



BIOLOOGILINE RAVI PÕLETIKULISTE LIIGESHAIGUSTE PUHUL

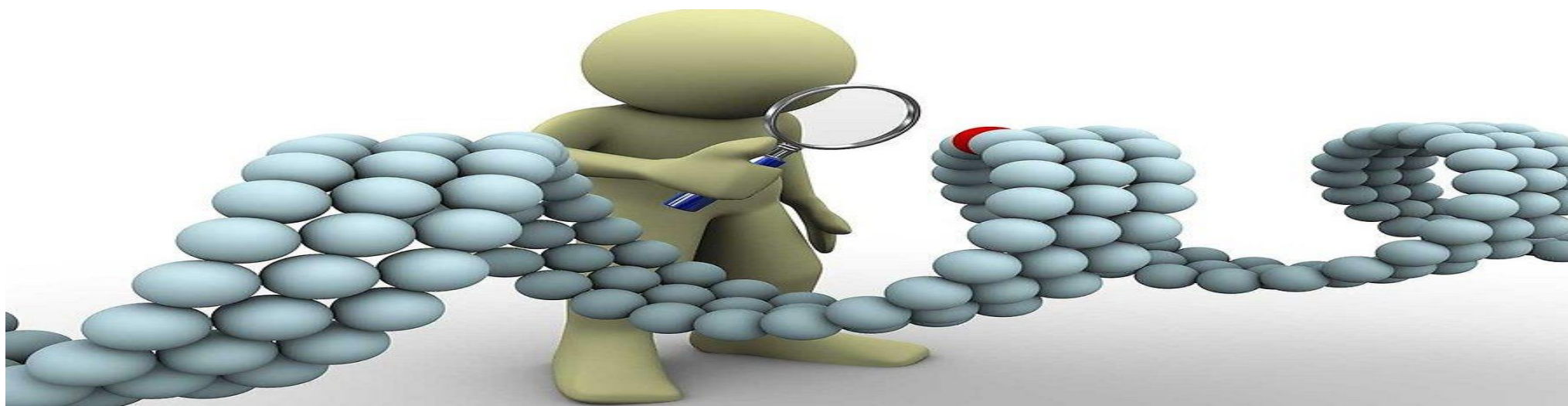
Helina Hütt

SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla



Mida tähendab bioloogiline ravi?

Bioloogilised ravimid on biotehnoloogilisel teel, elusrakkude poolt toodetavad valgumolekulid, mis tavaliselt sisaldavad inimese immuunglobuliini või selle osa, mis inimese organismis sekkuvad keerulisse põletikuprotsessi.



Mida tähendab bioloogiline ravi?

- Toimides kinnituvad sihtmärgile- tsütokiinidele e virgatsainele (reguleerib organismis immuunreaktsioone ja põletiku arengut), mis hõljub vabalt vereplasmas või koevedelikus või on kinnitunud põletikurakkude pinnale. Sihtmärk võib paikneda ka rakkude sisemuses (tsütoplasmas).
- Vastavat sihtmärki tabades tõkestavad ravimid põletikusignaali, mida vastav molekul edastab ja vähendavad sel viisil põletiku teket.

