

*Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika
(igazgató: Kárpáti Sarolta dr., egyetemi tanár)*

Nézzünk a tükörbe! – A Humira hosszútávú hatásossága és biztonságossága a magyarországi tapasztalatok tükrében*

Let there be light! Long term efficacy and safety of Humira in the light of Hungarian experience

WIKONKÁL NORBERT DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

A biológiai terápia közepes- súlyos egyéb terápiára nem reagáló psoriasis kezelésében pótolhatatlan fegyverünké vált az elmúlt években. A plakk psoriasis kezelésére rendelkezésre álló anti-TNFalfa támadáspontú adalimumab relatíve újabb szer a kezelésben. Hatékonysága és biztonságossága ugyan jól ismert, mégis újabb adatok kerülnek közlésre ebben a témában. Az irodalom áttekintése mellett saját tapasztalatinkról is beszámolunk.

Kulcsszavak:

psoriasis - biológiai terápia - hatékonyság és biztonság - adalimumab, review

SUMMARY

Biological therapy has become an invaluable tool for treating severe, therapy-resistant cases of psoriasis. Adalimumab is the most recent anti TNFalpha monoclonal antibody to treat plaque psoriasis. Efficacy and safety data have already been published, yet new publications emerge from time to time to provide further data. Here we review recent advances on this field and share some of our experience with the use of adalimumab.

Key words:

psoriasis - biological therapy - efficacy and safety - adalimumab - review

A psoriasis az emberiség kezdete óta ismert kórkép, számos történelmi utalást lehet találni rá ókori leírásokban. Már Hippokratész írásában is megjelenik ismert betegségként, bár a psoriasis kifejezés csak jóval később kerül bevezetésre.

A római korban *Celsus* még infektív eredetűnek gondolta, az impetigo egy speciális formájaként értelmezte. A középkorban a lepra egyik variánsaként tekintettek rá, a pácienseket elkülönítették, lepratelepekre zárták, másutt megkülönböztető ruházat és csengő viselésére kötelezték, hogy az egészségesek megfertőződését kivédjék.

1776-ban *Joseph Plenck*, bécsi tanár volt az, aki a pikkelysömört a fertőző kórképek közül kiemelte és a hámlással járó kórképek közé helyezte.

Az angol *Robert Willan* (1757-1812) írta le önálló betegségként, konkrétan két formáját különböztetve meg: leprosa graecorum-ként a pikkelyes, főként a hajas fejbőrt is érintő formát nevezte, míg a psora leprosa kifejezés szolgált az exszudatív forma elnevezésére.

A kórkép pontos megkülönböztetése és a psoriasis név bevezetése *Ferdinand Hebra* bécsi bőrgyógyász pro-

fesszor érdeme, aki 1841-ben *Willan* munkáját továbbgondolva a modern értelemben használt leírást megalkotta.

A pikkelysömör gyakori betegség, Európában, így hazánkban is 2% körüli az előfordulási gyakorisága (1). A férfi:nő arány kiegyenlített, a betegség bármilyen életkorban kialakulhat. Az I-es típusú forma a betegek 65 százaléka, ilyenkor a betegség a pubertás táján jelentkezik és erős genetikai terheltség jellemzi, főként HLA-Cw6, HLA-B13 és HLA-B17 pozitivitással jár (2). A II-es típusú inkább 40 év feletti életkorban jelenik meg leggyakrabban, fenti HLA típusok kevésbé gyakoriak ezekben az esetekben.

A psoriasisra nem mint pusztán bőrbetegségre tekintünk többé, hanem egy komplex immunregulációs zavarként értelmezzük, amelynek leginkább érintett szerve a bőr.

Az immunszuppresszív készítmények hatékonysága a terápiában szintén igazolja ezt az új szemléletet. Emellett annak a komplex immunológiai működészavarnak a hámsejtek mellett belszervi aspektusai is lehetnek, ezek a psoriasis comorbiditásaiként manifesztálódnak. Ebbe a körbe tartoznak psoriasisához társuló ízületi gyulladás,

* Szponzorált közlemény

az arthritis psoriatica, a szerzett anyagcserezavarok, a metabolikus szindróma, dyslipidaemia, inzulinrezisztencia, 2-es típusú diabetes, obesitas (3). Fentiekből részben következik a psoriasis és a hypertonia, kiterjedt atherosclerosis, a stroke, az AMI társulása is (4). Emellett lymphomák, szolid tumorok, depresszió együttes előfordulását is észleljük.

