

Bioloogiline ravi reumatoloogias

Reet Kuuse¹

Bioloogilise ravi kasutuselevõtt reumatoloogias on olnud revolutsioonilise tähendusega krooniliste põletikuliste liigesehaiguste (reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit, juveniilne idiopaatiline artriit) ravis, parandades oluliselt patsientide tervist ja elukvaliteeti.

Eestis on praegu võimalik kasutada 8 bioloogilist ravimit. Enamik neist on tuumorinekroosifaktor alfa vastased ained. Nüüdisaegse hinnangu järgi on bioloogiline ravi näidustatud aktiivse, mõõduka kuni raske ja progresseeruva haiguse (reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit, psoriaatiline artriit, juveniilne idiopaatiline artriit) raviks, kui haigus ei ole allunud tavapärasele haigust modifitseerivale ravile. Bioloogilised ravimid ei ole krooniliste põletikuliste liigesehaiguste ravis esmavalikuks.

Bioloogiliste ravimite kõrge hinna tõttu on sõltuvalt riikide majanduslikust olukorrast bioloogilise ravi alustamise kriteeriumid ja kättesaadavus patsientidele erinev. Eestis on võimalik kasutada bioloogilist ravi reumatoidartriidi korral siis, kui kombinatsioonravi nelja haigust modifitseeriva ravimiga (sealhulgas glükokortikoid) osutub ebaefektiivseks või esineb ravimite talumatus.

Viimasel aastakümnel on meditsiinis järjest enam kasutust leidnud bioloogiline ravi – ravi bioloogilist päritolu ainete ehk biomolekulidega, mis mõjutavad haiguste patogeneetilisi mehhanisme. Enamikul juhtudest kasutatakse mõistet kitsamas tähenduses, tähistades bioloogiliste ravimitena aineid, mis on saadud keerulise bioloogilise protsessi tulemusena, kasutades rekombinantset DNA-tehnoloogiat (konstrueeritud rakkude toodetud aineid). Loodud produktid võivad olla analoogsed keha molekulidega, näiteks erütropoetiin või kasvuhormoon või biosünteesiline iniminsuliin.

Bioloogiliste ravimite seas moodustavad suure rühma monoklonaalsed antikehad (*monoclonal antibodies*, lühendatult *mab*) ja teised rekombinantsed valgud (näiteks lahustuv tuumorinekroosifaktor alfa retseptor), mis spetsiifiliselt blokeerib haiguse teatud patogeneetilist lüli või teatud kindlat rakutüüpi, mõjutades haiguse kulgu (1). Artiklis on käsitletud bioloogilist ravi just viimati mainitud tähenduses.

Bioloogilist ravi kasutatakse mitmetes meditsiinivaldkondades, eelkõige reumatoloogias ja onkoloogias, aga ka transplantoloogias, gastroenteroloogias, dermatoloogias, kardioloogias, neuroloogias ja mujal. Bioloogiline ravi on oluliselt laiendanud ja parandanud mitmete haiguste ravivõimalusi,

sealhulgas selliste haiguste ravi, kus senised ravivõimalused puudusid või ei olnud väga tõhusad.

Eri meditsiinivaldkondades on bioloogilisel ravil erinev tähendus ja eesmärgid ning kasutusel (enamikul juhtudel) erinevad ravimid. Reumatoloogias on bioloogilise ravi eesmärgiks eelkõige põletikuprotsessi pidurdamine/peatamine, onkoloogias kasvujarakkude hävitamine või kasvaja ning metastaaside arengu pidurdamine, transplantoloogias transplantaadi äratõukereaktsiooni preventatsioon/ravi, kardioloogias aga veresoonte restenoosi, reoklusiooni ärahoidmine (balloonkateteriseerimise, stentimise, perifeerse endovaskulaarse ravi järel).

Ebatavalised ei ole juhtumid, kus ühe haiguse raviks loodud bioloogiline ravim on mõjus ka mõne teise haiguse raviks. Näiteks rituksimaab, B-rakkude (B-lümfotsüütide) vastu suunatud monoklonaalne antikeha, oli algselt kasutusel mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomi raviks, ent hiljem on tõestatud selle tõhusus ka reumatoidartriidi korral (2) ning lisaks on ravimit kasutatud süsteemse erütematoosluupuse ja süsteemse vaskuliidi (nt Wegeneri granulomatoos) raskete vormide korral (3–5).

