

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

Biztonságossági megfontolások súlyos psoriasisos beteg adalimumab kezelése során*

Safety aspects of adalimumab treatment in a patient with severe psoriasis

HOLLÓ PÉTER DR.

ÖSSZEFOGLALÁS

Az elmúlt évtized alapvető változást hozott a psoriasis fel-
fogásában. A ma alkalmazott biológiai válaszmódosító ke-
zelések egyik legfontosabb célpontja a TNF α . A kezelés
célja a hosszútávú betegségkontroll, mely azonban a ha-
gyományos antipszoriátikus kezelésekkel szemben a bioló-
giai válaszmódosító kezelések során új mellékhatások
megjelenésével jár. A szerző egy 42 éves, kiterjedt psoria-
sis miatt adalimumabbal kezelt beteg esetének ismerteté-
sén keresztül mutatja be a TNF α gátló kezelés megkezdése
során szükséges biztonsági megfontolásokat. Irodalmi
adatok alapján áttekinti az adalimumab kezelés hosszútáv-
ú alkalmazásának biztonságossági szempontjait.

Kulcsszavak:

psoriasis - adalimumab - biztonságosság

SUMMARY

The last decade resulted basic changes in the paradigm of
psoriasis. The most important target of novel biological
agents is TNF α . Treatment target is the long term disease
controll, which results a new adverse event profile
compared to classical systemic antipsoriatic drugs.
Through the case of a 42-year-old psoriatic male patient
treated with adalimumab, author shows the necessary
safety aspects of treatment initiation. Based on literature
data safety profile of long-term adalimumab treatment is
discussed.

Key words:

psoriasis - adalimumab - safety profile

Az elmúlt évtized kutatásainak köszönhetően ma már
jelentős részben ismertek azok a immunpatológiai mecha-
nizmusok, melyek az immunrendszer által mediált kór-
képek, így a psoriasis bőr és ízületi tüneteinek kialakulásá-
hoz vezetnek. Ezen folyamatok egyik kulcsfontosságú
molekulája a TNF α , mely az új terápiás beavatkozások, a
biológiai válaszmódosító kezelések ezidáig legfontosabb
célpontja. (1, 2). A ma elérhető TNF α gátló szerek közül
az adalimumab került Magyarországon utoljára törzs-
könyvezésre psoriasisban.

Az adalimumab specifikusan kötődik a TNF α -hoz és
semlegesíti annak biológiai hatását, megakadályozva az
interakcióját a p55 és p75 sejt felszíni TNF α receptorok-
kal. Továbbá az adalimumab módosítja a biológiai vála-
szokat, melyeket a TNF α indukál, illetve szabályoz, be-
leértve a leukocyták vándorlásáért felelős adhéziós mole-
kulák szintjeinek változtatását is. (ELAM-1, VCAM-1 és
ICAM-1) (3).

A gyulladásos folyamatok ezen központi molekulájának
gátlása nagyfokú hatásosságot eredményez. Emellett

azonban a korábbi szisztémás antipszoriátikus szerekhez
képest a kezelések lehetséges mellékhatásai is megváltoz-
tak. Klasszikus, a gyógyszermetabolizmushoz köthető
szervkárosodásokkal tekintettel a fehérje természetű ható-
anyagok tulajdonságaira, nem kell számolni. Helyette az
immunrendszer védekezőképességének megváltozásából
eredő lehetséges mellékhatásokra – tehát az infekciókra és
neoplasiákra – való felkészülés illetve ezek kivédése ke-
rült előtérbe.

Számos tanulmány alátámasztja ma már azt a tényt is,
mely szerint a súlyos psoriasisos betegek között bizonyos
komorbiditások, így a kardiovaszkuláris betegségek, a
metabolikus szindróma egyes összetevői, a depresszió
gyakoribbak, mint az egészséges populációban.