A psoriasis kezelése a biológiai terápiás érában

A biológiai terápia elindítása a hagyományos antipszoriaticus kezelések kudarca után válik szükségessé. A jelenlegi magyarországi OEP finanszírozási előírások szerint 15 és afeletti PASI érték esetén kezdhető biológiai terápia olyan pácienseknél, akiknél a szóba jövő PUVA vagy narrow-band UVB fototerápia, illetve szisztémás terápiás lehetőségek, acitretin, metotrexát, cyclosporin A nem hozott elegendő javulást vagy nem volt a kezelés tolerálható. A biológiai terápia megkezdése előtt a páciens kivizsgálásának részletesnek kell lennie a kezelést kontraindikáló állapotok kizárására, tehát terhességi teszt, teljes vérkép, vizelet, elektrolitok, májfunkciós értékek, antinukleáris antitestek (ANA, anti-DNS), HBV, HCV, RPR és HIV szerológiai vizsgálatok szükségességek.

A látens TBC fellobbanása a biológiai terápiák egyik legrettegettebb szövődménye, ennek kizárására mellkas Rtg, tuberculin teszt, tüdőgyógyász konzílium szükséges. A hagyományos PPD bőrteszt mellett az interferon alapú TBC diagnosztikát is ma már rutinszerűen alkalmazzuk.

A kezelésben ma három TNF támadáspontú készítmény és egy interleukin inhibitor áll rendelkezésre, ezek közül az adalimumabot tekintjük át részletesen.

Adalimumab (Humira)

2002-ben kapott FDA regisztrációt reumatoid arthritisben, majd 2008-ban vált plakk psoriasisban is regisztrálttá az anti-TNF α támadáspontú legújabb biológiai terápiás szer. Az adalimumab tisztán humán monoklonális TNF α ellenes IgG1 osztályú ellenanyag. A TNF α -hoz való kötődése specifikus és magas affinitású, három molekulája 3 TNF molekulát képes irreverzibilisen stabil komplexben megkötni.

Az adalimumab hatékonysága a placebo kontrollált, randomizált, kettős vak CHAMPION klinikai vizsgálattal került igazolásra (5). A vizsgálatba végül 271 páciens került randomizálása, amelyet 15 kieső kivételével mindenki sikeresen befejezett. Ez a vizsgálat egyértelműen megmutatta, hogy a 16-ik héten a betegek közel négyötöde, 79,6% elérte a PASI 75 választ szemben a placebo csoport 18,9%-ával. A teljes feltisztulást, a PASI 100 értéket is a vizsgálatba bevontak 16,7%-ának sikerült elérni, ez a placeboval kezelték 1,9%-os válaszához képest statisztikailag szignifikáns különbség.

A másik jelentős klinikai vizsgálat, amely az adalimumab hosszú távú használata során észlelt biztonságosságot és hatékonyságot, illetve az adalimumab elhagyásá-

nak hatását vizsgálta, a REVEAL study volt (6). A vizsgálatba bevont 1212 páciens 3 szakaszban kapta az adalimumabot: az első szakaszban 16 hétig kettős vak, placebo kontrollós vizsgálat történt egy adalimumab karon (n = 814) és egy placebo karon (n = 398), majd a 16-33-ik hét között a placebo kar betegei adalimumabot kaptak nyílt szakasz formájában (open label extension, OLE), hasonlóan a PASI 75-öt elért adalimumab karon lévő páciensekhez. majd a 33-ik héten a még meglévő PASI 75 választ mutató pácienseket ismételten randomizálták placebo és adalimumabot kapó csoportokra. Hasonlóan a CHAMPION vizsgálatához, a REVEAL esetén is azt lehetett tapasztalni, hogy 16-ik heti PASI 75 válasz igen magas, 71,0% volt, amely aztán a nyílt szakaszban is megmaradt, a 24-ik hétre ez 70,3%-ra változott csupán. A 33-ik hét után placebo kapó karon a páciensek 28,4%-ánál a klinikai hatás elveszett az 52-ik hétre, míg az adalimumabot tovább kapó karon ez a hatásvesztés csak 4,9% volt.

