

A psoriasis kezelésében alkalmazott biológiai terápiák

Biologic therapy in the treatment of psoriasis

WIKONKÁL NORBERT DR.

Semmelweis Egyetem ÁOK Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

A közleményben a psoriasis kezelésében a 2000-es évektől a mai napig elérhető és a jövőben vélhetően befogadásra kerülő készítményeket tekintjük át, gyakorlatias megközelítésben. Célunk, hogy a praxisban dolgozó kollégák mind szélesebb köre ismerje meg a pikkelysömör kezelésében elért jelentős haladást, ismertessük az újabb irányokat és essék szó a kezelés során már több mint egy évtizedes tapasztalatról a mellékhatások tekintetében.

Kulcsszavak:

psoriasis – biológiai terápia – anti-TNFalfa – interleukin-12/23 – interleukin-17 – interleukin 23 – összefoglaló

SUMMARY

In this article we review the biologics that are available today or may enter the market in the very near future. Our aim is to provide an overview to all practicing dermatologists with special emphasis on the progress on this field and to summarize the experience we gained over the past 13 years.

Key words:

psoriasis – biologics – anti-TNFalpha – interleukin-12/23 – interleukin-17 – interleukin 23 – review

A bőrgyógyászat hihetetlen dinamikájú fejlődést mutatott és mutat jelenleg is az elmúlt 2-3 évtizedben. A gyulladással járó kórképek közül kijelenthető, hogy psoriasis kezelése változott a legnagyobb mértékben. Ehhez az kellett, hogy az alaputatásban a betegség patomechanizmusának jobb megértése következzen be, ami aztán új terápiás megközelítéseket hoz, végeredményben a pácienseink korábnál sikeresebb kezeléséhez vezet.

A psoriasis, a pikkelysömör epidemiológiájáról, klinikumáról ezen tematikus szám egyéb cikkei részletes információkat tartalmaznak, utalok ezekre. A psoriasis az esetek 25-30 százalékában ízületi gyulladással, arthritis psoriatica-val is jár. A psoriasis eredményes kezeléséhez elengedhetetlen volt a folyamat megértése. A morfológiai megfigyelések már viszonylag korán igazolták, hogy a betegségben a fő pathogenetikai komponens az extrém módon felgyorsult sejtosztódási folyamat a hámsejtek inadekvát differenciációjával. A psoriasisban a hámsejtek szembevető zavarára háttérben azonban nagyon sokáig nem volt ismert a kiváltó ok. Az 1980-as évektől alakult ki, majd vált mind szélesebb körben elfogadottá az a koncepció, hogy a bőr maga is immunszerv, a bőrnek felismerték immunológiai aktivitását, a keratinociták citokin termelését és a rajtuk lévő receptorok jelenlétét (1).

Mára elfogadottá vált, hogy a psoriasisban a keratinociták extrém gyorsaságú megújulása olyan gyulladással járó sejtes és citokin hatások eredménye, amelyek a hámsejtek és az immunsejtek kóros együttműködésének eredményeképpen áll elő. Ennek megfelelően a psoriasisra nem pusztán bőrbetegségként tekintünk többé, hanem egy olyan kórképre, ami egy komplex immunregulációs zavar fennállása esetén jön létre.

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 (2).

Ha a pikkelysömör kezelésének történet áttekintjük, akkor szembesülünk vele, hogy mekkora haladást sikerült elérni a XXI-ik századra. Az orvostudomány hőskorában a napfény áldásos hatása volt az elsődleges gyógyító tényező, gyakran kiegészítve egyéb, a természetben fellelhető gyógymódokkal, mint a Holt-tenger magas sótartalmú vize, iszapja, vagy a kátrány.

Az 1920-as évektől került bevezetésre a kátrány és UVB sugárzás kombinációjából álló Göckerman kezelés, majd az '50-es évektől a szteroidok gyógyászatban való elterjedésével kezdődött a lokális szteroidok mai napig is jellemző meg-

határozó szerepe. A szisztémás kezelésben a '50-es évektől a methotrexat majd az 1970-es évektől a PUVA kezelés jelentett részleges áttörést a kezelésben(3). Az 1980-as, 90-es években váltak elterjedté a retinoidok, a lokálisan alkalmazott D-vitamin analógok és cyclosporin A (4, 5). A 2000-es években indult a biológiai terápiás éra a bőrgyógyászatban, amely alapjaiban változtatta meg a kezeléssel alkotott elképzeléseinket (6).