Mindezen szempontok alapvetően meghatározzák egy
betegnél a TNF α gátló kezelés indokoltságát, illetve a ke-
zelés előtti és kezelés alatti betegkövetés során szükséges
kivizsgálási sémát. Ezen szabályokat betartva azonban
számos olyan betegnél érhető el hosszútávú tünetmentes-
ség és az életminőség nagyfokú javulása, akinek a bioló-
giai szerek korát megelőző hagyományos szerekkel nem
volt esély tartós tünetmentesség elérésére (4, 5, 6, 7). Ese-

* Szponzorált közlemény

tismertetésünk során egy adalimumabbal kezelt beteg kapcsán tárgyaljuk a TNF α gátló kezelés biztonságossági szempontjait.

Esetismertetés

A 42 éves férfi betegnek 21 éve ismert psoriasis, családjában a mater is psoriasisos volt.

Egyéb betegsége nem volt, gyógyszerrel rendszeresen nem szed. Korábbi antipszoriaticus kezeléséből kiemelendő két alkalommal végzett adekvát dózisú acitretin kezelés 2005 illetve 2006-ban, melyet azonban hatástalanság miatt elhagytak. 2009 január-április között MTX kezelésben részesült, de bőrtünetei progressziója miatt a kezelést elhagyták. Ezt követően 2009 májusában cyclosporin kezelést kezdtek, melyet kifejezett májenzim emelkedés miatt kellett elhagyni.

Kivizsgálása során rutin labor leleteiben eltérés nem volt, AST norm., CRP 0 mg/l. ANA, HIV, hepatitis B, C: negatív. Mellkas rgt, tuberkulin teszt negatív, pulmonológiai konzilium a tervezett BRMD kezelésnek ellenjavallatát nem észlelte. Rheumatológiai panaszai jelenleg nincsenek. Kardiologus konziliárius kompenzált kardialis statust írt le. Bőrtünetei guttált jellegre való tekintettel elvégzett góckutatás során gócot igazolni nem sikerült.

Kiindulási PASI 19.4, DLQI:28 (1. ábra).

Figyelembe véve bőrtünetei kiterjedt voltát, a hagyományos szisztémás antipszoriaticus kezeléseket hatástalanságát illetve kontraindikációit, biológiai válaszmódosító kezelés elkezdése indokolt volt.

Adalimumab kezelést kezdtünk, mely hatására bőrállapota gyors ütemben javult, 6 hét alatt gyakorlatilag tünetmentes lett. 4 hét múlva a PASI érték 6.0, 8 hét után 0. A kezelésnek ezidáig nem kívánt mellékhatását nem észleltük (2. ábra).

A betegnél a megkezdett adalimumab kezelés folytatása indokolt.

Megbeszélés

A psoriasis modern szisztémás kezelésének legfőbb célkitűzése a hosszú távú, folyamatos betegségkontroll. A hagyományos szisztémás antipszoriaticus kezelések során első sorban a toxikus mellékhatások képezték a gátját az elhúzódó, éveken át tartó kezeléseknél. A TNF α gátló biológiai válaszmódosító kezeléseknél ilyen mellékhatásokkal nem kell számolni. A TNF α gátlók egyik legfontosabb mellékhatása az infekciókra való hajlam fokozódása, a látens infekciók fellángolása. Éppen ezért a kezelések megkezdését megelőzően ezen betegségeket ki kell zárni, a beteget ezen irányokban részletes kivizsgálásnak kell alávetni (8, 9, 10).

