

Guszelkumabbal kezelt pikkelysömörös betegek*

Guselkumab-treated psoriasis patients*

FÁBOS BEÁTA DR.

Kaposi Mór Somogy Megyei Oktató Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Kaposvár

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző egy 28 éves súlyos psoriázisban szenvedő nőbeteg esetét mutatja be, aki többed vonalbeli terápiás lehetőségként, terápiás sikertelenségek sorozatát követően részesülhetett guszelkumab kezelésben, szemben azokkal a betegekkel, akik első vonalbeli szerként, bionaívként jutottak hozzá, klinikai vizsgálat lezárását követően. (VOYAGE 2, ECLIPSE). Ezen esetek rávilágítanak a guszelkumab hatékonyságára, biztonságosságára, hosszú távú, tartós hatására. A guszelkumab egy teljesen humán immunoglobulin G1 λ (IgG1 λ) monoklonális antitest (mAb), amely az IL-23 p19 alegységéhez kötődik. Ez az első szer ebben az osztályban, amelyet az FDA, valamint EMA engedélyezett psoriázis kezelésére, és már hazánkban is elérhető a közepesen súlyos/súlyos, plakkos psoriasisban szenvedő felnőtt betegek számára, egyenlőre egyedi méltányosság keretében, akiknél a TNF-alpha, IL-17 gátló kezelés hatástalannak mutatkozott, vagy a gyulladásos bélbetegség miatt a IL-17 adása ellenjavallt. A guszelkumab törzskönyvezési vizsgálataiban első biológiai szerként alkalmazva és akár reménytelennek tűnő, terápia rezisztens betegek kezelésére is sikeresnek bizonyult, a hosszútávú kezelés sikerességét a teljesen humán antitest alacsony immunogenitása is elősegíti. Mint minden új kezelési lehetőség megjelenésekor, a guszelkumab helyét is a terápiás arzenálban a széleskörű alkalmazás során szerzett tapasztalatok alapján tudjuk majd pontosabban meghatározni.

SUMMARY

The author presents the case of a 28-year-old female severe psoriasis patient who received guselkumab therapy after failure on several prior lines of therapy as compared to patients who had access to this therapeutic option as first biological treatment after the completion of the clinical trial. (VOYAGE 2, ECLIPSE). Such cases highlight the efficacy, safety and long-term, persistent efficacy of guselkumab. Guselkumab is a fully human immunoglobulin G1 λ (IgG1 λ) monoclonal antibody (mAb) that binds to the p19 subunit of IL-23. It is the first of its class, already approved by the US Food and Drug Administration (FDA), as well as the European Medicines Agency (EMA) and is now available in Hungary under the case by case reimbursement scheme for the treatment of adult patients with moderate-to-severe and severe plaque psoriasis who failed on TNF-alpha and IL-17 inhibitor therapies. Guselkumab demonstrated its efficacy in registration trials in biologic-naïve patients and even in hard-to-treat, therapy resistant cases, while long-term therapeutic success appears to be also supported by the low immunogenicity of the fully human antibody. However, as with every new therapeutic option further long-term data generated in the real-world setting will be needed for the accurate positioning of guselkumab in the therapeutic armamentarium for psoriasis.

Kulcsszavak:

psoriasis – interleukin-23 – monoklonális antitestek - guszelkumab

Key words:

psoriasis – interleukin-23 – monoclonal antibodies - guselkumab

Esetismertetés

28 éves nőbetegét mutatunk be, kinél 24 éves korában jelentkezett pikkelysömöre, melyhez ízületi panaszok nem társultak, és a családban nem volt pikkelysömör. Egyéb betegség az obezitáson kívül anamnézisében nem szerepelt, viszont kiterjedten a kezek háti felszínén, lábszáron nagy számban voltak észlelhetők verruca vulgarisok. 2017. januárban a beteg első észlelésekor súlyos, 70%-os testfelszíni érintettségű pikkelysömöre miatt bázis terápiaként 2x100mg Sandimmun kezelést indult, góckutatás során cisztitisz verifikálódott, melyre ofloxacin kapott. A cyclosporin kezelés

mellett plakkjai jelentősen megvékonyodtak, és 5 hónap után teljesen regredáltak plakkjai. Vírusos szemölcssei excochleátiával, ill. fluorouracil oldattal kerültek eltávolításra, de ennek gyógyulási ideje is elhúzódott, csak 10 hónap után sikerült szemölcsseitől teljesen megszabadulnia. 1 év után a hajás fejbőrön (1. ábra), ill. a törzsön ismételt beszűrt, pikkelysömörös plakkok jelentek meg a Sandimmun szedése ellenére, így a biológiai terápiát megelőző vizsgálatok, ill. ismételt góckutatást követően PASI: 16.2, DLQI:16 adalimumab kezelés indult 2018. május 9-én. A kezelést követően középfülgyulladás lépett fel, melyre Azi-Sandozt kapott. Sajnos bőrének állapota is rosszabbodott, így 5 hónappal az adalimumab