Bioloogilise ravi kasutuselevõtt on võimaldanud krooniliste põletikuliste liigesehaiguste – reumatoidartriidi (RA), psoriaatilise artriidi (PsA), anküloseeriva

Eesti Arst 2012;
91(6):305–310

Saabunud toimetusse:
14.02.2012
Avaldamiseks vastu võetud:
15.05.2012
Avaldatud internetis:
22.06.2012

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi
sisekliinik

Korrespondeeriv autor:
Reet Kuuse
reet.kuuse@kliinikum.ee

Võtmesõnad:
bioloogiline ravi, haigust
modifitseeriv ravi,
põletikulised reumaatilised
haigused, süsteemne
erütematoosluupus,
osteoporoos

Tabel 1. Põletikuliste liigesehaiguste ravis kasutatavad bioloogilised ravimid

Ravim	Tootenimi	Ründepunkt (märklaud)	Manustamise sagedus	Manustamise tee	Registreerimisaasta ELis	Näidustus reumatoloogias	Teised näidustused
Infliksimaab	Remicade	TNF- α	1 kord 8 nädala järel	iv	1999	RA, AS, PsA, JIA	Ps, IBD (sh laste Crohni t.)
Etanersept	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
Abatsept	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 – nahaalune, t – töbi.

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

spondüliidi (AS), juveniilse idiopaatilise artriidi (JIA) – ravitulemusi ja nende haigete elukvaliteeti oluliselt parandada.

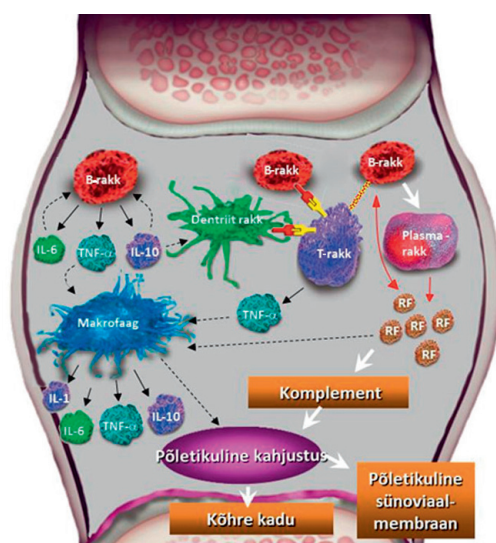
Esimene bioloogiline ravim reumaatiliste haiguste raviks – infliksimaab – sai Euroopas kasutusloa 1999. aastal, seega 100 aastat hiljem, kui võeti kasutusele reumaravim aspiriin (6). Ravimikatsetused algasid juba 1992. aastal. Eestisse jõudis infliksimaab

2001. aastal, hiljem on lisandunud teised bioloogilised ravimid (vt tabel 1).

Krooniliste põletikuliste liigesehaiguste ravi on edukas juhul, kui haigus varajases faasis diagnoositakse ja varakult alustatakse haigust modifitseeriva raviga (HMR), et vähendada artriidi ja spondüliidi nähte (valu, selgroo ja liigeste kangus, turse), kudede struktuurset kahjustust ning säilitada funktsionaalset võimekust (7–11). HMRina on kasutusel ravimid, mis pidurdavad autoimmuunse põletiku nähte, omades immunosupressiivset toimet (12). Nende hulka kuuluvad näiteks aminokinoliini preparaadid, sulfasalasiin ja tsütostaatilised ained.

Reumatoloogias kasutusel olevad bioloogilised ravimid kuuluvad oma olemuselt haigust modifitseerivate ravimite rühma. Võrreldes teiste HMRidega on bioloogiliste ravimite toime saabumine kiirem ja nad blokeerivad tõhusamalt kudede struktuurse kahjustuse kujunemist. Kasutades bioloogilist ravi, väheneb oluliselt vajadus ordneerida glükokortikoide ja mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid, millel on sagedased kõrvaltoimed.

Kuna reumatoloogias kasutatakse bioloogilisi ravimeid haiguste puhul, mis oma olemuselt on autoimmuunse tekkemehhanismiga, on bioloogilise ravi ründepunktideks järgmised patoloogilises immuunvastuses osalevad molekulid või rakud (vt joonis 1):
1. Proinflammatoorsed ehk põletikku soodustavad tsütokiinid, tuumori



- ➔ Proinflammatoorsete tsütokiinide sekretsioon
- ➔ Antigeeni esitus
- ➔ T-raku aktivatsioon
- ➔ Autoantikehade produktsioon ja kaasstimulatsioon

Skem on koostatud allikate 16–19 põhjal.