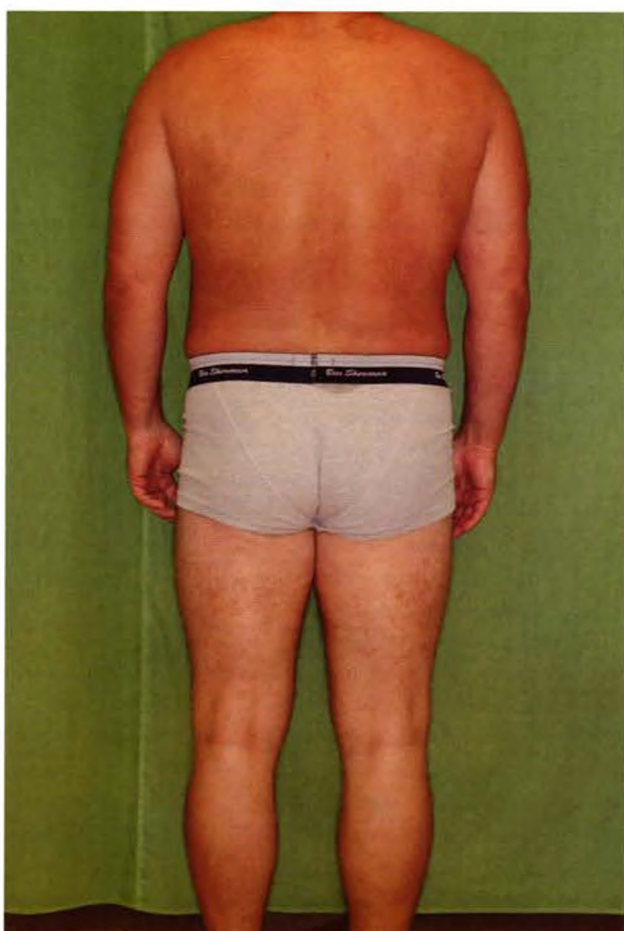
A legfrissebb közlemények már hosszabb, 3 éve tartó folyamatos kezelésről is beszámolnak igen jó eredményekkel. Ezen tanulmányok tanúbizonysága szerint a készítmények hosszú időn keresztül alkalmazva is hatásosak, a tartós adagolás mellett a nem kívánt mellékhatások, első sorban az infekciók gyakorisága nem mutatott szignifikáns növekedést.

A keresendő és kizáró fertőzések közül legfontosabb és kiemelendő a tuberkulózis, melynek kivédésére a Pulmonológiai Szakmai Kollégium ide vonatkozó ajánlása alkalmazandó. A biológiai kezelés megkezdését megelőző ilyen irányú szűrések bevezetése óta egyébként a kezelés



1. ábra

Bőrállapot adalimumab kezelés előtt



2. ábra

Tünetmentes bőrállapot adalimumab kezelés 8. hetében

A psoriasis biológiai terápiáját kizáró okok:

- Terhesség vagy szoptatás.
- Aktív infekció, illetve annak fokozott rizikója: krónikus lábszárfekély, perzisztáló vagy visszatérő légúti fertőzések, állandó hólyag katéter, látnes tuberkulózis
- Lymphopenia (fvs < 4000)
- Malignus vagy premalignus betegségek, kivéve: megfelelően kezelt hámeredetű bőrdaganat
- Demyelinizációs betegségek
- Kongesztív szívelégtelenség (NYHA III. vagy IV. fokozat)
- Relatív kontraindikációk:
 - 200-nál több PUVA kezelés, különösen, ha a beteg később ciclosporint is kapott
 - HIV fertőzés, AIDS
 - Hepatitis B vagy C fertőzés

1. táblázat

A TNF α gátló kezelés ellenjavallatai

mellett fellángoló tuberkulosis esetek száma a világban csökkenő tendenciát mutat.

A tuberkulosis mellett egyéb lappangó fertőzések, góccok aktivizálódásának lehetőségével is számolni kell. A beteg nem szenvedhet akut vagy bizonyítottan fennálló krónikus infekcióban, gennykeltő baktérium okozta fertőzést legalább 6 hónappal a biológiai terápia megkezdése előtt dokumentáltan meg kell gyógyítani. Egyéb akut fertőzések esetében, hasonlóan más immunszuppresszív kezelésekhöz, azok súlyosabb lezajlása valószínű.

