biológiai terápia különböző szakterületeken történő hazai alkalmazásáról, és bemutatjuk a kérdés egészséggazdasági vonatkozásait. Reméljük, hogy összeállításunkkal a hazai tudományos közösség nem orvos tagjainak érdeklődését is fel tudjuk kelteni.

IRODALOM

- Abreu, C. – Samento, A. – Magro F. (2017): Screening, Prophylaxis and Conselling Before the start of Biological Therapies: A Practical Approach Focused on IBD Patients. *Digestive and Liver Disease*, 49, 1289–1297.
- European Medicines Agency (2017): *Biosimilars in the EU. Information Guide for Healthcare Professionals*. European Commission, https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
- Gyires K. – Fürst Zs. – Ferdinandy P. (2017): *Farmakológia és klinikai farmakológia*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.
- Poór Gy. (2017): *Biológiai terápia a hazai reumatológiai gyakorlatban*. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt.
- Smolen, J. S. – Aletaha, D. – Bijlsma, J. W. J. et al. (2010): Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Recommendations of an International Task Force. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69, 631–637. <https://ard.bmj.com/content/69/4/631.long>
- Strohalm, R. – Prinz, J. C. – Girolomoni, G. et al. (2015): A Patient-centred Approach to Biological Treatment Decision Making for Psoriasis: An Expert Consensus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29, 23090–23098. DOI: 10.1111/jdv.13248, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.13248>