Joonis 1. Patoloogiline immuunvastuse kujunemine reumatoidartriidi näitel

ne kroosifaktor α (TNF- α), interleukiin-1 (IL-1), interleukiin-6 (IL-6). Krooniliste põletikuliste liigesehaiguste korral esineb organismis põletikumediaatorite düsbalanss, mida iseloomustab põletikku soodustavate tsütokiinide ülekaal põletikuvastaste tsütokiinide suhtes. Proinflammatoorseid tsütokiine blokeerides saavutatakse oluline põletikunähtude leevenemine, kuna need tsütokiinid mõjuvad mitmel erineval moel põletikku soodustavalt.

2. Kaasstimulaatorid: signaalide blokeerimine antigeeni esitleva raku (dendriit- või B-rakk) ja T-raku vahel. Sellega takistatakse T-rakkude aktivatsiooni ja immuunvastuse käivitamist.
3. B-rakud: B-rakkude kõrvaldamine. B-rakud võivad olla nii antigeeni esitlevateks rakkudeks (APC), s.t immuunreaktsiooni algatajateks kui ka tsütokiinide ja antikehade (näiteks reumatoidfaktori, RF) tootjateks, soodustades ja alal hoides sellega omal viisil põletikku.

Bioloogilise ravi tõhusus

Kirjanduse andmeil vähenevad haigusnähud oluliselt bioloogilise ravi toimele ja paljudel juhtudel saavutatakse haiguse remissioon (17). Ravitulemus on parem, kui ravi alustatakse varakult, kui haigusnäht on kestnud 1–3 aastat (18, 19). Reumatoidartriidi ravimiuuringutes hinnatakse ravivastust ACRi (Ameerika Reumatoloogia Kollegium) skaala järgi, kus võetakse arvesse valulike ja turses liigeste arv, patsiendi ja arsti üldhinnang seisundile, funktsionaalne võimekus, valu skoor (visuaal-analoogskaalal) ja C-reaktiivse valgu väärtus veres. Hinnatakse loetletud näitajate paranemist protsentides: 20, 50 või 70 protsendi võrra. Ravimi efektiivsust hinnatakse paranemise protsentides ACRi skaalal.

Haigete jälgimisel ja ravitulemuse hindamisel kasutatakse ka DAS-28 (haiguse aktiivsuse skoor, ingl *disease activity score*) skoori, mis arvutatakse matemaatiliselt, võttes arvesse valulike ja turses liigeste arvu 28 hinnatud liigestest, visuaal-analoogskaala järgi patsiendi hinnangut tervisele ja laboratoorseid näitajaid. DAS 28 \geq 5,1 näitab haiguse suurt aktiivsust, \leq 3,2 vähest aktiivsust ja \leq 2,6 kliinilist remissiooni.

Mitmetes ravimiuuringutes on võrreldud varajase 1–3 aastat kestnud reumatoidartriidiga haigete ravitulemusi, keda varem ei

olnud ravitud metotreksaadiga ja kes jagati kahte rühma: raviks ainult metotreksaat või metotreksaat koos bioloogilise ravimikombinatsiooniga.

Uuringus COMET (17, 21), kus kasutati bioloogilist ravimit etanertsept kombinatsioonis metotreksaadiga, ilmnes, et üheaastase ravi järel saavutati remissioon 50%-l patsientidest (metotreksaadiga ravitult 28%-l).

Uuringus PREMIER (17) oli 2aastase kombinatsioonravi (adalinumaab + metotreksaat) järel haiguse remissioon 49%-l haigetest (metotreksaadiga ravitult 28%-l).

Uuringus, kus kasutati abatsepti ja metotreksaadi kombinatsioonravi, ilmnes remissioon 42%-l ravitutest (20).

Uuringus, kus rakendati totsilisumaabi ja metotreksaadi ravi kombinatsiooni, oli 24nädalase ravi järel haiguse remissioon 33%-l ravitutest. Ainult metotreksaadiga uuringus, kus hinnati bioloogilise ravimi ja metotreksaadi ravi tõhusust haiguse pikema kestusega ja raskete haigusnähtudega patsientidel, ilmnesid halvemad ravitulemused (17, 21).