A biológiai terápia lényege, hogy kezelésünkkel egy ismert pathogenetikai útvonal egy konkrét elemére hatunk, annak szelektív blokkolásával. 1998-1999-ben került a piacra az Egyesült Államokban két termék, az etanercept és az infliximab, amelyek a TNF-alfa blokkolásán keresztül érnek el korábban elképzelhetetlen javulást reumatológiai, gastroenterológiai kórképekben és a psoriasisban. Mára számos ilyen módon működő készítmény érhető el, amelyeknek közös vonása, hogy valamilyen módon „kihalásszák” a keringésből a betegség kialakulásában kiemelt szereppel bíró kóros pathogenetikai tényezőt. Ennek több megközelítése létezik: léteznek a célmolekula ellen termeltetett monoklonális ellenanyagok, ill. gyógyszerként bejuttatott receptor fehérjék, illetve egy kis molekula is célzottan gátolja a gyulladást, amely hatások eredménye a patológiás citokin kaszkád megtörése, a kóros gyulladási reakciók megfékezése

A Tumor Nekrózis Faktor (TNF) alfa leírása 1975-ben történt, mint a neve is mutatja, első körben fibrosarcoma sejtek makrofágok általi elpusztításában játszott szerepét írták le. Mára ismert, hogy a TNF komplex szerepet játszik az immunsejtek regulációjában. A TNF képes apoptózis indukciójára, gyulladási folyamatokban játszik szerepet, tumorok keletkezését gátolja, és antivirális hatással is bír(7).

A TNF-alfa gátlók sikerein felbuzdulva a psoriasis kutatása és újabb terápiás célpontok azonosítása lendületesen haladt előre. Ennek kapcsán került felismerésre az interleukin 12/23 útvonal, azon belül is a két citokin közös alegysége a p40 fehérje. Ebből vált egy újabb fontos terápiás target a psoriasis kezelésében. Ezt a fehérjét mint az interleukin 12 béta alegységét írták le, a heterodimer másik eleme a 35 kD-os IL12A. Csak az IL-12 felfedezése után ismerték fel, hogy ha az IL12B-hez egy p19 alegység csatlakozik, akkor egy heterodimerként az interleukin 23-at alkotja.

Az IL-12 és IL-23 heterodimer citokineket az aktivált antigén prezentáló sejtek, mint pl. a makrofágok és a dendritikus sejtek termelik, amely mellett az IL-12 és IL-23 a natural killer (NK)-sejt aktiválásához, valamint a CD4+T-sejt differenciálódásához és aktiválásához hozzájárulva játszik szerepet az immunműködésben. Az IL-12 és IL-23 rendellenes szabályozása a psoriasisban fontos patogenetikai tényező. A Th17 sejtek, és az általuk termelt IL-17 blokkolásának a hatékonysága az elmúlt néhány évben vált ismertté (8). A fejlődés következő elemeként az is világossá vált, hogy ha nem a p40 alegységet, hanem csak az IL23-at blokkoljuk, akkor egy még hatékonyabb kezelési eszközhöz jutunk, amely a klinikai vizsgálatokban is megállta a helyét (9).

A biológiai terápia elindítása a magyarországi gyakorlatban a hagyományos antipszoriátikus kezelések kudarca után válik szükségessé (10). A bőrstátuszról a PASI érték ad objektív képet, ez a tünetek kiterjedése mellett a plakkok gyulladt vol-

tát (erythema), beszűrtségét (infiltráció), és hámló jellegét számszerűen adja meg. A PASI meghatározása azért is kiemelt jelentőségű, mivel ezzel követhető a terápia eredményessége (11). Biológiai terápia itthon csak 15-ös PASI érték felett jön szóba.

A beteg a bőrgyógyászati életminőség kérdőív kitöltésével számol be a betegségének a mindennapokra gyakorolt kedvezőtlen hatásairól, a kérdéssor maximális értéke 30; 10 és afeletti érték már komoly terhet jelentő folyamatot jelez, amely szintén a biológiai terápia feltétele (12).

