

Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen,
(igazgató: Remenyik Éva dr., egyetemi tanár)

Humira terápia bevezetése súlyos psoriasis vulgarisban szenvedő betegnél*

Initiation of Humira therapy in a patient with severe psoriasis vulgaris*

SZEGEDI ANDREA DR., HERÉDI EMESE DR., BODNÁR EDINA DR., REMENYIK ÉVA DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők egy 61 éves férfi beteg esetét ismertetik, aki súlyos terápia rezisztens psoriasis vulgarisban szenved. Éveken keresztül részesült Raptiva biológiai terápiában, majd a készítmény forgalmazásának felfüggesztése után biológiai terápiaváltást követően Humira kezelés került bevezetésre. A beteg jelenleg tünet- és panaszmentes.

A szerzők felhívják a figyelmet arra, hogy amennyiben az egyik biológiai terápiás készítményt hatástalanság, mellékhatások jelentkezése vagy egyéb okból felfüggeszteni szükséges, egyéb biológiai terápiás formák alkalmazása javasolt.

SUMMARY

The authors present the case of a 61-year-old male patient suffering from severe, therapy resistant psoriasis vulgaris. He received Raptiva treatment for years but after the withdrawal of the drug from the European market, Humira therapy was initiated. He is now symptom free and without complaints.

The authors would like to emphasize, that in case of cessation of one form of biologic agents because of inefficiency, side effects or other reasons, switching to other forms of biologic treatments is proposed.

Kulcsszavak:

biológiai terápia - psoriasis vulgaris

Key words:

biologic therapies - psoriasis vulgaris

A biológiai terápiák alkalmazása világszerte és hazánkban is forradalmasította számos immun mediált gyulladásos kórkép, köztük a psoriasis vulgaris és az arthritis psoriatica kezelését. Az irodalmi közlésekben olvasott, valamint a klinikai gyógyszervizsgálatokban megjelenő számos további molekula mutatja, hogy feltehetően az új „biológiai terápiás korszaknak” még csak az elején járunk, és robbanásszerű változásokra számíthatunk a közeljövőben. Ezek a készítmények, a betegségek patomechanizmusának részletesebb megismerésének köszönhetően, hatásukat a konvencionális gyógyszerektől eltérően sokkal szelektívebben fejtik ki, így hatékonyságuk kimagasló (1, 2). Ugyancsak előnyük, hogy mivel fehérje természetű anyagok, lebontásuk és kiválasztásuk nem kötődik egy szervhez sem, ezért alkalmazásuk során klasszikus szövetkárosító hatással vagy gyógyszerinterakcióval nem kell számolni (3, 4). A biológiai terápiában részesülő betegeknek bizonyos körülmények között szükséges lehet terápiaváltás egy adott biológiai terápiás csoporton belül vagy különböző csoportok között. Egy esetünket mutatjuk be, akinél efalizumab (Raptiva) terápiát váltottunk át adalimumab (Humira) kezelésre.

Esetismertetés

61 éves férfi beteg 40 éve szenved pikkelysömörben. Családjában más psoriasisos beteg nem ismert, arthritis psoriaticának megfelelő panaszai nincsenek. Egyéb betegségei közül gyógyszeresen kontrollált hypertonia és nephrolithiasis emelendő ki. Korábban részesült lokális szteroid terápiákban, UVB, szisztémás, majd fürdő PUVA kezelésben, acitretin (Neotigason), methotrexat (Methotrexat) és cyclosporin A (Sandimmun Neoral) gyógyszeres kezelésben, melyeket az évek során vagy fokozatosan kialakuló ineffektivitás, vagy mellékhatások jelentkezése miatt kellett elhagyni.

2005 decembere óta, egyedi méltányosság alapján, Raptiva injekciós kezelést kapott, mely alatt tünetmentes volt (hetente 1 mg/tskg). 2009 márciusában az European Medicines Agency (EMA) a Raptiva forgalmazását felfüggesztette, így a betegnél a gyógyszert nem tudtuk tovább alkalmazni. Az irodalomban közölt rebound veszélye miatt azonban Methotrexat kezelés (15 mg/hét) indult, azonban gasztrointesztinális panaszok jelentkezése és fokozatosan progrediáló bőrtünetei miatt újabb biológiai terápia alkalmazásának szükségessége merült fel.

Klinikai vizsgálat során az obes betegen testszerte, döntően a törszön, hason és végtagok feszítő felszínén 4-15 cm átmérőjű, éles szélű, erősen hyperaemias, néhol vasok hyperkeratosisal fedett plakkok voltak láthatók (1a. ábra). A teljes fejbőr, homlokra is terjedve élénk hyperaemias volt, apró elemű száraz, ezüstös squamával fedve. Kézkörmökön a disztális körömszél alatt sárga masszából álló felrakódás volt észlelhető, mely a körömlemezeket megemelte. PASI értéke 22, DLQI 26 volt.