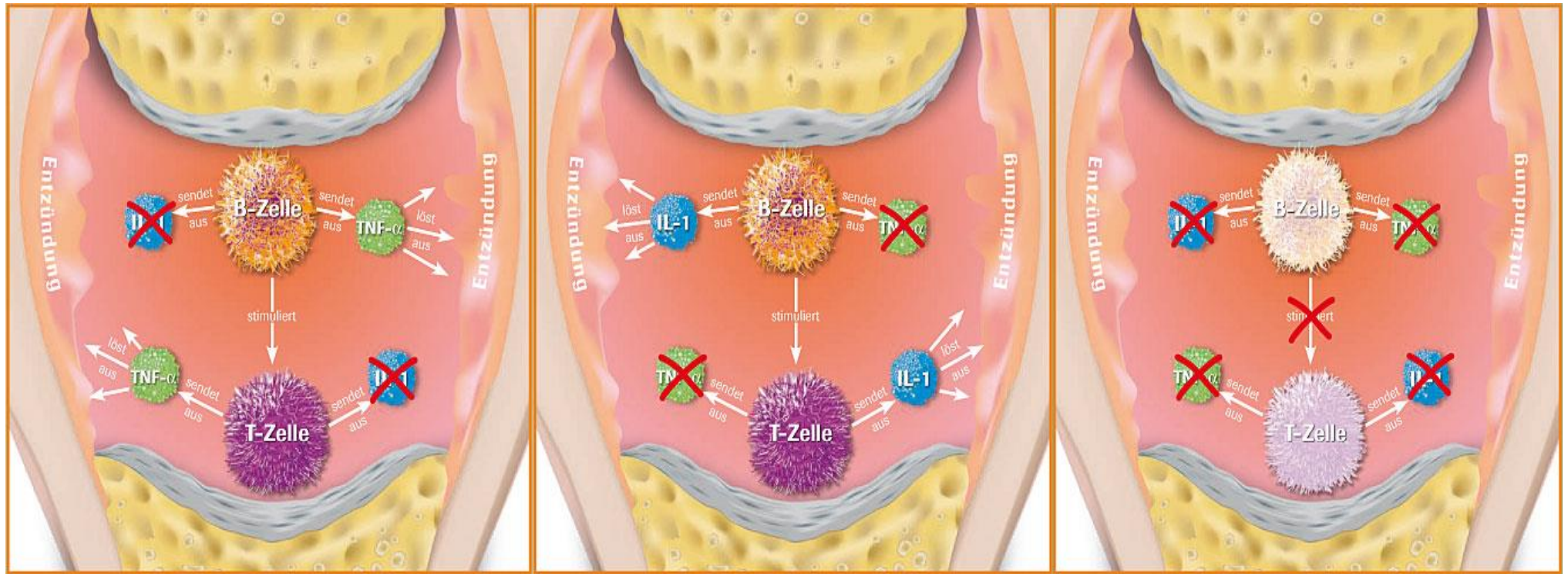


Mida tähendab bioloogiline ravi?

TNF- α

interleukiinid IL-1 ja IL-6

B-rakkude tõkesti



Mida tähendab bioloogiline ravi?

- Esimene kirjeldatud tsütokiin interleukiin-1 1950. a.
- TNF- α esmakordselt 1975. a, mis põhjustas katses hiirtel teatud tüüpi kasvaja nekroosi.
- Hiljem selgus, et TNF-i blokeerides on võimalik liigespõletiku aktiivsust vähendada.
- Esimene BR reumaatiliste haiguste raviks- *infliksimab*- kasutusluba Euroopas 1999. a.
- Ravimkatsetused algasid 1992. a.
- Eestisse jõudis infliksimab 2001. a.
- BR laiemalt kasutusel 2007. a.



Bioloogilise ravi kasutusala

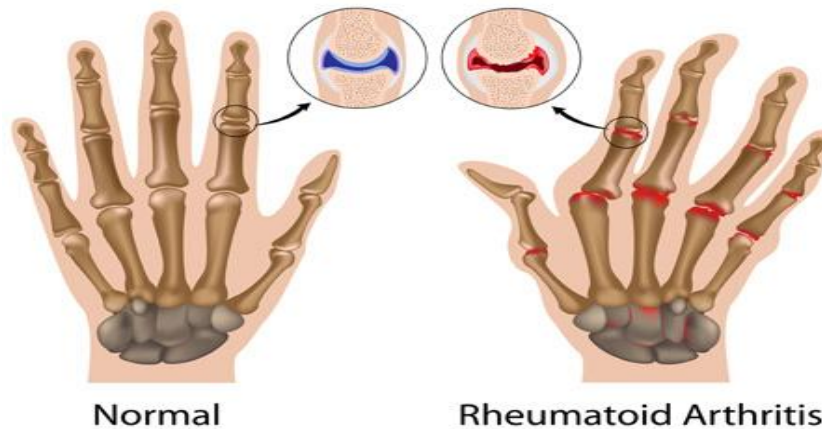
- **Reumatoloogias** erinevad põletikulised liigeshaigused – eesmärk põletikuprotsessi pidurdamine/peatamine.
- **Gastroenteroloogias** allumatu haavandiline koliit, Crohni tõbi.
- **Dermatoloogias** psoriaasi rasked vormid.
- **Onkoloogias** eri tüüpi pahaloomuliste kasvujate ravi – eesmärk kasvujarakkude hävitamine, metastaaside arengu pidurdamine.
- **Transplantoloogias** transplantaadi äratõukereaktsiooni preventatsioon/ravi.
- **Kardioloogias** balloonkateteriseerimise, stentimisejärgselt.



Bioloogiline ravi reumatoloogias

Reumatoidartriit (RA) ehk krooniline liigesepõletik on haigus, mille korral põletik haarab eelistatult labakäte ja labajalgade väikeseid liigeseid. RA võib kahjustada ka teisi liigeseid ning põhjustada põletikku siseorganites. Analüüsides on sageli olemas kas reumatoidfaktor (RF) ja/või tsitrulliinivastased antikehad (aCCP). RA põhjustab liigeste kahjustust ja seeläbi inimese toimetuleku vähenemist ning kiiret töövõime kaotust.

