



IDA-TALLINNA KESKHAIGLA

Reumatoloogiliste haiguste bioloogiline ravi

Karin Laas MD, PhD

Ida-Tallinna Keskhaigla reumatoloog
Eesti Reumatoloogia Seltsi juhataja

Teemad:

- Põletikulised liigeshaigused ja nende ravi
- Süsteemne erütematoosluupus ja vaskuliidid
- Bioloogiline ravi – jälgimine ja ohud
- Bioloogilise Ravi Registri andmed

Põletikulised liigeshaigused

- Reumatoidartriit (RA)
- Spondüloartropaatiad

Anküloseeriv spondüliit (AS)

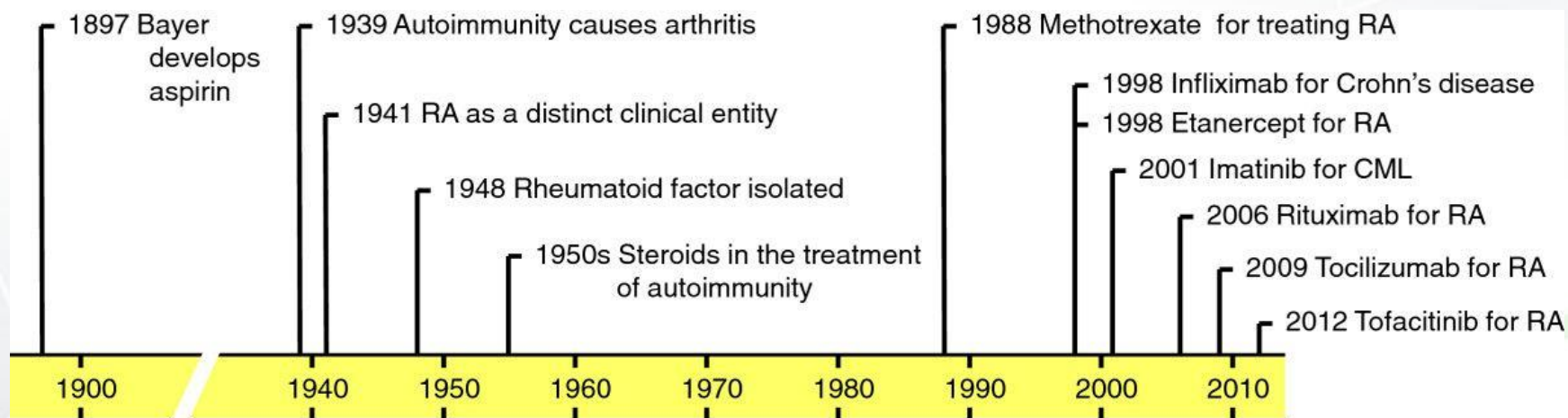
Reaktiivne artriit

Psoriaatiline artriit (PsA)