A páciens kivizsgálásának részletesnek kell lennie a kezelést kontraindikáló állapotok kizárására, tehát terhelési teszt, teljes vérkép, vizelet, elektrolitok, májfunkciós értékek, antinukleáris antitestek (ANA, anti-DNS), HBV, HCV, RPR és HIV szerológiai vizsgálatok szükségesek.

A látens TBC fellobbanása a biológiai terápiák egyik legrettegettebb szövődménye, ennek kizárására mellkas Rtg, tuberculin teszt, szükség esetén tüdőgyógyász konzílium szükséges. A hagyományos PPD bőrteszt mellett mára az interferon alapú TBC diagnosztika terjedt el rutinszerű használatra.

A pikkelysömör kezelése ma már Európa-szerte egységes terápiás elvek alapján történik. A középsúlyos-súlyos psoriasisban elsőként nyúlunk szisztémás terápiához, ill. alkalmazunk fototerápiát. Sajnálatos módon ezek nem minden esetben vezetnek a tünetek elmúlásához, ilyenkor a hatályos irányelvek szerint a biológiai terápia alkalmazása válik szükségessé (13).

A kezelésben ma három originális TNF α támadáspontú készítmény használatos, amelyek közül mindnek már biohasonló változata is létezik a világban, Magyarországon egyelőre az infliximab biohasonló készítmény került korábban finanszírozásra.

Etanercept (Enbrel)

A világban 1998. novembere óta áll reumatológiai indikációban rendelkezésre, majd 2004-től plakk psoriasisban is elérhető biológiai terápiás szer (14). Az etanercept a rekombináns humán TNF-receptor p75 monomerjének két láncából és az emberi IgG Fc részéből géntechnológiai úton előállított fúziós protein. TNF α -hoz és limfotoxin-hoz (TNF β) egyaránt kötődik, felezési ideje 3 nap. Kötődik és inaktíválja a szolubilis TNF α trimer formáját, kevésbé hat a szolubilis monomer formára és a membránhoz kötött formára. A TNF α kötése reverzibilis, ami az esetleges infekciók és kezelés alatt végzett beavatkozások számára előnyös lehet.

Az etanercept első volt a biológiai terápiás szerek között, amelyet gyermekbőrgyógyászati indikációban 8 éves kortól már alkalmazhatónak törzskönyvezték.

Infliximab (Remicade, Inflectra, Remsima)

1999 óta alkalmazható reumatoid arthritisben, majd 2005-től plakk psoriasisban az infliximab, amely egy TNF- α elleni monoklonális egér-humán kiméra antitest. Az antitest kötődik a TNF- α transzmembrán, a szolubilis monomer és trimer formákhoz is, a kötődés irreverzibilis. Az infliximab hatékonysága az esetek egy részében az alkalmazás során csökken, ill. elvész, amelynek oka a neutralizáló antitestek meg-

jelenése. Ennek kockázata csökkenthető a jelenlegi ismeretek szerint metotrexat alacsony dóziszú, heti 5mg-os folyamatos adagolása mellett.

Néhány éve megjelent az infliximab biohasonló készítménye is a piacon, több gyártó által is előállítva és forgalmazva Remsima és Inflectra neveken. Korábban a NEAK, illetve a jogelődje, az OEP új páciensek számára az Inflectra készítmény beállítását engedélyezte, majd jelenleg ismételtén a Remicade az a készítmény, amit új betegeknek kezdeni lehet, sőt a korábban Inflectraval kezelt páciensek is a Remicade terápiát kapják. Az elmúlt évek tapasztalata azt mutatja, hogy a biohasonló készítmények között az egymás közötti felcserélhetőség nem okozott érzékelhető problémákat a gyakorlati alkalmazás során (13).

Adalimumab (Humira)

2002-ben kapott FDA regisztrációt reumatoid arthritisben, majd 2008-ban vált plakk psoriasisban is jóváhagyottá a harmadik TNF támadáspontú biológiai terápiás szer. Az adalimumab tisztán humán monoklonális TNF α ellenes IgG1 osztályú ellenanyag. Az infliximabhoz hasonlóan specifikus és magas affinitású, három molekulája 3 TNF molekulát kötve stabil komplexet képez, amely kötődés irreverzibilis. Ennek a készítménynek a legszélesebb az indikációs köre, nem csak plakk psoriasisban, arthritis psoriaticában, de egy sor reumatológiai és egyéb gyulladási kórképben is rendelkezik indikációval (13).