Rheumatoid - Hand

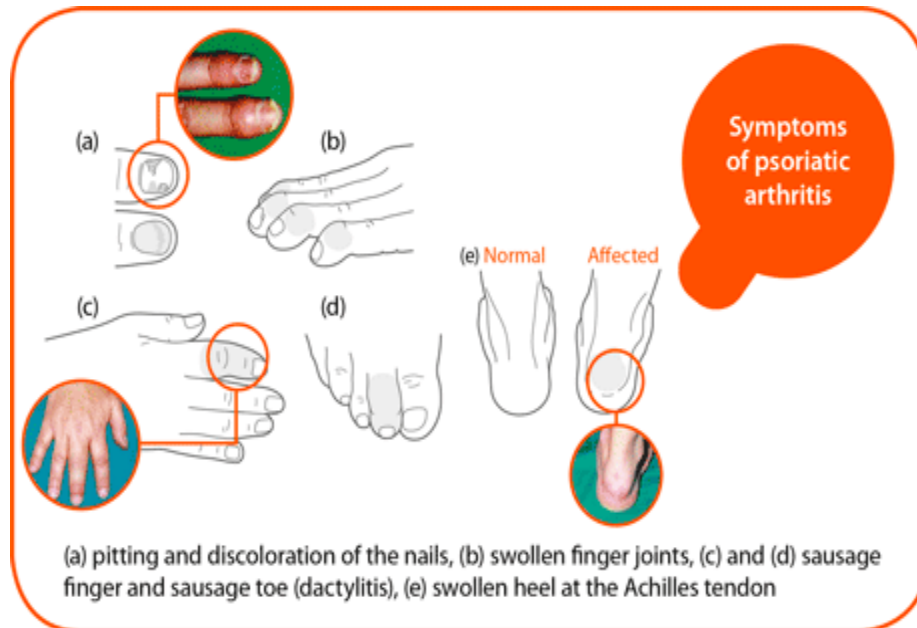


Stages of RA



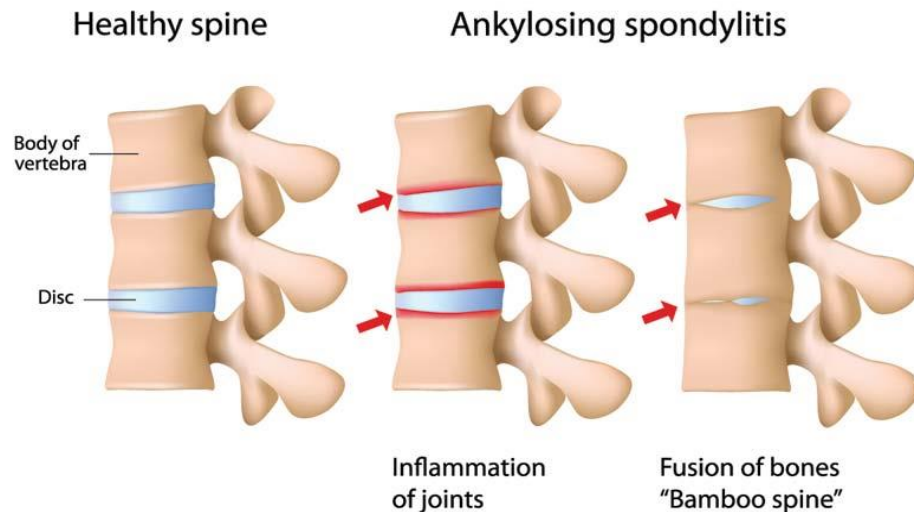
Bioloogiline ravi reumatoloogias

- **Psoriaatiline artropaatia (PsA)** on liigeste haigus, mis kaasneb kroonilisele nahahaigusele – psoriaasile. PsA on mitme erineva haigusvormiga liigesepõletik: sõrmede tipmiste liigeste haaratusega, sümmeetriline väikeste liigeste haaratusega, asümmeetriline suurte liigeste haaratusega, spondüliidi ehk selgroo haaratusega ja liigeseid moonutav artriit.



Bioloogiline ravi reumatoloogias

- **Anküloseeriv spondülartriit (SPA)** ehk jäigastav lülisambapõletik on põletik, mis eelkõige haarab lülisammast, kuid võib haarata ka liigeseid ja kõõluseid. Iseloomulik on geneetilise markeri HLA-B27 esinemine vereanalüüsis, liigesepõletiku asümmeetria, RF puudumine veres, perekondlik eelsoodumus ja röntgenil sakroiliidi esinemine (põletik vaagnaluude liidustes).

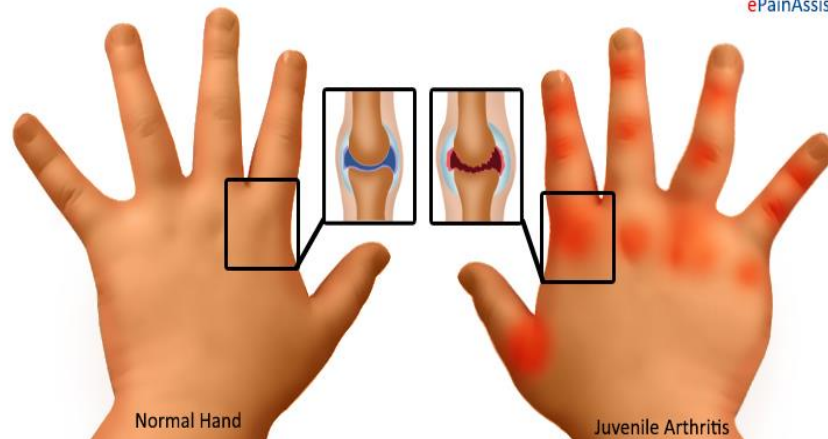


Bioloogiline ravi reumatoloogias

- **Juveniilne idiopaatiline artriit (JIA)** ehk lapseeas alanud liigesepõletik on laste kõige sagedasem süsteemne sidekoehaigus, mida iseloomustab põletik vähemalt ühes liigeses minimaalselt 6 nädala jooksul. Haigusel on 7 kliinilist alatüüpi. Kõige sagedamini esineb oligoartriit ehk haigus ühes kuni neljas liigeses. Noores eas saadud juveniilse artriidi dgn saadab haiget elu lõpuni olenemata tema vanusest.