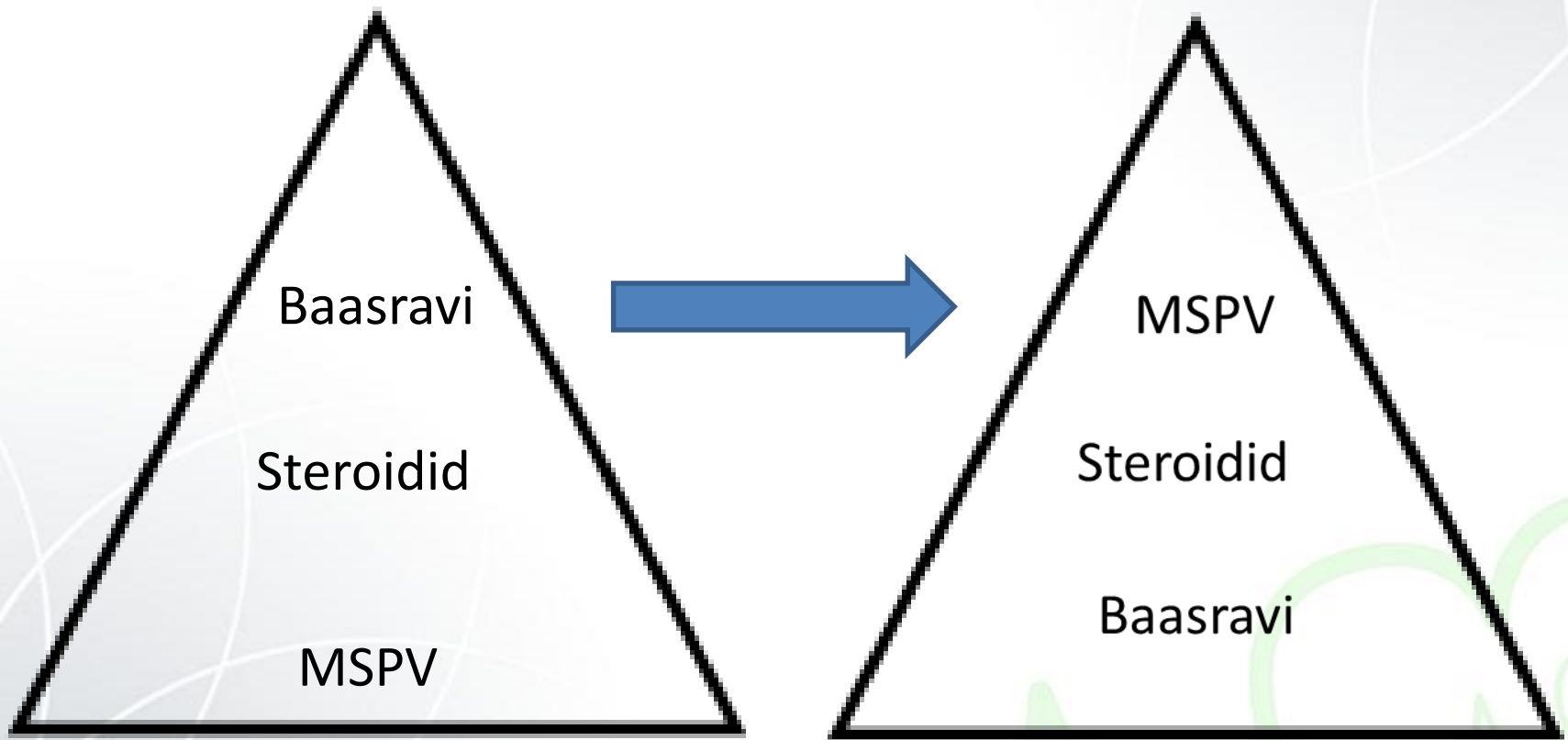
Põletikulise soolehaigusega seotud spondüliit

- Juveniilne idiopaatiline artriit

Reumatoidartriidi ravi 100 aastat



RA ravistrateegia muutus „tight control“ ja „treat to target“



Tsütokiinid ehk virgatsained

- Tsütokiinide esmakirjeldus 1950-datel: endogeenne pürogeen IL-1 (ehk kataboliin 1970-tel), närvi kasvufaktor ja interferoon
- Tuumori nekroosi faktor α (TNF) – esmakordne kirjeldus 1975. aastal. Seerumist isoleeritud faktor, mis põhjustas endotoksiini saanud hiirtel metüükolantreenist tingitud sarkoomi nekroosi
- 1980-el uuringutes selgus, et molekul on identne kahhektiinile (kaalulangus ja palavik loomkatsetes)

TNF-alfal on võtmeroll tsütokiinide kaskaadis

TNF roll RA patogeneesis:

- *In vitro* põhjustab kõhre ja luu kahjustust
- Loomkatsetes põhjustab artriiti
- Leidub RA haigete sünooviumis koos retseptoritega
- Reguleerib IL-1 produktsiooni RA haigelt saadud sünoviaalrakkude kultuuris

Katsed infliksimabiga on näidanud:

- TNF-alfa inhibeerimine omakorda inhibeerib IL-6 ja IL-1
- IL-6 inhibeerimine on tõestatud *in vitro* ja *in vivo*
- IL-1 kohta on *in vivo* vastakaid tulemusi saadud
- Infliksimabi doosi järel on mõõdetud IL-1 retseptori antagonisti kontsentratsiooni vähenemine seerumis

(Maini RN, Feldmann M. How does infliximab work in rheumatoid arthritis? Arthritis Res 2002, 4 (suppl 2):S22-S28)

Bioloogilise ravi konverents 14.02.2019

Bioloogiline ravi reumatoloogias



Bioloogiline ravi

- Bioloogiline originaalravim
- Biosimilar - Nn geneeriline ravim
- Bioloogilised ravimid on saadud keerulise bioloogilise protsessi tulemusel kasutades rekombinantset DNA tehnoloogiat
- Reumatoloogias on kasutusel monoklonaalsed antikehad ja teised rekombinantsed valgud
- Eesmärgiks on blokeerida haiguse mõnda patogeneetilist lüli (tsütokiin) mõjutades seeläbi haiguse kulgu

Bioloogilised ravimid reumatoloogias - 2019

- **TNF-alfa inhibiitorid:**

Infliksimab i.v.

Etanertsept s.c.

Adalimumab s.c.

Golimumab s.c.

(Certolizumab-pegol)

- **B-raku vastane aine:**

Rituksimab i.v.