Kõikides bioloogilise ravi ravimiuuringutes ilmnes, et bioloogiline ravi pidurdab tõhusamalt röntgenoloogiliselt sedastatud muutusi ja parandab funktsionaalset võimekust reumatoidartriidi korral võrreldes ainult metotreksaadiga ravitutega (17, 22).

Erinevalt artriidihagetest ei ole TNF- α antagonistid piisavalt tõhusad, et pidurdada luuliste muutuste kujunemist spondüloartriidi korral. Küll on nad efektiivsed põletikunähtude leevendamiseks neil haigetel (23).

Psoriaatilise artriidi korral (lisaks tugiaparaadi põletiku vähendamisele) vähendavad kõik TNF-antagonistid naha- ja küünekahjustusi (24).

Bioloogilise ravi efektiivsust hinnatakse tavapäraselt 12–14 (rituksimaabi puhul 16) nädalat pärast ravi algust ja efektiivseks peetakse ravi juhul, kui DAS-28 väheneb 1,2 punkti võrra.

Bioloogilised ravimid igapäevapraktikas

Bioloogilised ravimid ei ole praegu reumatoloogias esmavaliku ravimid. Üheks põhjuseks on kindlasti ravimite hind – ühe patsiendi bioloogiliseks raviks kulub aastas ligikaudu 13 000 eurot (Eesti Haigekassa hinnakirja alusel maksab 4 nädala ravi 1103,88 eurot, patsiendile on ravi tasuta).

Nüüdisaegse hinnangu järgi on bioloogiline ravi näidustatud aktiivse, mõõduka kuni raske ja progresseeruva haiguse (reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit, psoriaatiline artriit, juveniilne idiopaatiline artriit) raviks, kui haigus ei ole allunud tavapärasele haigust modifitseerivale ravile.

Spondüliidi aksiaalse vormi (anküloseeriva spondüliidi kujunemine) ravis rakendatakse bioloogilist ravi juba juhtudel, kui mittesteroidsed põletikuvastased ained ei ole piisavalt tõhusad. Reumatoidartriidi ravis on otstarbekas alustada bioloogilise raviga, kui ka metotresaatravi ei anna rahuldavat tulemust.

Sõltuvalt riikide majanduslikust olukorrast on bioloogilise ravi alustamise kriteeriumid ja kättesaadavus patsientidele erinev. Eestis on võimalik kasutada bioloogilist ravi reumatoidartriidi korral siis, kui kombinatsioonravi nelja haigust modifitseeriva ravimiga (sealhulgas glükokortikoid) osutub ebaefektiivseks või esineb ravimite talumatus.

Reumatoidartriidi ravis kasutatakse bioloogilist ravimit kindlasti koos metotrekssaadi või mõne teise immunosupressandiga. Totsilisumaab on efektiivne ka monoterapias (7, 21). Korraga mitme bioloogilise ravimi manustamine ei ole õigustatud.

Reumatoidartriidi bioloogilist ravi alustatakse tavapäraselt TNF- α alfa blokeeriva ravimiga, kuid esmaseks valikuks võib olla ka IL-6 blokaator totsilisumaab. Ühe preparaadi ebaefektiivsuse või kõrvaltoimete esinemise korral vahetatakse ravim teise TNF- α blokaatori vastu või määratakse kas totsilisumaab, rituksimaab või abatsept (28, 29).

Spondüloartriitide (AS, PsA) puhul on kasutusel vaid TNF- α -le suunatud ravimid (30). Juveniilset idiopaatilist artriiti põdevatel patsientidel on kasutusel osa TNF- α -vastase toimega ravimeid ning totsilisumaab ja abatsept.

Probleemid bioloogilise ravi rakendamisel (vastunäidustused, kõrvaltoimed ja ohud)

Teatud juhtudel on bioloogilise ravi rakendamine vastunäidustatud. Üldistatult on selle põhjused järgmised:

- ülitundlikkus toimeaine või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- ägedad, aktiivsed, rasked infektsioonid (nt tuberkuloos, sepsis, oportunistlikud infektsioonid);

- mõõdukas või raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) – kehtib TNF-blokaatorite (v.a etanertsept) ja rituksimaabi kohta.