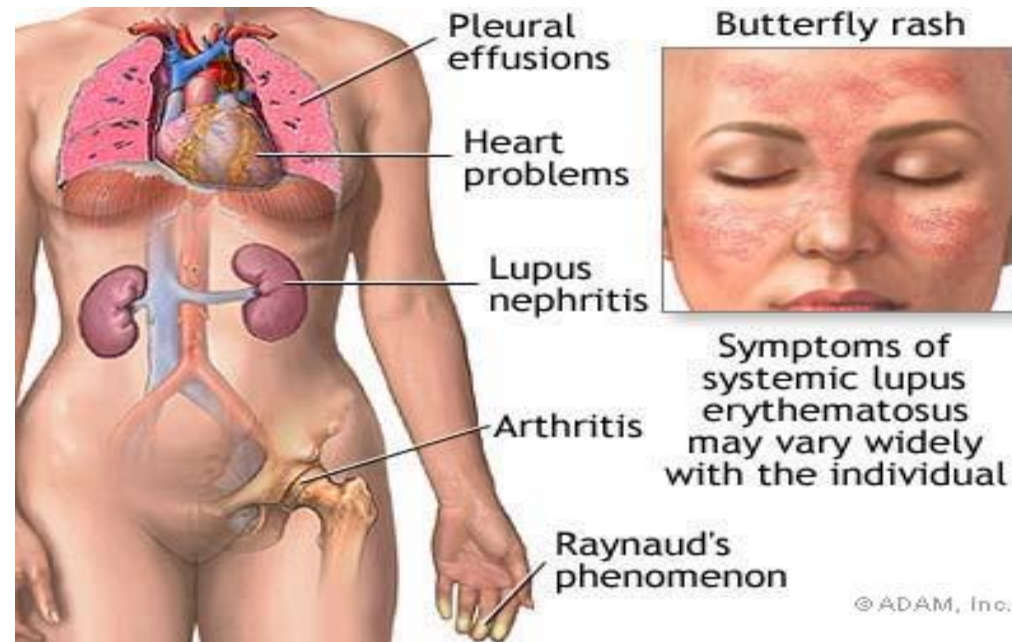
Juvenile Arthritis (JA) or Childhood Arthritis

ePainAssist.com



Bioloogiline ravi reumatoloogias

- **Süsteemne erütematoosne luupus (SLE)** on süsteemne autoimmuunne haigus, mis võib haarata nii liigeseid, lihaseid, nahka kui ka elutähtsaid organeid: neerud, süda ja kopsud. Haiguspilt võib olla väga erinev alates kergest nahalööbest ja liigesevaludest kuni raskekujulise neerupõletikuni.



Bioloogilise ravi näidustus

- BR ei ole esmavalik.
- Takistuseks ravimi kõrge hind (ühe patsiendi ravi aastas 13 000 eurot (HK hinnakirja alusel 4 nädalat ravi maksab 1093,28 eurot, patsiendile on ravi tasuta).
- Ravi alustamise/katkestamise üle otsustab mitmest arstist koosnev konsiilium. Ravi alustatakse juhul, kui patsient vastab kriteeriumitele ja puuduvad vastunäidustused.



Bioloogilise ravi näidustus

- Näidustatud aktiivse, mõõduka kuni raske ja progresseeruva haiguse raviks.
- Kasutatakse, kui tavapärane haigust mõjutav ravi (HMR) on ebaefektiivne või ei sobi kõrvaltoimete tõttu.
- RA ravijuhendi põhjal on BR näidustatud haigetele, kellel tavapärane kombineeritud HMR, sh MTX annuses vähemalt 15mg/näd, soovitatavalt kuni 25mg/näd, on osutunud ebaefektiivseks, kõrvaltoimete tõttu halvasti talutavaks või on vastunäidustatud ning püsib RA kõrge aktiivsus.
- On kasutatud järgmist BR näidustuse kriteeriumi: > 6 turses liigest, > 6 valusat liigest, hommikune liigesejäikus > 35 min, ESR > 30 mm/t ja/või CRP > 28 mg/l.