- **Interleukiin-1 vastane aine:**

Anakinra s.c.

- **Interleukiin-6 vastased ained:**

Totsilizumab i.v. ja s.c.

Sarilumab s.c.

- **T-raku kostimulatsiooni vastane aine:**

Abatatsept i.v. (s.c.)

- **IL-17a vastane aine:**

Sekukinumab s.c.

Iksekizumab s.c.

- **IL-12/23 vastane aine:**

Ustekinumab s.c.

- **Anti BlyS**

Belimumab i.v. ja s.c.

Sihtmärgistatud sünteetilised HMR – alates 2019 aastast

- JAK inhibiitorid

- ☐ **Tofatsitinib**

- ☐ Baritsitinib

- PDE4 inhibiitor

- ☐ Apremilast

EULAR recommendations for the management of RA with synthetic and biologic DMARDs: 2016 update

8. Kui esimene HMR strateegia ei anna soovitud tulemusi, siis halbade prognostiliste faktorite olemasolu korral tuleks lisada bioloogiline ravi või sihtmärgistatud HMR

Halvad prognostilised markerid:

- kõrge põletikuline aktiivsus,
- RF/aCCP pos,
- liigeskahjustus

Eestis bioloogilise ravi alustamise kriteeriumid RA korral:

- Aktiivse, mõõduka kuni raske ja progresseeruva RA korral kui haigus ei ole allunud tavapärasele haiguse kulgu modifitseerivale ravile
- Eestis on RA bioloogilise ravi alustamise kriteeriumiks 4 HMR (sealhulgas glükokortikoid) – ebaefektiivsus või talumatus, ravi kestnud 6 kuud
- Haiguse aktiivsus: DAS28 >4.6 ja/või 6 turses ja 6 valulikku liigest; ESR 30; CRP 25 jne.

Eraldi alustamiskriteeriumid on anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artriidi ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral.

Bioloogiline ravi ja hind

- 221R esimene valik – (2017 oli 710) 429,19 (4 nädala ravi)
- 224R teine valik - 1090,28 (4 nädala ravi)
- 250R ravi JAK inhibiitoriga - 755,80 (4 nädala ravi)
- Enne ravi alustamist koodidega 224R–226R ja 250R tähistatud ravimiteenustega peab olema vastava näidustuse olemasolul koodidega 221R–223R tähistatud ravimiteenuste raames kasutatud **vähemalt kahte** 1. valiku bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

Bioloogiline ravi: SLE ja vaskuliidid

- Süsteemne erütematoosluupus
- ANCA positiivsed vaskuliidid
- Temporaaal- ehk hiidrakuline arteriit

Süsteemne erütematoosluupus

B-raku vastane ravi:

- Rituksimab – kaks kuuri aastas (intravenoosne)
- Belimumab – Blys inhibiitor

Haigekassa võtab koodiga 393R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui ravi on alustatud patsiendil, kellel on:

- 1) süsteemne erütematoosne luupus (SEL) diagnoositud ACR (American College of Rheumatology) kriteeriumide alusel;
- 2) võimalik oht standardravi (tsüklofosfamiid) fertiilsust mõjutavatele tüsistustele;
- 3) kõrge aktiivsusega haigus defineerituna SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000) alusel, kui SLEDAI-2K >6;
- 4) seropositiivne haigus: positiivne anti-dsDNA ja madal komplement.

ANCA-positiivsed vaskuliidid

B-raku vastane ravi rituksimabiga

- Granulomatoosne polüangiit ehk Wegeneri granulomatoos (M31.3)
- Mikroskoopilise polüangiit (M30.8)

Ravi koodiga 440R tähistatud ravimiteenusega alustatakse:

- 1) patsiendil, kellel vaatamata kolm kuud kestnud tavaravile tsüklofosfamiidi ja glükokortikosteroidi kombinatsiooniga püsib haiguse aktiivsus hinnatuna BVAS skaalal väärtuses >0;
- 2) remissioonis patsiendil, kellel tavaravi (asatiopriin/metotreksaat/leflunomiid ja madaldoosis prednisoloon/metüülprednisoloon) foonil tekib oluline ägenemine hinnatuna BVAS skaalal;
- 3) fertiilses eas patsiendil, kellele tavaravi võib põhjustada infertiilsust ja kellel esineb ANCA positiivsus ja eluohtlik generaliseerunud haigus.

