

Új terápiás lehetőségek a gyulladásos bőrbetegségek kezelésében

Novel treatment options in immune-mediated inflammatory skin diseases

KUI RÓBERT DR., PASCHALI EKATERINE DR., KOVÁCS RÉKA DR.,
GAÁL MAGDOLNA DR., BALTÁS ESZTER DR., KEMÉNY LAJOS DR.
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Bőrgyógyászati és
Allergológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a psoriasis vulgaris és a hidradenitis suppurativa új kezelési lehetőségeit. Az általános kezelési elvek leírását követően részletesen bemutatják a két betegség kezelésében jelenleg elérhető készítmények jellemzőit, terápiás hatékonyságát, valamint a mindennapi klinikai gyakorlatban való alkalmazását.

Kulcsszavak:
psoriasis – hidradenitis suppurativa
– biológiai terápia

SUMMARY

The authors provide an overview of novel treatment possibilities in psoriasis and hidradenitis suppurativa. After a discussion of general principles they present detailed descriptions of the currently available therapeutics regarding their efficacy and their application in an everyday clinical setting.

Key words:
psoriasis – hidradenitis suppurativa
– biological therapy

Az immunmediált inflammatorikus betegségek (immune-mediated inflammatory disease, IMID) csoportja olyan, részben még tisztázatlan etiológiájú, betegségeket foglal magába, amelyek közös pontja az immunrendszer bizonyos elemeinek kóros túlműködése, és az ebből fakadó szöveti károsodás, gyulladás. Habár ezek a betegségek klinikailag meglehetősen heterogén csoportot alkotnak, patomechanizmusukban számos közös ponton átfedést mutatnak. Ezek többek között bizonyos proinflammatorikus citokinek (pl. IL-17, TNF- α) túlermelődése, és az adott citokin által vezérelt gyulladásos szövetkárosodás. A legmeggyőzőbb bizonyíték a klinikailag heterogén betegségek közös patogenetikai pontjára a TNF-gátló biológiai terápiák szerteágazó hatékonysága. Az infliximab és az adalimumab egyaránt hatékonyan bizonyult psoriasis, rheumatoid arthritis, spondylitis ankylopoietica ill. a gyulladásos bélbetegségek kezelésében, és sok egyéb más kórkép esetén is számoltak már be eredményes alkalmazásukról (1, 2).

Definitív kezelési lehetőségek hiányában az immunmediált inflammatorikus betegségek kezelési céljai azonosak: a szöveti gyulladás gyors kontrollja, a következményes szöveti károsodás megelőzése, hosszú távú remisszió elérése,

és ezáltal a betegek életminőségének javítása (1). Mivel ezek a célok a hagyományos szisztémás kezelésekkal sokszor nem megvalósíthatóak, szükségessé vált új terápiák kifejlesztése. A célzott biológiai terápiák forradalmi áttörést hoztak ezen betegségek kezelésében, és bevezetésük óta töretlenül emelkedik a kezelt betegek száma, és a szerek indikációs köre egyaránt. Közleményünkben a betegek életminőségére talán legnagyobb negatív hatást gyakorló, két immunmediált bőrbetegség a psoriasis és a hidradenitis suppurativa új célzott terápiás lehetőségeit mutatjuk be.

Új terápiás lehetőségek a psoriasis kezelésében

A psoriasisos gyulladás kialakulásában az immunrendszer számos sejtje és citokinje működik közre. Jelenlegi tudásunk szerint három kulcsfontosságú citokin hatásának blokkolásával érhetünk el biztonságos terápiás hatást pikkelysömör és arthritis psoriatica terápiája esetén: a TNF- α , az interleukin-23 (IL-23), valamint az interleukin-17 (IL-17) gátlásával.

Levelező szerző: Kui Róbert dr.
e-mail: kui.robort@med.u-szeged.hu

TNF- α gátlók

Plakkos psoriasis kezelésére elérhető TNF-gátló szerek Magyarországon jelenleg az infliximab, az adalimumab, az etanercept és a certolizumab pegol. Az infliximab egy egér/humán kiméra IgG1 κ antitest, mely az egér antitest variábilis és a humán immunglobulin konstans régiójának összekapcsolásával jön létre. A certolizumab pegol egy humanizált antitest Fab fragmentum és a polietilén-glikol konjugátuma. Az adalimumab egy teljesen humán IgG1 κ antitest. Mindhárom molekula nagy affinitással kötődik a szolúbilis és a membránhoz kötött TNF- α molekulához. Az etanercept egy dimer fúziós protein, mely két humán p75 TNF receptorból és egy humán IgG1 Fc doménből áll. A többi TNF- α blokkoló szerrel szemben az etanercept szolúbilis TNF- α -hoz, és TNF- β -hoz (lymphotoxin- α) is kötődik az előbbiekhöz képest némileg kisebb aktivitással. Mindhárom TNF gátló hatékonyan csökkenti a bőrtüneteket, a körömtüneteket, valamint az arthritis psoriatica aktivitását (3).

