

OBRAVNAVA REVMATIČNEGA BOLNIKA OB UVEDENI BIOLOŠKI TERAPIJI

– KLINIČNA PRIMERA IZ LEKARNIŠKE PRAKSE

RHEUMATIC PATIENTS TREATMENT AFTER THE INTRODUCTION OF BIOLOGICAL THERAPY - CLINICAL CASES IN PHARMACY PRACTICE

AVTOR / AUTHOR:

Darja Ogulin, mag. farm., mag. ekon. in posl. ved

*Dolenjske lekarne Novo mesto, Kandijska cesta 1,
8000 Novo mesto*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: darjamuc1@gmail.com

1 UVOD

Revmatični bolniki imajo v Sloveniji na voljo biološka zdravila iz različnih skupin. Za zdravljenje revmatičnih bolezni se najpogosteje uporabljajo biološka zdravila iz skupine tumorje nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF- α) (1).

TNF- α je ključni mediator vnetja in imunskega sistema. Direktna vezava in nevtralizacija TNF- α zavira in ima vpliv na številne specifične poti in odzive imunskega sistema, zato lahko zaviralci TNF- α prispevajo k oslavljenemu imunskemu sistemu organizma in povečani občutljivosti za okužbe. Posledično lahko pričakujemo pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce TNF- α , večjo pojavnost nalezljivih okužb (2, 3, 4).

V prispevku se bomo osredotočili na obravnavo revmatičnega bolnika v lekarni ob uvedeni biološki terapiji z zaviralci TNF- α in problematiko krepitve imunskega sistema ter pojavljanja potencialnih okužb pri biološki terapiji revmatičnih bolezni.

2 KLINIČNA PRIMERA IZ LEKARNIŠKE PRAKSE

2.1 PRIMER 1

2.1.1 OPIS PRIMERA

Gospa, stara 37 let, je dobila zdravilo, ki ga je predpisal zdravnik specialist:

- golimumab 50 mg.

Iz pogovora smo izvedeli, da ima gospa psoriatični artritis in je nekaj odmerkov golimumaba prejela v specialistični ambulanti. Gospo je zanimalo, na kaj mora biti pozorna pri jemanju zdravila.

Svetovanje bolniku v lekarni:

Bolnici smo pojasnili, kako pravilno in varno uporabljati predpisano zdravilo (odmerjanje, časovni okvir jemanja, način aplikacije in ostalo). Razložili smo ji, da se pri aplikaciji



zdravila lahko pojavijo rdečina in druge lokalne reakcije. Opozorili smo jo, da mora zdravilo prenesti domov čim hitreje in v ustrezni hladilni torbici ter ga shranjevati v hladilniku pri 2-8°C, zaščiteno pred svetlobo, paziti mora, da ne zamrzne. Prav tako smo jo opozorili, da zdravilo golimumab lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji, saj se lahko pojavi omotičnost. Svetovali smo ji, da naj bo pozorna ob kakršnikoli okužbi, saj se pri uporabi golimumaba lahko razvijejo tudi hujše okužbe. Gospo smo opozorili, da naj se v primeru težav, kot so na primer dolgotrajen kašelj ali/in povišana temperatura, obrne na osebne zdravnika ali zdravnika specialista.

Po petih mesecih terapije z golimumabom je bolnica prišla v lekarno in želela kupiti za dvig odpornosti naslednje zdravilo:

- suhi sok, iztisnjen iz ameriškega slamnika, 80 mg, v obliki tablet.

Iz pogovora smo izvedeli, da je imela zadnjo okužbo pred dvema tednoma.

Svetovanje bolniku v lekarni:

Bolnico smo opozorili, da je pojav zmanjšane imunske odpornosti verjetno posledica uporabe biološkega zdravila golimumaba. Povedala je, da se ji prehladi ponavljajo in da se zelo hitro prehladi, zato bi rada okrepila imunski sistem. Glede na njeno diagnozo in terapijo smo ji odsvetovali uporabo omenjenega pripravka ameriškega slamnika, saj smo ob pregledu interakcij med golimumabom in suhim iztisnjenim sokom ameriškega slamnika zaznali interakcijo stopnje D. Iz previdnosti smo ji odsvetovali uporabo ostalih zdravil in pripravkov, ki vplivajo na imunski sistem, in ji priporočili okrepitev imunskega sistema z nefarmakološkimi ukrepi, kot je način življenja z manj stresa, zmerna telesna dejavnost in podobno.

2.1.2 DISKUSIJA

Pri svetovanju bolniku ob prvi izdaji golimumaba in drugih zaviralcev TNF- α lekarniški farmacevt opozori bolnika na najbolj pogoste neželene učinke zdravila in načine ukrepanja ob pojavu le-teh.