Ekkor ismételt kivizsgáláson esett át: rutin laborok jelentős eltérés nélkül, vírus szerológia (HIV, HCV, HBV), autoimmun szerológia negatív. Mellkas Rtg és hasi UH nem jelzett kóros eltérést, PPD

* Szponzorált közlemény



1a. ábra.

Raptiva felfüggesztését követően Methotrexat kezelés alatt látott klinikai kép



1b. ábra. Humira kezelés 16. hetében látott klinikai kép

teszt anergiás volt, így a pulmonológus csak mellkasi CT birtokában adott véleményt. CT negatív volt. Kardiológus kontraindikációt nem talált.

2009 áprilisában 4 héttel a Raptiva elhagyása után Humira sc. injectiós kezelést indítottunk. Az első héten 80 mg, második héten 40 mg, ezt követően kéthetente 40 mg dózisban alkalmazta otthonában az injectiót. A Methotrexatot egy hónap alatt leépítettük, jelenleg csaknem tünetmentes, panaszmentes, (1.b ábra). PASI és DLQI értékei a következőkben alakultak: 4. héten PASI:16, DLQI:6, 8. héten PASI:10, DLQI:3, 12. héten PASI:4, DLQI:0, 16. héten PASI:3, DLQI:0.

Megbeszélés

A psoriasis vulgaris és arthritis psoriatica kezelésében alkalmazott biológiai terápiákat hatásmechanizmusuk szerint több csoportra oszthatjuk (1. táblázat). Ezek közül

legismertebbek, világszerte széleskörben alkalmazottak és a gyakorlat számára hazánkban jelenleg elérhetőek a TNF-alfa gátlók. A TNF-alfa gátlók piacra kerülése óta, 10 év alatt több mint 1.000.000 beteg részesült ilyen típusú biológiai kezelésben. Ezeknek a készítményeknek alapvetően 2 formája ismert. A TNF-alfa citokin ellen termeltetett antitestek és a szolubilis TNF receptor készítmények (3). A TNF-alfa ellen termeltetett monoklonális antitestek lehetnek kiméra antitestek, melyek legalább 25 %-ban egérben előállított részt tartalmaznak, lehetnek humanizált antitestek, melyek kb. 5%-ban tartalmaznak egérben előállított fehérje részt, valamint megjelentek a teljesen humán antitestek is (1. táblázat) (3, 5). A vegyületek „-ximab” végződése kiméra antitestet jelöl, a „-zumab” a humanizált, míg a „-mumab” a teljesen humán változat megnevezésére szolgál (3). Ez utóbbiak közé tartozik az adalimumab (Humira), melyet Magyarországon 2009 januárja óta psoriasis vulgarisban szenvedő betegeknek is alkalmazhatunk.

Az irodalomban közölt, a készítmény hatékonyságát tanulmányozó vizsgálatok közül 2006-ban jelent meg Gordon és munkacsoportja által végzett felmérés, melyben 147 Humirával kezelt beteg közül, azok akik 40 mg dózisban hetente kapták a készítményt a 24. héten 72%-ban, a 60. héten 64%-ban mutattak 75%-os PASI javulást (6). Akik kéthetente 40 mg dózisban (hazánkban ez az engedélyezett kezelési mód) kapták az injectiót a 24. héten 64%-ban, a 60. héten 56%-

ban mutattak PASI75-ös javulást. Egy másik tanulmányban 1212 beteg kezelése során kapott eredmények alapján a kéthetente történő kezelésekkal a betegek 71%-ánál lehetett a 16. héten PASI75-ös javulást elérni, és ez a javulás az 52. héten is fenntartható volt (7). Egy harmadik közlemény pedig a Humira terápia és a konvencionális Methotrexat kezelés hatékonyságának összehasonlítása során állapította meg az injekciós készítmény szignifikánsan magasabb effektivitását a gyógyszeres terápiával szemben. PASI75%-os javulást a Humira terápiában részesültek 79,6%-a ért el 16 hét után, míg ez az érték a Methotrexat esetében 35,5% volt (8).