A fenti klinikai vizsgálatokban és további két Humira klinikai vizsgálatban résztvevő betegeket egy további open label vizsgálatba vonták be (7). Ebben a vizsgálatban összesen 1468 páciens vett részt, akik a fenti vizsgálatokat folytatták és együtt mint „all adalimumab treatment” populáció kerültek bevonásra. A bevonásra kerültek kezdetben nyílt szakaszban kapták az adalimumabot akár 252 hétig is ezt megelőzően. Ezt követően az adalimumab elhagyásra került 40 hét időtartamra („W szakasz”), vagy a bőrtünetek markáns romlásáig, majd ismételt kezelés történt újabb 16 hétig („R szakasz”). Az újrakezelt időszak végén történt az eredmények értékelése. Összegezve, a fenti klinikai vizsgálat azt mutatta, hogy az adalimumab elhagyását követően átlag 141 nappal a tünetek recidiváltak. Az ismételt kezelés megkezdésekor azonban a páciensek 69%-a ismétetlen elérte a „tisztá” vagy „minimális” érintettséget.

A REVEAL vizsgálatba bevont pácienseknél a fentiek szerint tehát 3 éves kezelés is előfordult, az ő adataiknak egy újabb elemzése jelent meg a közelmúltban (8) Ennek konklúziója olyan egyértelmű volt, hogy a Humira alkalmazási előíratába is beemelték.

Az alkalmazási előíratba az alábbi rész került be az 5.1 fejezetbe a klinikai vizsgálatok részbe: A 16. és a 33. héten összesen 233 PASI 75 reszponder részesült folyamatos Humira-kezelésben 52 héten át a Psoriasis Study I (REVEAL) vizsgálatban, és folytatta a Humira alkalmazását a nyílt elrendezésű kiterjesztéses vizsgálatban. A PASI 75 és az egyértelmű vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 74,7%, illetve 59,0% volt a megadott sorrendben a nyílt elrendezésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét). Egy olyan elemzésben, amelyben nonreszpondernek tekintettek minden olyan beteget, aki nemkívánatos események vagy a hatásosság hiánya miatt idő előtt abbahagyta a vizsgálatot, vagy akinél dózis-eszkálációra került sor, a PASI 75 és az egyértelmű vagy minimális PGA terápiás válaszarány ezeknél a betegeknél 69,6%, illetve 55,7% volt a megadott sorrendben a nyílt elrende-

zésű kezelés további 108 hetes időszakát követően (összesen 160 hét).

Ez a konklúzió jól tükrözi a klinikai tapasztalatot is, amelyet egy saját esetünkkel támasztunk alá.

Esetismertetés

41 éves nőbeteg esetét mutatjuk be, akinek a távolabbi anamnézisében érdemi megbetegedés nem szerepel, gyógyszert rendszeresen nem szed. 20 éve ismert súlyos tünetekkel járó psoriasis, családi anamnézise psoriasisra nézve pozitív. Ízületi érintettsége nincsen.

Tünetei kezdettől jelentős kiterjedést mutattak, emiatt az évek során szisztémás terápiában és fototerápiában részesült. Metotrexátot 2000-ben 10 hónapon át heti 12,5-15mg dózisban kapott, majd éveken át a családtervezés, terhesség és szoptatás ideje alatt a szisztémás kezeléseket nem kaphatta, a fototerápia viszont szerény hatásokúnak bizonyult, bár évente 40-50 fototerápiás kezelést kapott éveken keresztül. 2007-ben a gyermekvállalást elhalasztva acitretin került beállításra napi 20 mg dózisban. Fél éves gyógyszeresedés mellett sem jelentkezett jelentős javulás, így Sandimmun került beállításra 3 mg/ttkg dózisban. Ezt nagyon kifejezett rossz közérzet és hirtelen megemelkedő vérnyomásértékek miatt nem tudta 2 hónapnál hosszabb ideig szedni, így az időközben elérhetővé váló biológiai terápiát indítottunk el betegünkönél 2008 májusában efalizumab formájában (1. ábra). A terápia megkezdésekor a PASI érték 38,0 volt, DLQI:28-as. Az efalizumab terápia első 3 hónapja után a bőrtünetei javultak, a PASI érték 12,8-ra csökkent, a DLQI=7 lett (2. ábra). Az efalizumab forgalmazási engedélyének az Európai Gyógyszer Ügynökség (EMA) általi felfüggesztése után a terápiát etanerceptre váltottuk 2009 márciusban. Az etanercept mellett a bőrtünetei folyamatosan romlottak, az irodalomban ismert efalizumab elhagyása után jelentkező rebound effektust az etanercept nem tudta kivédeni, a 12-ik héten az etanercept indukciós szakasz végén a PASI:35,6 érték volt, míg a DLQI:30 (3. ábra). Ennek következtében a kezelést etanercepttel nem folytathattuk, adalimumab terápia indult