Pri subkutani administraciji zaviralcev TNF- α na mestu vboda bolniki najpogosteje doživijo zbadanje, draženje in/ali eritem na mestu injiciranja. Večina revmatičnih pacientov aplikacijo zaviralcev TNF- α sicer dobro prenaša, vendar

izvedene študije kažejo, da 2 do 11 odstotkov bolnikov pri aplikaciji golimumaba doživi omenjene neželene učinke (3, 5). V primeru, da pride do lokalne reakcije pri subkutani uporabi biološkega zdravila, svetujemo bolnici hlajenje in počitek, v primeru večjih težav pa uporabo antihistaminika v obliki gela ali tablet. Bolnica si lahko sama injicira golimumab enkrat na mesec, na isti datum vsak mesec, po ustreznem usposabljanju iz tehnike subkutanega injiciranja. Injicira si celotno količino zdravila v skladu z obsežnimi navodili za injiciranje (6). Po subkutani aplikaciji golimumaba se lahko pojavi omotica, po uporabi adalimumaba pa se lahko pojavita vrtoglavica in poslabšanje vida, zato v kolikor se omenjeni učinki pojavijo, odsvetujemo vožnjo in upravljanje s stroji (6, 7). Zaradi problematike z vidika okužb pri terapiji z zaviralci TNF- α (3, 4) bolnico opozorimo tudi, da spremlja pojav kakršnekoli okužbe. Pri golimumabu in certolizumab pegolu, ki sta novejša predstavnika zaviralcev TNF- α , so informacije o povečanem tveganju za infekcije omejene in večinoma temeljijo na podlagi randomiziranih kontroliranih študij (8), zato je smiselno, da bolnico opozorimo, da sporoči farmacevtu ali zdravniku kakršen koli neželen učinek, ki se pojavi ob terapiji z golimumabom.

Ker je terapija z biološkimi zdravili iz skupine zaviralcev TNF- α lahko problematična z vidika okužb (3, 4), bolniki poskušajo dvigniti odpornost z različnimi pripravki. Pri uporabi zaviralcev TNF- α lahko pride do interakcij z zdravili, dostopnimi brez recepta, prehranskimi dopolnili in drugimi pripravki. Posledice interakcij so lahko spremembe kliničnega učinka biološkega zdravila in večje tveganje za pojav neželenih učinkov (9). Pripravki ameriškega slamnika vplivajo na delovanje imunskega sistema, mehanizem imunostimulativnega delovanja ameriškega slamnika je zapleten in ga še niso povsem pojasnili (10). Na podlagi študij imajo pripravki iz ameriškega slamnika imunostimulativno delovanje, zato lahko zmanjšajo terapevtski učinek golimumaba in drugih imunosupresivov. V tem primeru omenjeni pripravki niso priporočeni (10, 11). Tudi nekateri vitamini (A, B, C, D, E) vplivajo na delovanje imunskega sistema (12). Pri revmatičnih bolnikih z uvedeno terapijo z zaviralci TNF- α zaradi previdnosti in pomanjkanja študij, ki bi nakazovale varnost uporabe, odsvetujemo uporabo zdravil, prehranskih dopolnil in drugih pripravkov, ki imajo vpliv na imunski sistem. Poleg tega je revmatoidni artritis kronična, vnetna, sistemska avtoimunska bolezen neznane etiologije (13), pri kateri je v skladu s strokovnimi podatki iz literature ameriški slamnik kontraindiciran (10). Tudi pripravki, ki vsebujejo kurkumin in katehine iz zelenega čaja lahko vplivajo na delovanje zaviralcev TNF- α , zato uporabo

le-teh prav tako odsvetujemo, saj se v nasprotnem primeru lahko zveča možnost pojava tuberkuloze ali pospeši aktiviranje latentne okužbe (9).

ALI STE VEDELI?

Revmatičnim bolnikom z uvedenim zaviralcem TNF- α odsvetujemo uporabo zdravil, prehranskih dopolnil in drugih pripravkov, ki vplivajo na imunski sistem.

V tem primeru je smiselno, da bolnici za dvig odpornosti svetujemo nefarmakološke ukrepe. Najpomembnejši ukrep pri krepitvi imunskega sistema je zmanjšanje stresa. Akutni stres stimulira imunski sistem, medtem ko ga kronični zavira. Neobvladovanje stresa dalj časa lahko vodi v kronični stres in oslabitev imunskega sistema (14). Bolnici zato svetujemo, da se izogiba dolgotrajnemu stresu in uporablja različne načine za zmanjšanje stresa, kot so zmerna telesna dejavnost, ustrezna prehrana, uporaba različnih sprostitvenih tehnik in podobno.