Lisaks tuleb bioloogilist ravi saavate patsientide puhul arvestada, et nad on vastuvõtlikumad infektsioonide suhtes (enamasti ei osutu need küll raskeks), mistõttu patsiendid vajavad hoolikat jälgimist infektsioonide, sealhulgas tuberkuloosi suhtes (enne ravi algust ja vähemalt kord aastas tehakse sõeluuringud tuberkuloosi suhtes) (27, 31, 32). Bioloogilist ravi ei tohi alustada patsientidel, kellel ei ole saavutatud kontrolli retsidiveeruvate või krooniliste infektsioonide üle. Samuti tuleb ägedasse infektsiooni haigestumisel katkestada bioloogiline ravi kuni tervenemiseni. Ettevaatusega tuleb kaaluda TNF-antagonistide kasutamist kesknärvisüsteemi demüeliniseeriva haigusega patsientidel, samuti patsientidel, kel on teada pahalooline kasvaja.

Nagu kõigil ravimitel, on bioloogilistel ravimitel registreeritud mitmeid kõrvaltoimeid, mis enamasti ei ole rasked ega sunni ravi katkestama (vt ravimomaduste kokkuvõtteid ravimiregistris). Subkutaansete ravimite kasutamisel on kõrvalnähuks eelkõige lokaalsed reaktsioonid süstekohal (adalimumaabi puhul näiteks 15%-l juhtudest), intravenoosete ravimite puhul infusioonireaktsioonid (u 50%-l rituksimaabi saajatest). TNF- α inhibiitorid võivad indutseerida autoantikehade teket (ANA ja ds-DNA, antikehad tuuma ja natiivse DNA vastu) ning harvem ravimist indutseeritud luupust (11). Viimasel juhul tuleb ravi katkestada.

Bioloogilise ravi lõpetamine

Kui eespool on mainitud bioloogilise ravi laima kasutamise takistajana selle kõrget hinda, siis lisaprobleemiks on ravi lõpetamise taktika (millal ja kuidas ravi lõpetada). Kliiniline praktika on näidanud, et bioloogilise ravi hea tulemuse puhul ravi lõpetades toimub siiski paljudel juhtudel haiguse ägenemine. Seetõttu tuleb edaspidi bioloogilise ravi kasutusskeemidesse kindlasti muudatusi ja võimalik, et lähitulevikus kasutatakse piisavalt ägeda ja mõõduka või raske põletikulise liigesehaiguse puhul esmase valiku ja remissiooni indutseerijana (just halva prognoosiga juhtudel, mis RA puhul on objektiivsete näitajatega määratud) bioloogilist ravi, seejärel jätkatakse hea tulemuse saades

tavapärase HMRiga (säilitusravi) (33). Mida varem ja tugevamalt õnnestub patoloogilist immuunvastust pidurdada, seda suurem on võimalus heaks ravitulemuseks ja bioloogilise ravi lõpetamiseks, ilma et haigus uuesti ägeneks.

Belimumaab – bioloogiline ravim süsteemse erütematoosluupuse raviks

Kõige uuemaks bioloogiliseks ravimiks reumatoloogias on belimumaab ehk Benlysta, mis on loodud süsteemse erütematoosluupuse (SEL) raviks ja registreeritud ELis 2011. aasta juulis. Tegemist on B-rakkude tegevust blokeerivate monoklonaalsete antikehadega lahustuva B-lümfotsüütide stimulaatori BlyS vastu. SELi puhul on BlyS tase plasmas tõusnud ning on leitud tugev seos plasma BlyS taseme ja SELi aktiivsuse vahel (34). Belimumaab pidurdab B-rakkude, sealhulgas autoreaktiivsete rakkude elulemust, vähendab B-rakkude diferentseerumist antikehi tootvateks plasmarakkudeks. Ravim on näidustatud haiguse aktiivsuse alandamiseks aktiivse, positiivse autoantikeha-leiuga süsteemse luupuse patsientidel, kes saavad standardravi (glükokortikoidid, malaariavastased ained, immunosupressandid), kuid kellele vaatamata sellele haigusnähud püsivad (35). Tegemist on veenisisesel ravimivormiga, mida manustatakse kord kuus (esimesed kolm korda 2 nädala järel).