Levelező szerző: Fábos Beáta dr.

e-mail: fabosbeata@gmail.com

*szponzorált közlemény



1. ábra

Sandimmun kezelés mellett jelentkező fejbőr tünetek

adását követően usztekiumab szubkután injekciós kezelést kezdtünk PASI:28, DLQI:18 mellett. Az usztekiumab alkalmazása mellett a kezdeti javulást (6hó: PASI:3, DLQI:3) követően 9 hónap múlva ismételt állapot rosszabbodás következett be (PASI:12, DLQI:10), így egy TNF alpha, ill. interleukin alkalmazását követő nem megfelelő terápiás válasz miatt guszelkumab kezelésre irányuló egyedi méltányossági kérelmet nyújtottunk be, a kezelés engedélyezését követően 2019 októberében el tudtuk kezdeni a kezelést. A guszelkumab adását követően gyors terápiás választ tapasztaltunk, a 3 hónapos felmérést követően PASI:0,5, DLQI:0, teljes tünetmentességet pedig 9 hónap után értük el. A labor vizsgálati eredményeiben folyamatosan egy enyhe májfunkciós eltérést észleltünk (GOT, GPT, GGT), ugyanakkor az elvégzett hasi ultrahang vizsgálat eredménye negatív volt, és az elvégzett hepatitisz szűrés is negatív eredménnyel zárult. Endokrinológia inzulin rezisztencia miatt vette gondozásba, és metformin szedést javasolták. Obezitása miatt kértük dietetikus segítségét, azonban testsúlycsökkenést nem tudtunk elérni. Sajnos a megközelítőleg 2,5 éven át tartó terápiás próbálkozások, valamint az elhízás, csökkent glukóz tolerancia miatti diéta tartása, ennek eredménytelensége kimerítették a beteg pszichés tartálékait. A 2020. június 30-ai kontroll vizsgálat során dühkitörés, indulatos megnyilvánulás, öngyilkossággal való fenyegetőzés miatt pszichológus segítségét kértük, aki kevert szorongásos és depressziós zavar miatt javasolta a beteg további pszichológiai vizsgálatát bipoláris affektív zavar irányában, és alprazolam szedését.

Ezzel az esettel szemben szerencsésnek mondhatók azok a betegek, akik klinikai vizsgálat során bionaívként kaptak guszelkumabot. Ezek a betegek a guszelkumab-adalimumab (VOYAGE 2) ill. guszelkumab-szekukinumab (ECLIPSE) hatásosságának összehasonlító klinikai vizsgálatában vettek

részt és ennek folytatásaként kapták meg a NEAK engedélyt a guszelkumab fenntartó kezelésre. A korábbi, adalimumabbal történt összehasonlító vizsgálatból 9 beteg kapott guszelkumabot, 6 nő és 3 férfi, a szekukinumabbal történt összehasonlító vizsgálat után 3 beteg kapja jelenleg is a guszelkumab fenntartó kezelést, 2 nő és 1 férfi. A részletes beteg adatokat az 1. ill. 2. táblázat mutatja.

A klinikai vizsgálatokba bevont betegek, a VOYAGE 2 vizsgálatba 2014-ben, az ECLIPSE vizsgálatba 2017-ben kezdték a guszelkumab szubkután injekciót, a kezelés hatására mindenki elérte a PASI 90 ill. 100-as javulást, azaz a tünetmentességet.

Megbeszélés

A pikkelysömör egy krónikus, az immunrendszer által közvetített, a bőr gyulladásos betegsége, amely több mint 125 millió embert érint világszerte, és jelentős hatással van a beteg életminőségére (1,2,3). A psoriasis szisztémás jellege miatt számos társbetegséggel társul, beleértve a szív- és érrendszeri betegségeket, gyulladásos bélbetegségeket és pszichiátriai betegségeket (4,5,6).