Bioloogilise ravi vastunäidustused

- Rasked infektsioonid (tuberkuloos, infektsioosne artriit, abstsess, sepsis, osteomüeliit, süsteemsed seenhaigused)
- B-hepatiit
- Sclerosis multiplex
- Raske südamepuudulikkus
- Raske neerupuudulikkus
- Pahaloomulised kasvaja



Põletikuliste liigesehaiguste ravis kasutatavad bioloogilised ravimid

Tabel 1. Põletikuliste liigesehaiguste ravis kasutatavad bioloogilised ravimid

Ravim	Tootenimi	Ründepunkt (märklaud)	Manustamise sagedus	Manustamise tee	Registreerimis-aasta ELis	Näidustus reumatoloogias	Teised näidustused
Infliximaab	Remicade	TNF- α	1 kord 8 nädala järel	iv	1999	RA, AS, PsA, JIA	Ps, IBD (sh laste Crohni t.)
Etanertsept	Enbrel	TNF- α	1–2 korda nädalas	sk	2000	RA, AS, PsA, JIA	Ps, laste Ps
Adalimumaab	Humira	TNF- α	1 kord üle nädala	sk	2003	RA, AS, PsA, JIA	Ps, Crohni t.
Golimumaab	Simponi	TNF- α	1 kord kuus	sk	2009	RA, AS, PsA	
Tsertolisumaab	Cimzia	TNF- α	2 nädala järel	sk	2009	RA, AS, PsA	
Anakinra	Kineret	IL-1 retseptor	1 kord päevas	sk	2002	RA	
Rituksimaab	Rituxan ehk Mabthera*	B-rakk (CD20)	2 korda iga 6–12 kuu järel	iv	2006 (RA)	RA	NHL KLL
Abatatsept	Orencia*	T-raku aktivatsioon (CD80/86 ja CD27 seondumine)	1 kord kuus	iv	2007	RA, JIA	
Totsilisumaab	Roactemra	IL-6 retseptor	1 kord kuus	iv	2009	RA, JIA	

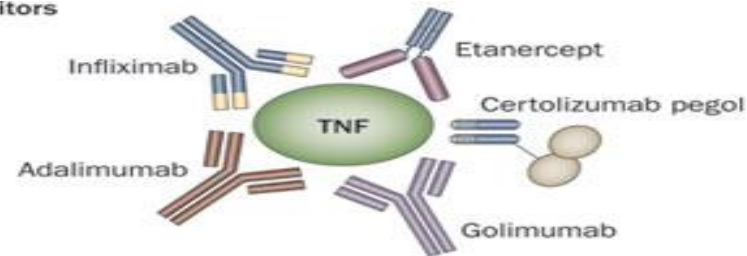
Lühendid: RA – reumatoidartriit, PsA – psoriaatiline artriit, AS – anküloseeriv spondüliit, JIA – juveniilne idiopaatiline artriit, Ps – psoriaas, IBD – põletikuline soolehaigus, NHL – mitte-Hodgkini lümfoom, KLL – krooniline lümfoleukeemia, TNF- α – tuumori nekroosifaktor α , iv – veenisisene, sk – nahaalne, t – töbi.

* Need ravimid ordineeritakse juhul, kui vähemalt üks anti TNF- α toimega ravim on osutunud ebaefektiivseks või seda ei talutud.

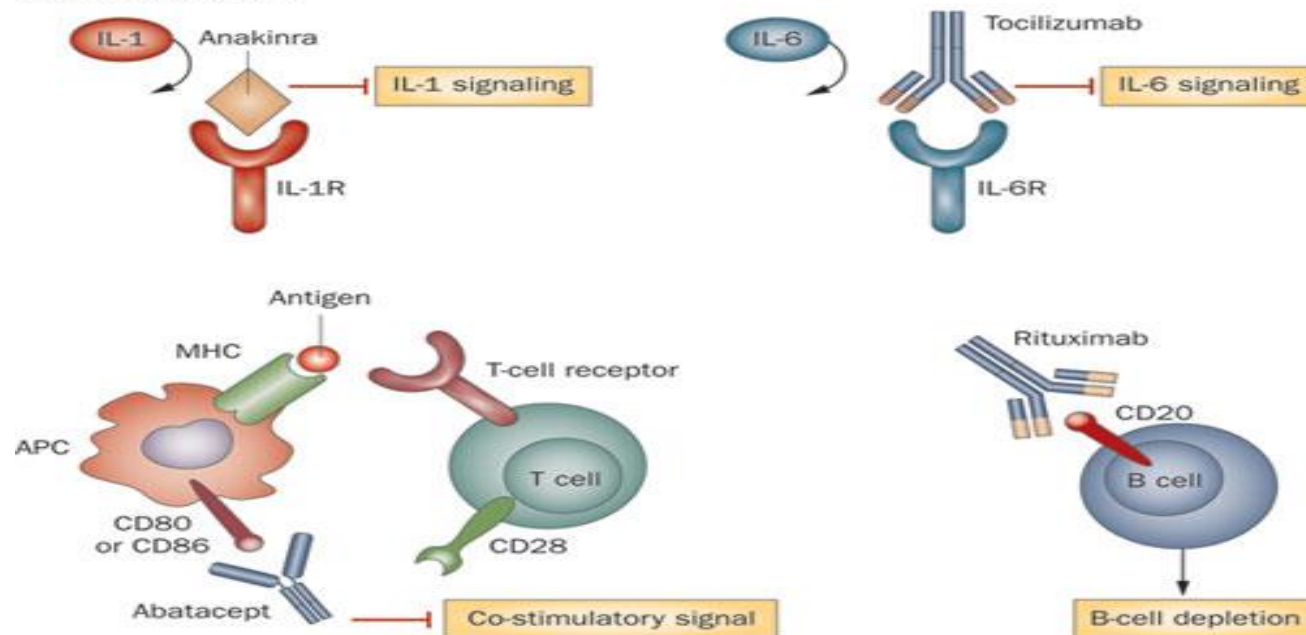


Põletikuliste liigeshaiguste ravis kasutatavad bioloogilised ravimid

TNF inhibitors



Other biologic agents



Adalimumab (HUMIRA)