Saját magyarországi tapasztalataink a 2009-es engedélyeztetési dátum miatt még csupán rövid távúak és kevés

TNF-α antagonisták	I. Monoklonális antitestek Infliximab – Remicade* (kiméra antitest) Adalimumab – Humira* (teljesen humán antitest) <i>Golimumab</i> (teljesen humán antitest) II. Szolubilis TNF-receptor készítmények Etanercept- Enbrel*
IL-12/IL-23 p40 alegység gátlók	<i>ABT-874</i> <i>Ustekinumab</i>
T limfocitákra hatók	Alefacept – Amevive*** (LFA-3 IgG1 fúziós protein) Efalizumab – Raptiva** (LFA-1 CD11 alegysége elleni antitest) Anti-CD4 mAB§ Anti-CD25 mAB (Daclizumab, Basiliximab)§-vesetx-ban FDA engedélye van CTLA4 IgG§- RA-ban FDA engedélye van
Egyéb	rhu IL-10§ rhu IL-4§

*Magyarországon elérhető, **kivonták a forgalomból, ***USA-ban elérhető, §fázis vizsgálat alatt álló készítmények

1. táblázat

Psoriasis vulgaris és/vagy arthritis psoriatica kezelésében engedélyezett vagy vizsgálat alatt lévő biológiai terápiák

betegre terjednek ki. A Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikáján eddig Humira kezelésben részesülő betegek adatai nem elegendőek korrekst statisztikai számítások elvégzésére, ugyanakkor a fenti betegismertetéssel szeretünk volna rávilágítani egy új, hatékony biológiai terápiás eszköz megjelenésére.

Betegünknel a Raptiva felfüggesztése után azonnal elindított Methotrexat terápia mellett is egy hónap alatt jelentős progresszió alakult ki, a bevezetett Humira injekciós terápia ezt a progressziót felfüggesztette. A beteg 4 hónap alatt csaknem tünetmentessé vált, a korábbi vasok hyperkeratossissal fedett plakkok helyén halvány hyperaemias, nem tapintható, nem beszűrt maculák maradtak hátra. Mellékhatást nem észleltünk, a betegnek panasza nincs.

Biológiai terápiák esetén, amennyiben hatáscsökkenés, mellékhatások jelentkezése vagy egyéb okból terápia váltás szükséges, és a súlyos tünetek, valamint a korábbi konvencionális gyógyszeres kezelés sikertelensége indokolja, javasolt további biológiai terápiára váltani a kezelést.

Ezek lehetnek azonos hatástani csoportból származók is (TNF-alfa gátlók csoportján belüli váltás), de lehetnek eltérő csoportból választott készítmények (9, 10, 11). Yip és mtsai három, krónikus plakkos psoriasis vulgarisban szenvedő, efalizumabra refrakter betegük kapcsán hangsúlyozták, hogy Raptiva elhagyását követően a rebound veszélyét a Raptiva fokozatos elhagyásával, szisztémás ágensek (pl. methotrexat, cyclosporin A) bevezetésével vagy egyéb biológiai terápia beállításával lehet csökkenteni. A szerzők infliximab bevezetésével értek el tünetmentességet (10). Betegünknel az azonnal elindított Methotrexat mellett kialakult progressziót Hu-

mira bevezetésével uralni tudtuk. Saját esetünkben egy T sejtekre ható biológiai terápiát váltottunk TNF-alfa gátló monoklonális antitestre, mely mellett a beteg havonta egy alkalommal jár kontrollra, otthonában kéthetente egy alkalommal sc. injekció formájában alkalmazza a Humira terápiát.

IRODALOM

1. Nickoloff B. J., Stevens S. R.: What have we learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol* (2006) 54, 143-151.
2. Szedegi A., Gyulai R.: A TNF-gátló biológiai terápiák biztonságossága psoriasisban. *Magyar Immunológia* (2008) 7, 4-11.
3. Múzes Gy.: Tumornekrózis-faktor-alfa-gátlás: nemkívánatos klinikai következmények, a biztonságosság kérdése. *LAM* (2009) 19, 265-271.
4. Castelo-Soccio L., Van Voorhees A.S.: Long-term efficacy of biologics in dermatology. *Dermatologic Therapy* (2009) 22, 22-33.
5. Farhi D., Dupin N.: Biologic therapies in the treatment of psoriasis. *Presse Med* (2009) 38, 832-43.
6. Gordon K.B. et al.: Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: Double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* (2006) 55, 598-606.
7. Menter A. et al.: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* (2008) 58, 106-115.
8. Saurat J.-H. et al.: Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology* (2008) 158, 558-66.
9. Haitz K. A., Kalb R. E.: Infliximab in the treatment of psoriasis in patients previously treated with etanercept. *J Am Acad Dermatol* (2007) 57, 120-125.
10. Yip L., Harrison S., Foley P.: From biologic to biologic to biologic: Lessons to learn for erythrodermic and recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Australasian Journal of Dermatology* (2008) 49, 152-155.
11. Carey W. et al.: Relapse, rebound, and psoriasis adverse events: an advisory group report. *J Am Acad Dermatol* (2006) 54, 171-181.