2. ábra

Efalizumab kezelés során elért javulás:
PASI: 12,8



1. ábra

Kiterjedt bőrtünetek biológiai terápia elkezdése előtt.
Kezelés előtt PASI: 38,0



3. ábra

Etanercept kezelés indukciós szakaszának vége utáni
bőrstatusz, PASI: 35,6



4. ábra

Adalimumab terápia 13-ik hetére elért bőrstatusz,
PASI: 9,8

2009 júniusban. Ezt a kezelést a páciens azóta is kapja, a bőrstatusza az indukciós időszak végére a 13-ik hétre 9,8-as PASI értéket ért el, a DLQI 4-re csökkent (4. ábra). Hosszabb időszakokra a PASI=0 értéket is sikerült elérni, egy-egy banális felső légúti hurut kivételével mellékhatást nem észleltünk, a kezelést a páciens jelenleg is kapja.

Biztonságosság hosszú távon

Az adalimumab hosszú távú biztonságossági adatairól Burmester közleménye számolt be a közelmúltban(9). Az adatok 36 világszerte végzett klinikai vizsgálatból származnak, amelyek között 19 rheumatoid arthritis, arthritis psoriatica, 3 spondylosis ankylopoetica, 1 juvenilis idiopathias arthritis, 5 Crohn-betegség és 5 plakk psoriasis indikációban végzett vizsgálat volt. Az értékelésbe bevont vizsgálatok randomizált klinikai vizsgálatok, open label vizsgálatok, hosszú távú kiterjesztett vizsgálatok voltak. A vizsgálat 10 év tapasztalatát összegzi 2007 áprilisáig, összesen 19041 páciens adatai alapján.

Súlyos fertőzések

A súlyos fertőzések kockázata az egyes vizsgált indikációkban jelentősen eltérőnek mutatkozik, a RA és CD vizsgálatok ilyen szempontból sokkal több súlyos adverz eseményt (SAE) produkáltak, de ez nem különbözött

szignifikánsan a biológiai terápia előtt ebben a betegkörben jelentett súlyos infekciók százalékos arányától(10, 11). Az egyéb jelentős SAE-k, mint demyelinizációs betegség, lupus-like syndroma, és kongesztív szívelégtelenség nem fordultak elő a PsA, plakk psoriasis és JIA vizsgálatokban.

Malignus tumorok

A vizsgálatok szerint a daganatok kialakulásának kockázata nem volt emelkedett a populációéhoz képest, amit az is mutat, hogy az életkor miatt nem várható a populációban daganat kialakulása, ez nem volt másképp a JIA esetén sem. Természetesen a vizsgált időszak még mindig rövidnek tekinthető egyértelműen elvetni a daganatok kialakulásának veszélyét, az eltelt 10 év tapasztalata reménytelten mutatkozik.

Összegezve elmondhatjuk, hogy a biológiai terápia egy olyan modern megközelítés a psoriasis kezelésében, amely korábban nem elérhető sikereket eredményez a pácienseknek és a kezelőorvosoknak is. Ehhez a kezeléshez több évtizednyi kutatómunka gyakorlatba való átültetése vezetett jól illusztrálva az alapkutatás és az alkalmazott klinikai gyakorlat közötti mind szabadabb átjárhatóságot.

IRODALOM

1. *Gelfand, J. M., et al.*: Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Archives of dermatology*, (2005) *141*, 1537-41.
2. *Nestle, F. O., Kaplan D. H., Barker J.*: Psoriasis. *The New England journal of medicine*, (2009) *361*, 496-509.
3. *Christophers, E.*: Comorbidities in psoriasis. *Clinics in dermatology* (2007) *25*, 529-34.
4. *Gottlieb, A. B., C. Chao, and F. Dann*: Psoriasis comorbidities. *The Journal of dermatological treatment*, (2008) *19*, 5-21.
5. *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). *The British journal of dermatology*, (2008) *158*, 558-66.
6. *Menter, A., et al.*: Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, (2008) *58*, 106-15.
7. *Papp, K., et al.*: Adalimumab for moderate to severe chronic plaque psoriasis: efficacy and safety of retreatment and disease recurrence following withdrawal from therapy. *The British journal of dermatology*, (2011) *164*, 434-41.
8. *Gordon, K., et al.*: Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *Journal of the American Academy of Dermatology*, (2011).
9. *Burmester, G. R., et al.*: Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases. *Annals of the rheumatic diseases*, (2009) *68*, 1863-9.
10. *Doran, M.F., et al.*: Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*, (2002) *46*, 2287-93.
11. *Lichtenstein, G. R., et al.*: Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, (2006) *4*, 621-30.