2.2 PRIMER 2

2.2.1 OPIS PRIMERA

Bolnica, stara 43 let, pride v lekarno od osebnega zdravnika z naslednjimi recepti:

- paracetamol 500 mg,
- tobramicin 3mg/ml kapljice za oko,
- terbinafin 10mg/g krema.

Pove, da ima že en teden povišano telesno temperaturo in nekaj dni vneta oči. Ima konjunktivitis. Težave s kožo med prsti na nogah ima že dlje časa, saj se ji okužbe ponavljajo. Prav tako ima pogosto herpes na ustnicah.

Svetovanje bolniku v lekarni:

Bolnici izdamo predpisana zdravila in svetujemo o uporabi zdravil. Pri pregledu terapije preko kartice zdravstvenega zavarovanja (KZZ) opazimo, da bolnica prejema tudi zaviralec TNF- α , adalimumab. Bolnica tega podatka v lekarni ne pove. Po pogovoru ugotovimo, da uporablja biološko zdravilo dve leti, in sicer za zdravljenje revmatoidnega artritisa. Opozorimo jo na možnost pogostejšega in hitrejšega pojava okužb pri terapiji z biološkim zdravilom. Bolnici ra-

zložimo, da so omenjene okužbe (bakterijske, glivične in virusne okužbe) lahko posledica uporabe biološkega zdravila in naj se v primeru večjih težav obrne na revmatologa ali osebnega zdravnika. Opozorimo, da se zapleti zaradi okužb lahko pojavijo še daljši čas po ukinitvi biološkega zdravila. Svetujemo ji tudi preventivne ukrepe za preprečevanje možnih okužb, na primer umivanje rok, izogibanje povzročiteljem okužb, ipd.

2.2.2 DISKUSIJA

Iz pregleda terapije je razvidno, da bolnica prejema biološko zdravilo zaviralec TNF- α adalimumab, kar nakazuje na problematiko z vidika okužb pri terapiji z zaviralci TNF- α . V nadaljevanju podajamo podrobnejšo obrazložitev o pridobljenih podatkih glede pojavljanja okužb pri terapiji z zaviralci TNF- α in tveganjih pri uporabi le-teh pri revmatskih bolnikih.

V smislu zagotavljanja varnosti terapij z biološkimi zdravili so tveganja za okužbe, tudi reaktivacije latentnih, pomemben dejavnik (3). Zaviralci TNF- α bistveno zmanjšajo invazivnost pri bolnikih s hujšo obliko revmatoidnega artritisa, po drugi strani je potrebna previdnost pri uporabi zaradi tveganj za okužbe (4).

Iz pregleda terapije in po pogovoru z gospo je razvidno, da se pri bolnici pojavljajo bakterijske, glivične in virusne okužbe. V literaturi so dobro dokumentirane tako virusne, bakterijske, glivične kot tudi okužbe s praživalmi pri pacientih, ki so prejeli zaviralce TNF- α , ne glede, če so jih uporabljali kot monoterapijo ali kot kombinacijo z drugimi imunosupresivnimi učinkovinami (2). Biološka terapija je povezana s povečanim tveganjem za okužbe, zato je potrebno preprečevati okužbe, še posebej resne ter aktivne okužbe (3, 4, 6, 7, 15). Okužbe in zapleti okužb se lahko pojavijo še nekaj mesecev po ukinitvi zaviralca TNF- α , v primeru adalimumaba tudi do 4 mesece po ukinitvi zdravila (6, 7). V eni od študij so ugotovili, da so klinično pomembne invazivne glivične okužbe relativno običajne pri pacientih, ki prejema terapijo z zaviralci TNF- α . Pri tem so ugotovili, da se največ okužb pojavlja pri uporabi infliksimaba, sledi etanercept in nekaj primerov omenjenih glivičnih okužb je bilo opisanih tudi pri terapiji z adalimumabom (2).



ALI STE VEDELI?

Bolniki, ki uporabljajo zaviralce TNF- α , so bolj dovzetni za resne okužbe. Tudi več mesecev po ukinitvi zdravljenja je večja možnost pojava resne okužbe in zapletov.