➤ RAVIMVORM JA TOIME

- Humira 40 mg/0,8 ml üheannuseline süstelahus s/c manustamiseks, eeltäidetud süstal.
- Toime avaldub 2–4 nädala pärast ravi algust.

➤ ANNUSTAMINE

- 40 mg manustatakse ühekordse annusena iga 2 nädala tagant s/c süstena.



Etanertsept (ENBREL)

➤ RAVIMVORM JA TOIME

- Enbrel 25 mg või 50 mg üheannuseline süstelahus s/c manustamiseks, eeltäidetud süstal.
- Toime avaldub 2–4 nädala pärast ravi algust.



➤ ANNUSTAMINE

- 25 mg Enbrelit manustatakse ühekordse annusena 2x näd s/c süstena.
- 50 mg Enbrelit manustatakse ühekordse annusena 1x näd s/c süstena.

Golimumab (SIMPONI)

➤ RAVIMVORM JA TOIME

- SIMPONI 50 mg süstelahus süstlis s/c manustamiseks (SmartJect pensüstel).
- Toime avaldub 2-4 nädala pärast ravi algust.

➤ ANNUSTAMINE

- 50 mg golimumabi manustatakse ühekordse annusena 1x kuus iga kuu samal kuupäeval s/c süstena.



Infliksimab (REMICADE)

➤ RAVIMVORM JA TOIME

- 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber.
- Toime saabub 1-2 nädala jooksul.

➤ ANNUSTAMINE

- Veenisisene infusioon 3...5 mg kehakaalu/kg kohta 2 tunni jooksul algul 2, siis 6 ja hiljem 8 nädala järel.



Rituximab (MABTHERA)

➤ RAVIMVORM JA TOIME

- Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.
- Toime avaldub 1–2 kuud peale ravi ravi algust, maks toime saabub 4 kuu pärast.

➤ ANNUSTAMINE

- Manustatakse i/v infusioonina 3–6 tunni jooksul. Ravikuur koosneb 2 infusioonist 2-nädalase vahega. Tavaline raviannus 1000 mg. Enne ravi antakse patsiendile premedikatsiooniks antihistamiinikumi, paratsetamooli ja metüülprednisolooni, et vältida ravimist tekkivaid kõrvaltoimeid.



Totsilizumab (ROACTEMRA)

➤ RAVIMVORM JA TOIME

- Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
- RoActemra 162 mg süstelahus s/c manustamiseks, eeltäidetud süstel.



➤ ANNUSTAMINE

- Manustatakse i/v infusioonina 1 tunni jooksul. Ravimi ühekordne annus 8 mg/kg kehakaalu kohta. Ravi korratakse iga 4 nädala tagant.
- S/c ravivorm manustatakse 1 kord nädalas.

Abatatsept (ORENCIA)

➤ RAVIMVORM JA TOIME

- Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.



➤ ANNUSTAMINE

- Orenciat manustatakse 30 min kestva infusioonina. Annus oleneb patsiendi kehamassist ja ulatub 500-1000 mg-ni. Ravimit manustatakse esimesel kolmel korral iga 2 nädala järel ja seejärel iga 4 nädala järel.

Belimumab (BENLYSTA)

➤ RAVIMVORM JA TOIME

- Infusioonilahuse kontsentradi pulber.
- SEL raviks

➤ ANNUSTAMINE

- Benlystat manustatakse 1 tunni jooksul kestva infusioonina. Annus oleneb patsiendi kehamassist, soovitatav annus 10 mg/kg kohta. Ravimit manustatakse esimesel kolmel korral iga 2 nädala järel ja seejärel iga 4 nädala järel.



Denosumab (PROLIA)

➤ RAVIMVORM JA TOIME

- Prolia 60 mg süstelahus eeltäidetud süstal s/c manustamiseks.
- Osteoporoosi ravi menopausis olevatele naistele ja meestele, kellel on suurenenud luumurrurisk eesnäärmevähi ravi järgselt.

➤ ANNUSTAMINE

- 60 mg denosumabi manustatakse ühekordse annusena iga 6 kuu järel.



Ravimite säilitamine

- Ravimid hoitakse külmkapis (2 °C...8 °C).
- Mitte lasta külmuda!
- Hoida välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Vajadusel (näiteks reisides) võib üksikut eeltäidetud süstalt säilitada toatemperatuuril (kuni 25°) maksimaalselt 14 päeva, valguse eest kaitstult. Kui süstal on külmakapist välja võetud ja säilitatakse toatemperatuuril, **tuleb see ära kasutada 14 päeva jooksul või ära visata (RoActemra 8 tunni jooksul)**, isegi kui see on külmkappi tagasi pandud.
- Ravimi transpordil tuleb kasutada selleks ette nähtud külmakotti.