Certolizumab pegol (Cimzia)

A certolizumab pegol egy polietilén-glikollal konjugált TNF α elleni rekombináns, humanizált antitest Fab' fragmentum. 2009 óta használják Európában reumatoid arthritis kezelésére, majd 2018 áprilisában került EMA elfogadásra psoriasis indikációban. Arthritis psoriaticában metotrexattal kombinálva adható.

Ustekinumab (Stelara)

Az EMEA által 2008. novemberben lett jóváhagyva az első interleukin 12/23 támadáspontú szer, amelynek első indikációja a plakk psoriasis kezelése lett. 2013-tól az arthritis psoriatica is bekerült az indikációs körbe, jelenleg azonban a hazai finanszírozási gyakorlatban dominálón a plakk psoriasisban bőrgyógyászati kezelésben alkalmazzuk.

Ez egy interleukin 12 és 23 (IL-12 és IL-23) ellenes monoklonális antitest, amely ezen citokinek p40 fehérje-alegységéhez kötődik, gátolva a IL-12R β 1 receptorhoz kötődésüket, ezzel a nem differenciált T sejtek Th1 and Th17 irányú differenciációját akadályozza (13).

Secukinumab (Cosentyx)

A biológiai terápia egyik legújabb terápiás célpontja az IL-17 blokádnak, amelyben jelenleg két készítmény is európai licensszel bír (8). Az IL-17A ellenes IgG1 humán monoklonális antitest a secukinumab 2015 januárjában került Európában jóváhagyásra plakk psoriasis indikációban. Azóta már az arthritis psoriatica is felkerült az indikációs listára. Különlegessége, hogy ez volt az első biológikum, amely első vonalbeli szerként került jóváhagyásra, tehát, ha a finanszí-

rozó ezt elfogadja, akkor minden egyéb konvencionális szisztémás kezelés előtt adható (15).

Ixekizumab (Taltz)

A legfrissebb termék a terápiás palettán a 2016 áprilisában európai jóváhagyásra került ixekizumab. Ennek támadáspontja is az IL-17A, de annyiban más mint a secukinumab, hogy itt humanizált IgG4 típusú monoklonális antitestről van szó. Mindkét IL-17 blokkoló szer esetén elmondható, hogy a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok eredményei alapján ezek hatékonysága felülmúlja a TNF blokkolókat, a PASI75 helyett ma már reális cél a betegek 70%-ánál a PASI90 elérése (16).

Brodalumab (Kyntheum)

A brodalumab a secukinumabhoz és az ixekizumabhoz hasonlóan IL-17 blokkoló szer, azonban az nem az IL-17-hez, hanem az IL-17 receptorhoz kötődve gátolja ezt az útvonalat. 2017 februárjától engedélyezte az FDA plakk típusú psoriasis kezelésére, majd 2017 júliusától került európai jóváhagyásra. Az eddigi klinikai vizsgálati adatok alapján kiemelhető a szer biztonságossága, bár a beteg depressziós hajlama szoros követést igényel (17).

Bimekizumab

A bimekizumab egy újabb IL-17 gátló, amely azonban nemcsak az IL-17A, hanem az IL-17F alegységet is gátolja, így hatékonyabb szer lehet, mint a korábbi IL-17 gátlók. Jelenleg fázis 3 klinikai vizsgálatok zajlanak a bimekizumab hatékonyságának értékelésére plakk típusú psoriasis esetén. Preklinikai vizsgálatok alapján az IL-17F-nek jelentős szerepe van az arthritis psoriatica kialakulásában is, így a jelenlegi klinikai vizsgálatok ezt a hatást is vizsgálják (18).

IL-23 blokkolók

Guselkumab az IL-23 p19 alegységét blokkolja, 2017 végén került európai jóváhagyásra. A hatékonysága az ustekinumabbal összevetve lényegesen magasabb, a betegek 73%-a elérte a PASI 90-es értéket (9). A tildrakizumab egy másik IL-23 p19 gátló szer, mely egyelőre csak FDA jóváhagyással rendelkezik. Hatásossága a guselkumabéval összevethető. A risankizumab ugyanezen a támadásponton hat. Ez a szer egyelőre fázis 3 klinikai vizsgálatok alatt áll. Így látható, hogy az utóbbi években az IL-23 p19 gátló szerek a psoriasis biológiai terápiájának egy új irányát képezik, és igen hatékonyan alkalmazhatók (19).