Osteoporoosi bioloogiline ravi

Osteoporoosi raviks, mis on eelnevatest, põletikulise iseloomuga haigustest sootuks teiste tekkemehhanismidega, on loodud bioloogiline ravim denosumaab ehk Prolia (ELis registreeritud 2010. a). Ravim on mõeldud osteoporoosi raviks menopausijärgses eas naistel ning osteoporoosi raviks meestel, kellel on suurenenud luumurrurisk seoses hormoonablatsiooniga, mida on tehtud eesnäärmevähi raviks (36). Denosumaab on monoklonaalne antikeha, mis seondub valguga RANK (*Receptor Activator Nuclear kappa B*) ligandiga (RANKL), hoides sellega ära RANKi aktivatsiooni osteoklastide ja nende eellasrakkude pinnal. RANKLi ja RANKi vastasmõju takistamine pärsib osteoklastide moodustumist, funktsioneerimist ja ellujäämist, vähendades seetõttu luuresorptsiooni kortikaal- ja trabekulaarluukoos (olles antiresorp-

tiivse toimega osteoporoosi ravim). Prolia manustamine on patsiendi jaoks mugav, sest vajadus ravimit süstida (sk) on vaid kaks korda aastas. Ravim sobib ka neile, kes suukaudseid osteoporoosiravimeid ei saa kasutada (ösofagiiti, haavandtõbe jm põdevad patsiendid) (37). Ravi eelduseks denosumaabiga on, et patsiendi seerumi kaltsiumitase on normis ning ta saab piisavalt kaltsiumit ja D-vitamiini (toiduga ja/või asendusraviga).

Lõpetuseks

Bioloogilised ravimid on reumaatiliste haiguste ravis näidanud mõjukaid tulemusi, olles samal ajal tagasihoidlike kõrvaltoimetega (tulemus on seda parem, mida hoolikam on patsientide valik ja jälgimine).

Tõhus ravim (sh bioloogiline) puudub praegu näiteks süsteemse skleroosi raviarstenalis, kuna senini puudub mõjus kudede fibroosi takistav ravim. Progresseeruva fibroosi kui süsteemse skleroosi põhilise elemendi tekkel osalevad transformeeriv kasvufaktor β (TGF-beeta), endoteliin-1 (ET-1), sidekoe kasvufaktor (CCN2/CTGF) ja trombotsüütidest tulenev kasvufaktor (PDGF). Need võiksid olla märklaudadeks bioloogilise ravimi loomisel selle haiguse raviks (38).

Katsetusfaasis on palju uusi bioloogilisi ravimeid. Loodetavasti jõuavad mõned neist kliinilisse kasutusse.

Praegu on näiteks reumatoidartriidi raviks valida 9 (Eestis 8) erinevat bioloogilist ravimit (vt tabel 1). Võimalik, et tulevikus, kui on selgunud detailid, millist ravimit millisel haigel ja millises haigusetapis rakendada, osatakse neid diferentseeritumalt kasutada.

Kuigi bioloogiliste ravimite tootmine (sh ravimi stabiilsuse tagamine) on keerukas, on lootust, et nende hind tulevikus (tootmise odavnedes) mõnevõrra väheneb.

SUMMARY

Treatment with biologicals in rheumatology

Reet Kuuse¹

The advent of biologicals in rheumatology has had a revolutionary impact on the treatment of chronic inflammatory joint diseases like rheumatoid arthritis, psoriatic

¹ Internal Medicine Clinic of Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Reet Kuuse reet.kuuse@kliinikum.ee

Keywords: biological treatment, biologicals, disease modifying antirheumatic drug, inflammatory joint disease, systemic lupus erythematosus, osteoporosis

arthritis, ankylosing spondylitis and juvenile idiopathic arthritis. Thereby the patients' health and quality of life has improved considerably, making these as similar as possible to those of healthy people.

The current article gives an overview of the management of the above-mentioned rheumatic diseases with biologicals: mechanisms of action, effectiveness, side effects, threats and problems in everyday clinical practice.