Neželeni učinki omenjene skupine zdravil vključujejo tudi zvečano možnost pojava virusnih infekcij in reaktivacije virusov. Tovrstne infekcije imajo pogosto atipično klinično sliko, kar ovira hitro postavitev diagnoze in zdravljenja ter posledično klinični izid okužbe (8). Pacienti, ki prejemajo terapijo z omenjenimi biološkimi zdravili, imajo večjo možnost okužb z virusom herpes simplex in legionelo (3). Pacienti, ki prejemajo terapijo z zaviralci TNF- α (adalimumab, etanercept, infliksimab) imajo 3-krat večjo verjetnost za pojav okužbe z virusom herpes zoster v primerjavi z ostalo populacijo (8). Prav tako imajo pacienti z revmatoidnim artritisom večje tveganje za okužbo z virusom herpes zoster kot tisti, ki revmatoidnega artritisa nimajo. Iz literature je razvidno, da se z uporabo bioloških zdravil poveča tveganje za okužbe z virusom herpes zoster (3). Pri pacientih, ki prejemajo biološko terapijo, je zelo pomembno zgodnje odkritje znakov in simptomov okužbe z virusom herpes zoster in zgodnje zdravljenje ter preprečitev možnih komplikacij in zapletov, kot so postherpetična nevralgija, optični nevritis, aseptični meningitis in meningoencefalitis (8).

Farmacevt v lekarni naj bi prepoznal in ocenil resnost znakov in simptomov, ki mu jih bolnik pove. Ključnega pomena je pravočasno prepoznavanje okužbe in pravočasno zdravljenje, da ne pride do resnejših okužb in zapletov. Pri omenjenih bolnikih se namreč lahko pojavijo zapleti, ki so lahko v nekaj urah tudi usodni. Sprva se pojavljajo običajne bakterijske okužbe ran, zgornjih dihal in urinske infekcije, nato se po nekaj mesecih zdravljenja lahko pojavijo oportunistične okužbe (9). Pri uporabi zaviralcev TNF- α , ki so nekaj časa že v uporabi (adalimumab, etanercept, infliksimab), so resne bakterijske okužbe dobro dokumentirane v številnih registrih in bazah podatkov. Povečano tveganje je ugotovljeno pri vseh treh omenjenih zaviralcih TNF- α , zlasti v prvih šestih mesecih od začetka zdravljenja, in sicer poročajo o povečani stopnji pljučnic in resnih okužb kože ter mehkih tkiv (3). Pljučnica je ena od najpogostejše dokumentiranih resnih infekcij (2, 3). Pri tem je pomembno, da ob pojavu suhega neproduktivnega kašlja, ki se poslabša po aplikaciji adalimumaba, bolnik obišče zdravnika, da se izključi intersticijska pljučnica. V primeru pojava omenjene infekcije je potrebno čim hitreje ukrepati, da preprečimo neželene zaplete, vključno s smrtjo. Poročali so že o pojavu

intersticijske pljučnice pri infliksimabu, etanerceptu in tudi adalimumabu, zato je potrebna večja previdnost pri njihovi uporabi (15). Če se pojavijo znaki okužbe, kot so povišana telesna temperatura, kašelj, hripavost, bolečine v spodnjem delu hrbta, boleče in oteženo uriniranje, podplutbe ali krvavitve ter slabo počutje, je nujen posvet z zdravnikom (9).

ALI STE VEDELI?

Pri bolnikih, ki uporabljajo zaviralce TNF- α , in imajo resno okužbo se lahko pojavijo zapleti, ki so lahko v nekaj urah tudi usodni.

Na področju varne uporabe nekaterih bioloških zdravil, ki so starejši predstavniki zaviralcev TNF- α (etanercept, infliksimab in adalimumab), so izvedene številne raziskave (randomizirane, retrospektivne) in metaanalize, obstajajo nacionalni registri bolnikov in opisi primerov pojavljanja okužb in njihovih zapletov, s katerimi zagotavljamo dragocen vir informacij za varnost terapije z biološkimi zdravili (3). Preprečevanje in opozarjanje na večje tveganje za okužbe ter poročanje o pojavu omenjenih neželenih učinkov, predvsem pri novejših bioloških zdravilih, je poglavitna skrb vseh zdravstvenih delavcev, ki sodelujejo pri obravnavi bolnika, ki prejema biološka zdravila.

V primeru pojava hujše okužbe bolniku specialist prekine terapijo z biološkim zdravilom dokler se le-ta ne pozdravi. Možna je ponovna uvedba zdravljenja, ko ni prisotnih kontraindikacij. Ko je bolnik brez okužb, lahko specialist ponovno uvede biološko zdravilo (4).