Kõrvaltoimed

➤ SÜSTITAVATEL BIOLOOGILISTEL RAVIMITEL

- Võib esineda süstekoha ärritusnähte, punetust ja sügelust (ilmnevad tavaliselt esimestel ravinädalatel).
- Vastuvõtlikkus infektsioonidele võib suurenedada (nohu, sinusiit, bronhiit, kuseteede infektsioonid, nahainfektsioonid).
- Peavalu, kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, lööve, lihasvalud.
- Ravi ei tohi alustada või jätkata kui haigel on mädakoldeid või ravimata krooniline nakkushaigus.



Kõrvaltoimed

- Muutused verepildis!
NB! Mõnedel kõrvaltoimetel puuduvad sümptomid ning neid võib tuvastada vaid veretestide abil (leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia, maksaensüümide, kolesterooli tõus).
- TNF-a inhibiitorid võivad soodustada luupuse vastaste autoantikehade teket (ANA ja ds-DNA) ja sellega seonduvalt ravimist indutseeritud luupust. Viimasel juhul tuleb ravi katkestada!
- Plaaniliste operatsioonide korral tuleks ravi lõpetada 1–3 nädalat enne lõikust sõltuvalt nakkusriski suurusest ja alustada uuesti, kui haav on paranenud.



Kõrvaltoimed

➤ INTRAVENOOSSETEL BIOLOOGILISTEL RAVIMITEL

- Ravimi manustamise ajal või kuni 2 tundi peale ravimi manustamist võib esineda: nahasügelus, nahalööve, külmetusnähud, peavalu, näo, huulte, suu või kõri turse, käte, jalgade või pahklude turse, RR langust või tõusu.
- Ravimi manustamise vaheaegadel võib esineda: gripilaadsed vaevused – valud lihastes, palavik, liigesvalu, peavalu, nõgeslöövet, hingeldust, pearinglust, iiveldust, kõhuvaevusi ja RR tõusu.
- Immunosupressioon – nakkused!
- Muutused verepildis!
- Katkestada lõikuste korral või võimalusel lõikus planeerida kahe ravikuuri vahele. Rituksimabi ravi foonil tuleks lõikusi planeerida vähemalt 1 kuu enne või 2 kuud peale ravi manustamist.



Bioloogilise ravi jälgimine

- Infektsioonid, allergilised nähud!
- Ravi jälgimiseks vereanalüüside kontroll ravi alustamisel 1 kuu möödudes, hiljem iga 2–3 kuu järel (kliiniline veri, SR, ALT, AST, Crea, Urea, UA, CRP, Gluc, Chol).
- Haiguse aktiivsuse hindamine. BR manustatuna adekvaatses annuses ja küllaldase sagedusega peaks 12 nädala jooksul tagama haiguse aktiivsuse olulise ja dokumenteeritava paranemise.



Bioloogilise ravi jälgimine

- Ravitulemuse hindamisel võetakse arvesse:
 - valulike ja turses liigeste arv
 - HAQ-DI, BASDAI
 - patsiendi ja raviarsti üldhinnang seisundile (globaalne VAS)
 - valu skoor (valu VAS)
 - CRP või SR väärtus veres



Bioloogilise ravi jälgimine

- Ravitulemuse hindamiseks kasutatakse **DAS-28** (haiguse aktiivsuse skoor, ingl *disease activity score*):
 - valulike ja turses liigeste arv 28 hinnatud liigestes
 - VAS patsiendi hinnang tervisele
 - laboratoorsed näitajad: CRP, SR

DAS-28

- > 5,1 haiguse kõrge aktiivsus
- < 3,2 haiguse vähene aktiivsus
- > 2,6 haiguse kliiniline remissioon

Efektiveks peetakse ravi, kui DAS-28 väheneb 1,2 punkti võrra.



Bioloogilise ravi tõhusus

- Bioloogilise ravi toimetel vähenevad haigusnähud olulisel määral ja paljudel juhtudel saavutatakse haiguse remissioon.
- Ravitulemus on parem, kui ravi alustatakse varakult, kui haigusnähud on kestnud 1–3 aastat.



Bioloogilise Ravi Register

- Alates 2013 aastast Eesti Reumatoloogia Seltsi poolt loodud register.
- Registri eesmärgiks on reumaatiliste põletikuliste liigeshaiguste RA, ASp, PsA ja JIA haigete raviks kasutatavate bioloogiliste ravimite kliinilise tulemuslikkuse ja kõrvaltoimete esinemise hindamine ja seeläbi ravikvaliteedi ja ravitulemuste parandamine.
- Veebipõhine andmebaas, mis haldab patsiente kogu Eestis.