The article explores the most recent modes of treatment with biologicals for systemic lupus erythematosus and osteoporosis.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. http://en.wikipedia.org/wiki/Biologic_medical_product
2. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:143–50.
3. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29 (Suppl 64):S63–71.
4. Horai Y, Miyamura T, Takahama S, et al. Refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis successfully treated with rituximab: a case report. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2010;33:105–10.
5. Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, López-Villanueva R, et al. Efficacy of rituximab versus cyclophosphamide in lupus patients with severe manifestations. A randomized and multicenter study. *Rheumatol Clin*. 2010;6:250–5.
6. Kiely PD, Brown AK, Edwards CJ, et al. Contemporary treatment principles for early rheumatoid arthritis: a consensus statement. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:765–72.
7. Smolen JS, Landewe R, Breedveld FS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis* 2010;69:964–75.
8. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:896–904.
9. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;Jan 23. [Epub ahead of print]
10. Breedveld F. The value of early intervention in RA—a window of opportunity. *Clin Rheumatol* 2011;30 Suppl 1:S33–9.
11. Hochlberg MC, Silman AJ, Smolen JS, et al. *Rheumatology*, 3 ed., Mosby, 2003.
12. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, et al. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients —REACTION 52-week study. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1908–15.
13. Kuriya B, Arkema EV, Bykerk VP, Keystone EC. Efficacy of initial methotrexate monotherapy versus combination therapy with a biological agent in early rheumatoid arthritis: a meta-analysis of clinical and radiographic remission. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1298–304.
14. Møller Døhn U, Boonen A, Hetland ML, et al. Erosive progression is minimal, but erosion healing rare, in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab. A 1 year investigator-initiated follow-up study using high-resolution computed tomography as the primary outcome measure. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1585–90.
15. Klarenbeek NB, Güler-Yüksel M, van der Kooij SM et al. The impact of four dynamic, goal-steered treatment strategies on 5-year outcomes of rheumatoid arthritis patients in the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1039–46.
16. Gause A, Berek C. Role of B cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis: potential implications for treatment. *BioDrugs* 2001;15:73–9.
17. Dörner T, Burmester GR. The role of B cells in rheumatoid arthritis: mechanisms and therapeutic targets. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:246–52.
18. Takemura S, Klimiuk PA, Braun A et al. T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent. *J Immunol* 2001;167:4710–8.
19. Shaw T, Quan J, Todoritis MC. B cell therapy for rheumatoid arthritis: the rituximab (anti-CD20) experience. *Ann Rheum Dis* 2003;62 Suppl 2:ii55–9.
20. Horton S, Buch MH, Emery P. Efficacy, tolerability and safety of biologic therapy in rheumatoid disease: patient considerations. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010;2:101–119.
21. Breedveld FC, Combe B. Understanding emerging treatment paradigms in rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2011; 13 (suppl 1): S3.
22. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26–37.
23. Westhovens R, Robles M, Ximenes AC, et al. Clinical efficacy and safety of abatacept in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis and poor prognostic factors. *Ann Rheum Dis*. Epub 2009 Jan 5.
24. Jones G. The AMBITION trial: tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:189–95.
25. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46:1443–50.
26. Heldmann F, Dybowski F, Saracbası-Zender E, et al. Update on biologic therapy in the management of axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2010;12:325–31.
27. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis. An observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:697–705.
28. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis* 2010;69:976–86.
29. Virkki LM, Valleala H, Takakubo Y, et al. Outcomes of switching anti-TNF drugs in rheumatoid arthritis—a study based on observational data from the Finnish Register of Biological Treatment (ROB-FIN). *Clin Rheumatol* 2011;30:1447–54.
30. Reed MR, Taylor AL. Tumor necrosis factor inhibitors in ankylosing spondylitis. *Intern Med J* 2008;38:781–9.
31. Favalli EG, Caporali R, Sinigaglia L, et al. Recommendations for the use of biologic therapy in rheumatoid arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology II. Safety. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(3 Suppl 66):S15–27.
32. Hyrich KL. Assessing the safety of biologic therapies in rheumatoid arthritis: the challenges of study design. *J Rheumatol Suppl* 2005;72:48–50.
33. Visser K, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1333–7.
34. Wiglesworth AK, Ennis KM, Kockler DR. Belimumab: a BlyS-specific inhibitor for systemic lupus erythematosus. *Ann Pharmacother* 2010;44:1955–61.
35. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <http://www.thelancet.com> Published online Febr,7,2011.
36. Kiechl S, Willeit J, Schett G. Denosumab, osteoporosis, and prevention of fractures. *N Engl J Med* 2009;361:2188–9.
37. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009;361:756–65.
38. Leask A. Towards an anti-fibrotic therapy for scleroderma: targeting myofibroblast differentiation and recruitment. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2010;3:8.