Demielinizáló betegségek, sclerosis multiplex, sőt ilyen betegség a családi anamnézisben egyértelmű kontraindikációja a biológiai kezelésnek. Egyéb autoimmun folyamatokra kifejtett inductív hatása ismeretes, ilyen esetekre vonatkozó közlemények az irodalomban megtalálhatóak. Autoantitestek jelenléte nem ellenjavallata a biológiai terápia megkezdésének, azonban ANF, anti-DNS és/vagy anti-cardiolipin pozitívitas esetén a beteget folyamatosan ellenőrizni kell szisztémás autoimmun betegség klinikai manifesztációinak irányában.

Súlyos kardiális elégtelenség (NYHA III-IV) a TNF α gátló kezelésnek ellenjavallata, enyhébb dekompenzáció a kezelés mellett romolhat, ilyen esetekben a kezelés felfüggesztendő.

Leucopenia, neutropenia, pancytopenia és thrombocytopenia ritkán előfordulhat TNF α gátlóknál, az ok-okozati összefüggés nem egyértelmű, de korábbi hematológiai rendellenesség esetén óvatosság szükséges. Tünet nélkül májenzim emelkedést 10%-ban tapasztaltak, társbetegségek és egyéb gyógyszerek miatt nehéz az ok-okozati megállapítása. Magasabb májenzimek esetén fokozott óvatosság indokolt.

HIV fertőzés ugyan a kezelésnek kontraindikációját képezi, de ilyen esetekben végzett kezelésekre vonatkozó közlések is találhatóak ma már.

Igen lényeges kérdés, mely a TNF α gátlók hatásmechanizmusából következik, a malignitásokkal, különösen a lymphoproliferatív betegségekkel való esetleges összefüggés. Az eddig észlelt esetek gyakorisága és jellege megegyezik a kezeltetlen populációban egyébként észlelttel. A nonmelanoma bőrdaganatok illetve a hematológiai

daganatos megbetegedések számának enyhe emelkedése feltételezhető az eddigi adatok alapján. Ezirányban a tapasztalatok még korántsem teljeseek, hosszú időn keresztül további szoros megfigyelések szükségesek.

Terhesség és lactatio a kezelésnek egyértelmű ellenjavallata. Ugyanakkor embriotoxicitás vagy teratogenitás állatkísérletekben nem igazolódott. Retrospektív analízis során az alkalmazás melletti direkt expozíciók során nem tapasztaltak szignifikáns növekedést a terhességgel kapcsolatos szövődményekben.

Ma már számos adat áll rendelkezésre a biológiai szerekkel kapcsolatosan elhúzódo, több éves kezeléseknél észlelt mellékhatás profilokról (11, 12, 13, 14).

Az adalimumabot először 1997-ben alkalmazták betegek kezelésében. Azóta számos klinikai tanulmányban vizsgálták a vele folytatott kezelést, ezen belül a hosszú távú adagolás során jelentkező esetleges mellékhatásokat. Burmeister és mtsai 6 féle indikációban végzett 36 klinikai vizsgálat, összesen 19 ezer beteg adatainak feldolgozása során észlelt mellékhatás spektrumok metaanalízisét végezték el.

Az észlelt mellékhatások gyakorisága nem változott a kezelésben eltöltött adiciós évekkel, azaz a mellékhatások jelentkezésének valószínűsége elhúzódo kezelés során nem fokozódott. Rheumatoid arthritises beteganyagot vizsgálva a súlyos infekciók gyakorisága összehasonlítva ugyanezen betegpopuláció nem TNF α gátlóval kezelt csoportjaiban hasonló gyakoriságot mutatott. Az észlelt leggyakoribb súlyos infekciók pneumonia és abscessusok (Crohn betegeknel) voltak. Egyéb opportunisták, tuberkulosis is csak elvétve fordultak elő.

Demielinizáló betegség, lupus-like szindróma, kongesztív szívelégtelenség is csak néhány esetben fordultak elő. Malignus betegségek előfordulása sem volt gyakoribb az átlagos populációban várhatóénál. Rheumatoid arthritisben észleltek lymphomákat nagyobb számban, de figyelembe véve a tényt, hogy ebben a populációban a betegség aktivitása esetén akár 70-szeres is lehet a hematológiai malignitások előfordulásának a valószínűsége, ez nem meglepő.