Hiidrakuline arteriit ehk temporaalarteriit

Ravi IL-6 inhibiitoriga - tosilisumabiga

- Hiidrakuline arteriit peab olema tõendatud biopsia ja/või piltagnostikaga ning on täidetud üks järgmistest tingimustest:

- 1) patsiendil on ravirefraktaarne hiidrakuline arteriit: vaatamata üks kuu kestnud optimaalsele standardravile glükokortikosteroidide maksimaalsete lubatud annustega ei saavutata remissiooni või on glükokortikosteroidravi suure tüsistuste riski tõttu vastunäidustatud;

- 2) patsiendil on taastekviv hiidrakuline arteriit: kindel ja tõendatud haigustunnuste või isheemiliste komplikatsioonide taastekkimine koos põletikumarkerite tõusuga eelnevalt hästi toiminud glükokortikosteroidravi foonil.

Vastunäidustused bioloogilisele ravile

Absoluutne vastunäidustus:

- Ülitundlikkus toimeaine suhtes
- Aktiivne TB või muud rasked infektsioonid
- Mõõdukas ja raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV)

Suhteline vastunäidustus:

- Anamneesis pahaloomuline kasvaja
- Kesknärvisüsteemi demüeliniseerivad haigused
- B-ja C-hepatiit

Enne bioloogilise ravi algust

TB sõeluuring:

- Anamnees: isiklik ja perekondlik kontakt tbc
- Info TB vaktsineerimise kohta
- Kopsu röntgen või CT
- Testid: nahatuberkuliintest või interferon-gamma release assay (IGRA) ehk Quantiferon test

Hepatiidid: B- ja C-hepatiit

HIV

Latentse TB ravi

- Isoniazid 300 mg die 9 kuu jooksul
- Bioloogilise ravi alustamine mitte enne kui 1 kuu peale isoniazidi alustamist
- Pulmonoloogi/ftisiaatri jälgimisel

Bioloogilise ravi ajal jälgimine:

- 1 x aastas kopsu röntgen
- TB sümptomite osas kõrgendatud tähelepanu
- Quantiferoon test vajadusel

Infektsiooni esinemine RA patsientidel

- RA patsientide infektsiooni risk on tavapopulatsioonist oluliselt kõrgem: RR1.53 (95% CI 1.41–1.65)
- RA patsientidel on oluliselt kõrgem septilise artriidi, osteomüeliidi ja pehmete kudede infektsiooni risk

Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. A population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46(9):2287–93

TB risk

bioloogilise ravi ajal

- RA patsientidel HR 4.2; 95% CI 2.7 to 6.7

Bioloogilise raviga:

- 2002-2006 TB risk HR=7.9 (95% CI 3.3 to 18.9)
- 2007-2011 HR=2.4 (95% CI 0.9 to 6.1)

Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? Ann Rheum Dis 2015;74(6):1212-7.

Eesti Bioloogilise Ravi Register

- Kuulub Eesti Reumatoloogia Seltsile
- Registri tegevust toetavad ravimfirmad
- Register alustas tööd 18.03.2013
- Andmed pärinevad bioloogilist ravi osutavatest keskustest: ITK, TÜK, PERH ja Pärnu haigla
- Register paikneb TÜK serveris
- Andmeid sisestavad sekretärid/õed esimesel visiidil, 3 kuud peale ravi algust ja edasi iga 6 kuu järel
- Registris: RA, AS, PsA, JIA (+lapsed alates 2018)
- ANCA-pos vaskuliidid

Eesti Bioloogilise Ravi Register

Täiskasvanud põletikulise artriidiga patsiente:

- 2013 – 534 patsienti
- 2017 – 912 patsienti
- 2018 – 1070 patsienti

Nendest:

- Reumatoidartriit 469
- Anküloseeriv spondüliit 318
- Psoriaatiline artriit 166
- Juveniilne idiopaatiline artriit 117

Bioloogilise ravi efektiivsus

2017:

RA patsientidel haiguse aktiivsus DAS28:

- Esmased n=65 keskmine 5,1 SD=1,4
- Korduvad n=409 keskmine 2,6 SD= 1,2

AS patsientide haiguse aktiivsus BASDAI:

- Esmased n=64 keskmine 5,9 SD=1.5
- Korduvad n= 448 keskmine 2,7 SD= 1,8

KOKKUVÕTE



- Rohkem kui 1100 inimest saab Eestis liigeshaiguse tõttu bioloogilist ravi
- Bioloogilist ravi kasutatakse reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artriidi ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral
- Varakult alustatud tõhus ravi hoiab inimesed töövõimelisena ja säästab raha

KOKKUVÕTE



- Bioloogilist ravi kasutatakse süsteemse erütematoosluupuse, ANCA-positiivsete vaskuliitide ja temporaalartreriidi korral
- Raskete süsteemsete haiguste ja vaskuliitide korral on bioloogilisel ravi elupäästev ja tervist säästev roll



TÄNAN!