Bioloogilise ravi tõhusus

- Kõikides uuringutes ilmes, et BR pidurdab tõhusamalt ka röntgenoloogilisi muutusi ja parandab funktsionaalset võimekust võrreldes MTX monteraapiana ravitutelega.
- PsA korral vähendavad kõik TNF-a antagonistid naha- ja küünekahjustusi.
- SpA ravis pole kahjuks TNF-a antagonistid piisavalt tõhusad, et pidurdada luuliste muutuste kujunemist, küll aga on nad efektiivsed põletikunähtude leevendamiseks.



Bioloogilise ravi tõhusus

- Mitmes ravimuuringus on võrreldud 1–3 aastat kestnud RA haigete ravitulemusi, keda varem ei olnud ravitud MTX-ga, kes jagati 2 rühma: raviks ainult MTX või MTX koos BR.
 - **COMET** uuringus – *etanertsept kombinatsioonis MTX*
1aastase ravi järel saavutati remissioon 50%-l patsientidest, MTX ravituil 28%-l.
 - **PREMIER** uuringus- *adalimumab kombinatsioonis MTX*
2aastase ravi järel saavutati remissioon 49%-l patsientidest, MTX ravituil 28%-l.
 - **Uuringus-** *totsilizumab kombinatsioonis MTX*
2aastase ravi järel saavutati remissioon 33%-l patsientidest, MTX ravituil ravitulemused halvemad.



Rasedus, imetamine ja bioloogiline ravi

- Bioloogilise ravi toime loote arengule ei ole teada, mistõttu ei tohi ravi raseduse ajal kasutada.
- Raseduse planeerimisel soovitatakse ravimite manustamine katkestada. Ravivaba aeg enne rasestumist peaks olema TCZ ja RTX puhul 6 kuud enne, adalimumabiga 5 kuud enne, etanertseptiga kaks nädalat enne. Samad soovitused kehtivad ka meestele.
- On leitud, et bioloogiline ravi imendub rinnapiima, mistõttu ei tohi last bioloogilise ravi ajal rinnaga toita.
- Kui raseduse ajal saadakse golimumabi/adalimumabi, võib lapsel ligikaudu kuni 6 kuu jooksul pärast viimast raseduse ajal saadud annust olla suurem risk infektsioonide tekkeks.



Vaktsineerimine ja bioloogiline ravi

- Bioloogilise ravi ajal ei ole elus- ja elusnõrgestatud vaktsiinid soovitatavad (võivad põhjustada haigestumist)!
 - Tuulerõugete vaktsiin
 - Poliomüeliidi vaktsiin
 - Leetrid-mumps-punetised kombineeritud vaktsiin
 - Tuberkuloosi vaktsiin
 - Kollapalaviku vaktsiin
- Mitte-elus vaktsiinid on lubatud (toime immuunsuse tekkimiseks võib olla nõrgem).
- Gripi-, pneumokoki-, läkaköha-difteeria-teetanuse, ja Herpes Zoster vaktsiinid on lubatud.



Bioloogiline ravi ja tulevik

- Eestis on 3000 inimest, kes vajaksid BR-i, seda saab u 800.
- Seega on u 2200 inimest, kelle haigus progresseerub, kuid kes BR-i ei saa.
- Huvitav on fakt, et kallile ravihinnale vaatamata oleks riigil odavam inimesi ravida, kui maksta invaliidistunutele toetusi ja pensioni.
- Eesti kulutab igal aastal umbes 5 milj eurot BR-ile.
- 2010. aastal oli see summa 3,9 milj. 2010. aastal oli aga summa, mis riik maksis liigesepõletiku haigete töövõimetushüvitisteks ja pensioniteks. 4,9 milj.
- Seega patsientide invaliidistumise kulud olid riigile suuremad kui BR-i kulud!



Bioloogiline ravi ja tulevik

- Hetkel reumatoloogias valikus 9 erinevat BR-i, Eestis 8 BR-i.
- Katsetusfaasis palju uusi BR-i.
- Võimalik, et kui selguvad detailid, millist ravimit millisel haigel ja millises haigusetapis rakendada, osatakse neid diferentseeritumalt kasutada.
- Kuigi ravimite toomine on kallis, on lootust, et nende hind tulevikus mõnevõrra väheneb.



Bioloogiline ravi ja tulevik

BIOSIMILARID – kas tulevik?

- Bioloogiliselt sarnane ravim (BSR) on BR, mille tootja on arendanud olemasoleva BR-i sarnaseks (võrdlusravim). BSR ei ole sama, mis geneerilised ravimid, millel on lihtsam keemiline ehitus ja mida peetakse võrdlusravimiga identseks.
- BSR-id saavad tavaliselt müügiloa mitu aastat pärast võrdlusravimit. Selle põhjuseks on võrdlusravimi jaoks kehtiv ainuõiguseperiood, mille ajal ei saa BSR-ile müügiluba anda.
- *Adalimumabi*, *rituksimabi* ja *infliksimabi* patentide kehtivusajad hakkavad lõppema. Nende ravimite suur turuväärtus toob järgnevail aastail kaasa sarnaste monoklonaalsete antikehade kasutuselevõtu.



Regionaalhaigla



Ma naudin paranemist. See on see, mis annab haigusele väärtuse.

George Bernard Shaw (1856-1950)