A pikkelysömör patogenezise bonyolult és még nem teljesen ismert. Annak ellenére, hogy a betegség ismerete jelentősen fejlődött az elmúlt években, egyre specifikusabb és hatékonyabb célzott terápiák kidolgozásához vezetett(7). A psoriasisos bőrbetegség kezdeti szakaszában fokozatosan növekszik a TNF-termelés, és ennek eredményeként aktiválódnak a dermális dendritikus

A guszelkumab-adalimumab hatékonysági összehasonlító vizsgálat betegei				
Beteg	Életkor/nem	Betegség kezdet	APS	PASI
HJ	58év nő	46év	-	1
DG	32év ffi	12év	-	0
TB	33év ffi	22év	-	0
RM	41év nő	21év	-	0,5
KG	49év nő	19 év	-	0
HY	51év nő	34év	-	1
DL	50év ffi	19 év	-	0,5
GV	32év nő	15 év	-	0
LJ	60 év nő	51év	-	0

1. táblázat

A guszelkumab-szekukinumab hatékonysági összehasonlító vizsgálat betegei				
Beteg	Életkor/nem	Betegség kezdet	APS	PASI
NS	43év nő	11év	+	1
KJ	66év nő	40év	+	0
TB	33év ffi	18év	-	0

2. táblázat

sejtek(8). Ezek a sejtek felelősek az IL-23 megnövekedett termeléséért és az IL-17 termelő sejtek (T17) különböző alcsoportjainak aktiválásáért (helper T-sejtek [Th17]; citotoxikus T-sejtek [Tc17]; veleszületett lymphoid sejtek [ILC3] és $\gamma\delta$ T-sejtek) (9). A T17 sejtek klonális expanziója és az azt követő megnövekedett IL-17 szint elősegíti a gyulladásos reakciót, és keratinocita hiperproliferációt (10). Más típusú sejtek, pl a dermális makrofágok és az epidermális keratinociták szintén szerepet játszanak az IL-23 termeléséhez, hozzájárulva a pikkelysömörös léziók fenntartásához (8). Az IL-23 / IL-17 tengely felfedezése, és az ezen útvonalat célzó gyógyszerek kifejlesztése elmozdította, hatékonyabbá tette a kezelést (11).

Az IL-17-gátlók magas hatékonysággal, gyors hatáskezdéssel és jobb klinikai válasszal jellemezhetők, mint a TNF- α -gátlók vagy az usztekinumab, mely egy nem szelektív IL-23 inhibitor (12,13). Azonban számos mellékhatást, például neutropeniát, candidiasist és a Crohn-betegség súlyosbodását társították az IL-17 gátlókkal, megerősítve az új terápiás megoldások szükségességét (14,15). Az utóbbi időben szelektív IL-23-gátlók, például guszelkumab, tildrakizumab és risankizumab kerültek kifejlesztésre, melyek nagyon hatékony, tartós és biztonságos profilt mutatnak (16). Ha az IL-12 / Th1 tengely érintetlen marad, mint például a guszelkumab esetében, ez pozitív hatású, hiszen ebben az útvonalban részt vevő citokinek hozzájárulnak a gazdaszervezet védelméhez, stimuláló hatása van mind a veleszületett, mind az adaptív immunválasz effektor sejteire, véd az intracelluláris mikrobiális fertőzések és a rosszindulatú sejtek ellen (17,18,19). Ezek a citokinek

lehetővé teszik egy védő transzkripció program elindítását a keratinocitákban, amely korlátozza a T17-sejtek által közvetített bőrgyulladást. Közvetlen összehasonlító vizsgálatban (ECLIPSE) a kezelés 24. hetére a psoriasis-asszociált génexpressziós profil guszelkumab kezelés mellett több betegnél normalizálódott szekukinumabhoz képest (383vs.124) valamint a léziós bőrminták CD8+ TRM sejttségét vizsgálva a memória sejtek nagyobb arányú csökkenése volt megfigyelhető guszelkumab kezelés mint IL17 gátlása mellett.

Guszelkumabbal kezelt eseteinkkel szerzett korai tapasztalatunkkal a mindennapi gyakorlatban is alá tudtuk támasztani a szelektív IL-23 gátlás hatékonyságát mind bionáív, mind terápia rezisztensnek mondható, többszörös terápiaváltáson átesett betegek esetében is, bár ez irányú tapasztalatok még ez után várhatók, ahogy több beteg is kimeríti a psoriasis eddigi terápiás arzenálját. A bionáív esetek, akik közül többen már 6 év óta ezt a kezelést kapják, jól példázzák a szelektív IL23 gátlás tartós hatását, és biztonságosságát. A többszörös terápiaváltáson átesett fiatal nőbeteg esete rávilágít arra, hogy súlyos pikkelysömör kezelésekor az IL-17 gátlók adása mellett a szelektív IL-23 gátlók alkalmazását is érdemes mérlegelni, az időben alkalmazott eredményes kezeléssel a betegségteher, beleértve pszichés érintettség jelentősen csökkenthető.