Interleukin-12/23 gátlók

Az ustekinumab egy teljesen humán, monoklonális IL-12/23 gátló antitest. Nagy affinitással és specificitással kötődik az IL-12 és IL-23 citokinek p40 fehérje-alegységéhez, megakadályozva ezen citokinek kötődését az immunsejtek felületén kifejeződő IL-12R β 1 receptorhoz. Az ustekinumab

ezzel meggátolja az IL-12 és az IL-23 immunsejteket aktiváló hatását. Az ustekinumab is rendkívül hatékonyan javítja a bőr és körömtüneteket, valamint hatásos az arthritis psoriatica kezelésében is. A guselkumab pedig egy teljesen humán IgG1 κ monoklonális antitest, amely az IL-23 p19 fehérje-alegységéhez kötődik, és így interferál az IL-23 receptorhoz való kötődésével (4). A klinikai vizsgálatok során a guselkumab terápiás hatékonysága kiemelkedőnek és elődjénél jóval magasabbnak bizonyult (5).

Interleukin-17 gátlók

A Th17 sejtek és az IL-17 pikkelysömörben betöltött szerepének megismerése következtében az utóbbi években előtérbe kerültek az IL-17 gátló szerek (4). Jelenleg hazánkban két IL-17A gátló monoklonális antitest érhető el psoriasis és arthritis psoriatica indikációban: a secukinumab és az ixekizumab. Mindegyik IL-17 útvonalat gátló szer hatékonysága kiemelkedő és tartós mind a bőr, mind az ízületi tünetek tekintetében (5) (1. ábra).

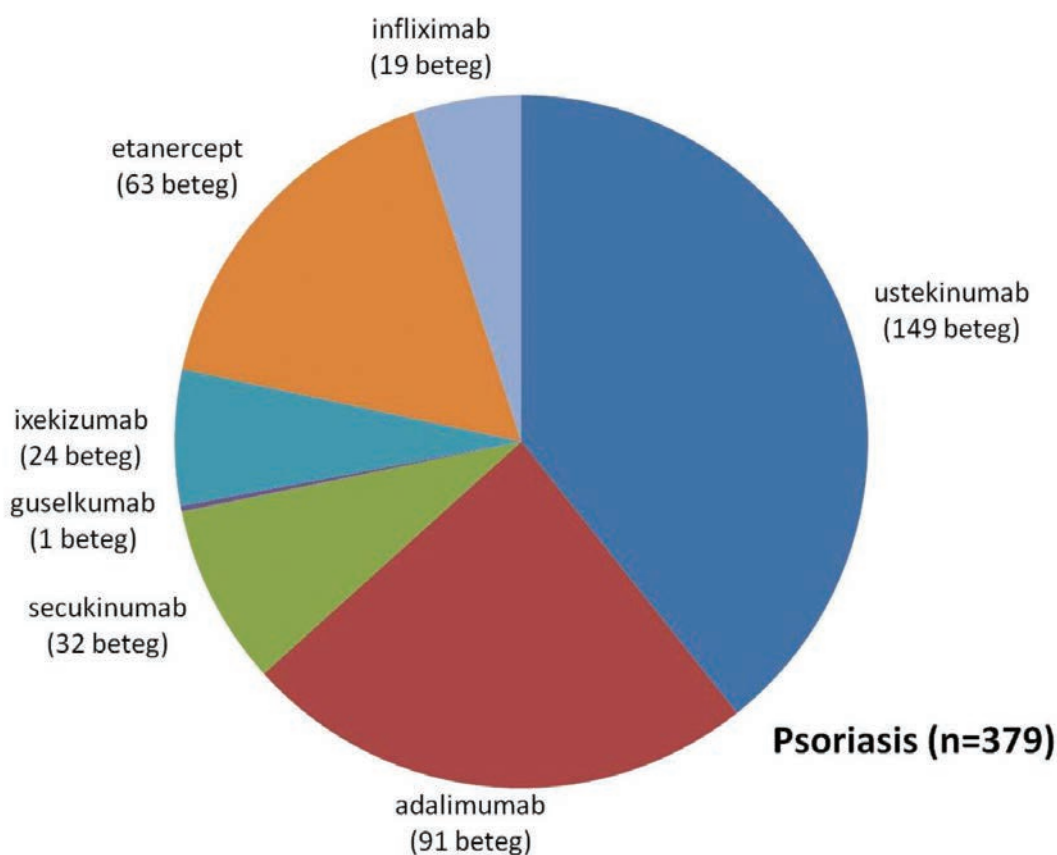
JAK és PDE-4 inhibitorok

A monoklonális antitestek mellett a közelmúltban olyan orális, kismolekulájú készítmények is kifejlesztésre kerültek, melyek a psoriasis és arthritis psoriatica patogenezisében kulcsfontosságú intracelluláris jelátviteli útvonalakat gá-