Revmatičnim bolnikom, ki prejemajo biološko zdravilo, je smiselno svetovati preventivne ukrepe za preprečevanje okužb, in sicer pogosto umivanje rok, izogibanje in preprečevanje stikov z ljudmi, ki imajo okužbe in cepljenje svojcev (9). Hkrati je bistvenega pomena, da lekarniški farmacevti prepoznajo simptome in znake spremljajočih neželenih učinkov zdravil in posledice oslabiljenega imunskega sistema (prehladna obolenja, gripi podobni simptomi in znaki, okužbe zgornjih dihal, ipd.), kjer lahko svetujejo samozdravljenje. Zelo pomembno je, da bolniki in njihovi skrbniki znajo prepoznati resnejše okužbe in kako pri tem ukrepati. Pomembno je tudi, da znajo bolniki preprečiti potencialne okužbe s preventivnimi ukrepi. Terapijo z biološkim zdravilom morajo dobro poznati ter razumeti pomen pravočasnega zdravljenja okužb.

3 SKLEP

V določenih primerih so okužbe bolnikov z revmatičnimi boleznimi, ki so uporabljali zaviralce TNF- α , povzročile hude, celo usodne zaplete, zato svetujemo revmatičnim bolnikom z omenjeno terapijo, da so pozorni na pojav neželenih učinkov, zlasti prvih šest mesecev po uvedbi terapije, v primeru povečanja odmerka ali pri uvedbi kombinacije z drugimi imunosupresivi. Revmatičnim bolnikom, ki prejemajo zaviralce TNF- α , zaradi pomanjkanja informacij odsvetujemo uporabo zdravil, prehranskih dopolnil in drugih pripravkov, ki vplivajo na imunski sistem.

Pri blažjih in kratek čas trajajočih okužbah lahko lekarniški farmacevt svetuje samozdravljenje po izdelanih protokolih samozdravljenja. V kolikor lekarniški farmacevt prepozna znake in simptome, ki nakazujejo na hujše okužbe ali ugotovi dalj časa trajajočo okužbo, pacienta napoti na posvet k zdravniku oziroma specialistu. S preprečevanjem okužb in njihovih zapletov vsi vključeni zdravstveni delavci prispevamo k varni uporabi bioloških zdravil pri bolnikih z revmatičnimi obolenji.

4 LITERATURA

1. Tayar JH, Lopez-Olivo MA in Suarez-Almazor ME. Adalimumab: 8 years of experience in rheumatoid arthritis 2013; 8(2): 165-184.
2. Tsioudras S, Saminis G, Boumpas DT et al. Fungal Infections Complicating Tumor Necrosis Factor α Blockade Therapy. *Mayo Clin Proc* 2008; 83 (2): 181-194.
3. Horton SC, Nam JL, Buch MH. Safety of biologics in rheumatoid arthritis. *Int J Clin Rheumatol* 2012; 7(4): 425-451.
4. Lama A, Saikia H. Targeted therapies for rheumatoid arthritis: A review. *IJPSR* 2011; 2 (5): 1116-1134.
5. Jeffrey RC, Jasvinder AS. Use of Biologics in Rheumatoid Arthritis: Current and Emerging Paradigms of Care. *Clin Ther* 2011; 33 (6): 679-707.
6. European Medicines Agency. SmPC zdravila Simponi. <http://www.emea.europa.eu/dostopano>: 24. 06. 2013.
7. European Medicines Agency. SmPC zdravila Humira. <http://www.emea.europa.eu/dostopano>: 26. 06. 2013.
8. Di Constanzo L, Ayala F, Megna M et al. The risk of herpes zoster in the anti-TNF- α era: a case report and review of the literature. *J Dermatol Case Rep* 2013; 7 (1): 1-4.
9. Rathee P, Chaudhary H, Rathee S et al. Immunosuppressant: A Review *The Pharma Innovation Journal* 2012; 1 (12): 90-101.
10. Kreft S, Kočevár Glavač N. et al. Sodobna fitoterapija: z dokazi podprta uporaba zdravilnih rastlin, Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo, 2013.
11. LEXI.COMP. Interakcije golimumaba (Simponi) in suhi, izstisnjeni sok ameriškega slamnika 80 mg (Immunal): <http://online.lexi.com/lco/action/interact>. Dostopano: 28.06.2013.
12. Mora JR, Iwata M, Von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Immunol* 2008; 8: 685-698.
13. Lukas C, Combe B, Morel J. Rheumatoid arthritis and the evolution of therapy: from symptomatic to bench-to-bedside biological drugs *Future Rheumatol* 2007; 2(2): 143-152.
14. Niess JH, Mönnikes H, Dignass AU et al. Review on the Influence of Stress on Immune Mediators, Neuropeptides and Hormones with Relevance for Inflammatory Bowel Disease. *Digestion* 2002; 65: 131-140.
15. Jamazaki H, Isogai S, Sekurai T et al. A case of adalimumab-associated interstitial pneumonia with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 518-521.