Tekintettel a szelektív IL 23 gátlás szerepére a plakkos psoriasis hatékony kezelésében, a guszelkumabot egyéb súlyos kórfarmák, nevezetesen generalizált pustuláris psoriasis (GPP), erythrodermiás psoriasis (EP) (20), arthropatia psoriatica (21), rheumatoid arthritis (22) és Crohn-betegség kezelésére (23,24) is vizsgálják jelenleg.

A szakmai cikk megjelenését a Janssen-Cilag Kft. támogatta. A szakmai cikk tartalma az előadó eredményeit és önálló szakmai álláspontját tükrözi és nem tekinthető a Janssen-Cilag Kft. részéről közzétett szakmai vagy egyéb tájékoztatásnak vagy állásfoglalásnak. A cikkben megemlített termékek használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó. EM-41682

IRODALOM

1. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO: Psoriasis. Cold Spring Harb Perspect Med. (2014) 4(8), 1–30.
2. Griffiths CEM, van der Walt JM, Ashcroft DM és mtsai.: The global state of psoriasis disease epidemiology: a workshop report. Br.J.Dermatol. (2017) 177(1), 4–7.
3. International Federation of Psoriasis Associations. World Psoriasis Day 2015. <https://ifpa-pso.com/our-actions/world-psoriasis-day>. Accessed 7 April 2019.
4. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB és mtsai.: Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. Eur Heart J. (2010) 31(8), 1000–1006.
5. Fu Y, Lee C-H, Chi C-C: Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol. (2018) 154(12), 1417–1423.
6. Koo J, Marangell LB, Nakamura M és mtsai.: Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. J Eur Acad Dermatol Venereol. (2017) 31(12), 1999–2009.
7. Winterfeld LS, Menter A, Gordon K és mtsai.: Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. Ann Rheum Dis. (2005) 64(2), 87–90.
8. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG: Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. Ther Adv Chronic Dis. (2018) 9(5), 111–119.
9. Kim J, Krueger JG: The immunopathogenesis of psoriasis. Dermatol Clin. (2015) 33(1), 13–23.
10. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO: The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. J Invest Dermatol. (2009) 129(6), 1339–1350.
11. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC és mtsai.: Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. J Immunol. (2018) 201(6), 1605–1613.
12. Reich K, Pinter A, Lacour JP és mtsai.: Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. (2017) 177(4), 1014–1023.
13. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K és mtsai.: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. (2015) 73(3), 400–409.
14. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA és mtsai.: Phase 3 trials of Ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. N Engl J Med. (2016) 375(4), 345–356.
15. Papp K, Leonardi C, Menter A és mtsai.: Safety and efficacy of brodalumab for psoriasis after 120 weeks of treatment. J Am Acad Dermatol. (2014) 71(6), 1183–1190.
16. Sofen H, Smith S, Matheson RT és mtsai.: Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. J Allergy Clin Immunol. (2014) 133(4), 1032–1040.
17. Liu J, Cao S, Kim S és mtsai.: Interleukin-12: an update on its immunological activities, signaling and regulation of gene expression. Curr Immunol Rev. (2005) 1(2), 119–137.
18. Kleinschek MA, Muller U, Brodie SJ és mtsai.: IL-23 enhances the inflammatory cell response in Cryptococcus neoformans infection and induces a cytokine pattern distinct from IL-12. J Immunol. (2006) 176(2), 1098–1106.
19. Langowski JL, Zhang X, Wu L és mtsai.: IL-23 promotes tumour incidence and growth. Nature. (2006) 442(7101), 461–465.
20. Sano S, Kubo H, Morishima H és mtsai.: Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. J Dermatol. (2018) 45(5), 529–539.
21. Deodhar A, Gottlieb AB, Boehncke WH és mtsai.: Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet. (2018) 391(10136), 2213–2224.
22. Smolen JS, Agarwal SK, Ilivanova E és mtsai.: A randomised phase II study evaluating the efficacy and safety of subcutaneously administered ustekinumab and guselkumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate. Ann Rheum Dis. (2017) 76(5), 831–839.
23. Deepak P, Sandborn WJ: Ustekinumab and anti-interleukin-23 agents in Crohn's disease. Gastroenterol Clin North Am. (2017) 46(3), 603–626.
24. Verstockt B, Deleenheer B, Van Assche G és mtsai.: A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. Expert Opin Drug Saf. (2017) 16(7), 809–821.

Érkezett: 2020.09.09

Közlésre elfogadva: 2020.09.21.

Lezárás dátuma: 2020.09.16.