Apremilast

Bár nem szoros értelemben vett biológiai terápiás készítmény, ez a tableta a foszfodiészteráz 4 enzim gátlásán alapul, így a TNF-alfa spontán felszabadulását gátolja a gyulladási sejtek, főleg a szinoviális sejtekből. A gyógyszer hatékonysága valamelyest elmarad az injektábilis készítmények PASI75-ös válaszáttól, de a biztonságossági profilja kiemelkedő, a páciens kezelésénél laborvizsgálatok sem szükségesek (15).

Összegezve, a biológiai terápia egy nagyon hatékony és

biztonságosan alkalmazható kezelés a psoriasis ellátásában, amely nagyon imponáló sikereket eredményez a pácienseknek és a kezelőorvosainak is. Ehhez a kezeléshez több évtizednyi kutatómunka gyakorlatba való átültetése vezetett. Ezen készítmények fejlesztése jól illusztrálja az alap kutatás és az alkalmazott klinikai gyakorlat közötti mind szabadabb átjárhatóságot. A jövő a pikkelysömörrel élők számára számos új készítmény tartogat még, nincsen már messze az az idő, hogy a páciensek csaknem mindegyike tünetmentessé váljon és nagyon jó életminőségben élje le az életét.

IRODALOM

1. Nestle F. O., Kaplan D. H., Barker J.: Psoriasis. *N Engl J Med.* (2009) 361(5), 496-509.
2. Paul C., Ortonne J. P.: Use of conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) 25, Suppl 2:1.
3. Honigsmann H.: Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* (2001) 26(4), 343-50.
4. Ellis C. N., Fradin M. S., Messana J. M. és mtsai.: Cyclosporine for plaque-type psoriasis. Results of a multidose, double-blind trial. *N Engl J Med.* (1991) 324(5), 277-84.
5. Heydendael V. M., Spuls P. I., Opmeer B. C. és mtsai.: Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med.* (2003) 349(7), 658-65.
6. Boyman O., Hefti H. P., Conrad C. és mtsai.: Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and tumor necrosis factor-alpha. *J Exp Med.* (2004) 199(5), 731-6.
7. Lowes M. A., Suarez-Farinas M., Krueger J. G.: Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* (2014) 32, 227-55.
8. Hu Y., Shen F., Crellin N. K.: The IL-17 pathway as a major therapeutic target in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci.* (2011) 1217, 60-76.
9. Nakamura M., Lee K., Jeon C. és mtsai.: Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatology and therapy.* (2017) 7(3), 281-92.
10. Murphy G., Reich K.: In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* (2011) 25, 4.3-8.
11. Mrowietz U., Kragballe K., Reich K. és mtsai.: Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* (2011) 303(1), 1-10.
12. Finlay A. Y., Khan G. K.: Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* (1994) 19(3), 210-6.
13. Pathirana D., Ormerod A. D., Saiag P. és mtsai.: European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV.* (2009) 23, 2:1-70.
14. Tying S., Gottlieb A., Papp K. és mtsai.: Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet.* (2006) 367(9504), 29-35.
15. Nast A., Spuls P. I., van der Kraaij G. és mtsai.: European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - Update Apremilast and Secukinumab - EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV.* (2017) 31(12), 1951-63.
16. Syed Y. Y.: Ixekizumab: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *American journal of clinical dermatology.* (2017) 18(1), 147-58.
17. Farahnik B., Beroukhim K., Abrouk M. és mtsai.: Brodalumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatology and therapy.* (2016) 6(2), 111-24.
18. Glatz S., Helmer E., Haier B. és mtsai.: First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis. *British journal of clinical pharmacology.* (2017) 83(5), 991-1001.
19. Papp K. A., Blauvelt A., Bukhalo M. és mtsai.: Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *The New England journal of medicine.* (2017) 376(16), 1551-60.

Érkezett: 2018. 07. 16.

Közlésre elfogadva: 2018. 07. 18.