Míndezek az adatok az adalimumab kezelés biztonságosságát támasztják alá elhúzódo kezeléseknél is. Figyelembe véve az eddigiekben vázoltakat, a betegek körültekintő kiválasztásával és a kezelés során végzett rendszeres szűrővizsgálatokkal a hosszú távú betegségkontroll és a lényegesen jobb életminőség nagy biztonság mellett érhető el adalimumabbal.

IRODALOM

1. Lebowitz M.: Psoriasis Lancet (2003) 361, 1197-204.
2. Kimball A. B.: National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. J Am Acad Dermatol, (2008) 58, 1031-42. old.
3. Lowes M. A.: Pathogenesis and therapy of psoriasis. Nature, (2007) 445, 866-73.
4. Dixon W. G., Watson K. D., Lunt M., Hyrich K. L. és mtsai: Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register Arthritis and Rheumatism (2007) 56, 2905.

5. Wakkee M., Thio H. B., Prens E. P., Sijbrands E. J., Neumann H. A.: Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. (2007) *Jan*;190(1):1-9., Epub 2006 Aug 30.
6. Herron M. D., Hinckley M., Hoffman M. S., Papenfuss J., Hansen C. B., Callis K. P., Krueger G. G.: Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. (2005) *Dec*; 141(12), 1527-34.
7. Driessen R. J., Boezeman J. B., van de Kerkhof P. C., de Jong E. M.: Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome *Br J Dermatol*. (2009) *Mar*; 160(3), 670-5. Epub 2008 Jan 28.
8. Thaci D.: Long-term data in the treatment of psoriasis *Br J Dermatol*. (2008) *Aug*; 159 Suppl 2, 18-24. Review.
9. Menter A.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, (2008) 58, 826-50.
10. Sterry W., Barker J., Boehncke W. H.: Biological therapies in the systemic management of psoriasis Int. Consensus Conference. *Br J Dermatol* (2004)151 (suppl 69), 3-17.
11. Papoutsaki M., Chimenti M. S., Costanzo A., Talamonti M., Zangrilli A., Giunta A., Bianchi L., Chimenti S.: Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol*. (2007) *Aug*; 57(2), 269-75. Epub 2007 Jun 18.
12. J. P. Callen.: Complications and adverse reactions in the use of newer biologic agents *Semin Cutan Med*; (2007) 26, 6-14.
13. Patel R. V., Clark L. N., Lebwohl M., Weinberg J. M.: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol*. (2009) Apr 1. [Epub ahead of print]
14. Burmester G. R., Mease P., Dijkmans B. A. C. és mtsai: Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases *ARD Online First*, published on January 15, (2009) as 10.1136/ard.2008.102103

AZ EPIDERMOLYSIS BULLOSA ALAPÍTVÁNY

2008. évi közhasznúsági jelentése

Az Alapítvány célja:

- az Epidermolysis Bullosa elnevezésű bőrbetegséggel kapcsolatos ismeretterjesztés, a betegség diagnosztizálása
- lehetőségei szerint elősegíti a genetikai feladatokkal is foglalkozó laboratóriumi háttér kiépítését, bővítését, fenntartását és laboratóriumi képzéseket
- szakmai utak, szakmai tanfolyamok, az alapítvány dologi beruházásainak finanszírozását.
- *Orvosi munkával és társadalmi felvilágosító tevékenységgel – az érintettek és családtagjaik bevonásával – segíti a betegség súlyos szövődésének megelőzését. Ellátja a betegek érdekeinek képviselését és bevonásukkal illetve családtagjaik bevonásával segíti és támogatja a betegségben szenvedőket.*

2008. évi eredmény	adatok e Ft-ban
Összes közhasznú tevékenység bevétele:	1 176
Összes közhasznú tevékenység ráfordításai:	3 038

Az alapítványnak köztartozása nincs.

Az alapítvány a kiadásokat az alapító okiratban megfogalmazott célok megvalósítására fordította.

Az Alapítvány kuratóriuma