1. ábra

Psoriasis vulgarisban szenvedő beteg a kezelés előtt (a), és 21 hónappal az IL-17 gátló kezelés bevezetését követően (b)



2. ábra

A közlemény megírásának pillanatában az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán biológiai terápiában aktívan részesülő psoriasisos betegek megoszlása

tolják (4). Ezidáig a fenti indikációkban a Janus-kináz (JAK) inhibitor tofacitinib és a foszfodieszteráz-4 (PDE-4) inhibitor apremilast került törzskönyvezésre.

Összefoglalva elmondhatjuk, hogy a psoriasis kezelésében igazi forradalom zajlik, mely néhány év alatt alapjában változtatta meg ezen bőrbetegség terápiás stratégiáját. A biológiai terápiák hatékonysága egyértelmű, és úgy tűnik, hogy az alkalmazott szerek biztonságosan használhatóak hosszú távon is. A 2. ábrán a közlemény megírásának pillanatában az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinikán törzskönyvezett biológiai terápiában aktívan részesülő, psoriasis vulgarisban szenvedő betegek megoszlása látható.

Új terápiás lehetőségek a hidradenitis suppurativa kezelésében

A hidradenitis suppurativa (HS) egy krónikus gyulladásos bőrbetegség, ahol főként az axillák, valamint az inguinális és gluteális régió területén rekurráló, gyulladt csomók jelentkeznek, majd váladékozó fisztulák, illetve kiterjedt hegesezés alakul ki. A bőrgyógyászati kórképek közül az egyik legmegterhelőbb bőrbetegség, ráadásul kezelése a mai napig nem teljesen megoldott. A korábban használt gyógyszerek, kezelések a tüneteket nem vagy alig csökkentették. Az utób-

bi években azonban egyre több figyelem fordult eme betegség felé, főként a középsúlyos/súlyos HS kezelésében is hatékonynak talált biológiai terápiáknak köszönhetően.

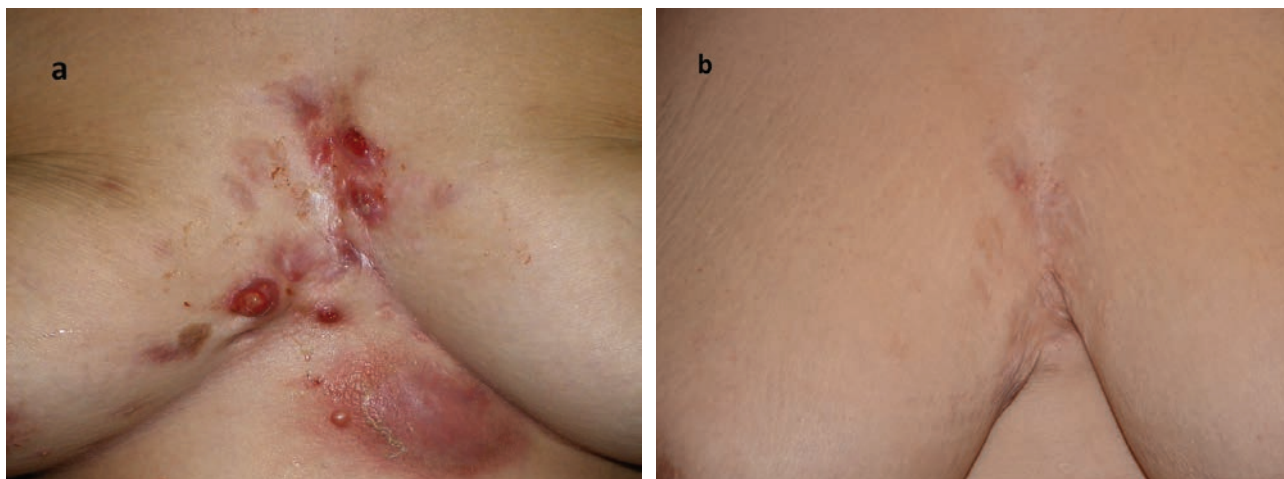
A TNF- α központi szerepét HS-ban számos tanulmány igazolta. A betegek szérumában, valamint a léziós és perilezionális bőrben is emelkedett TNF- α és IL-1 szinteket találtak (6). Ezt követően számos eset riport jelent meg az infliximab (7), és az etanercept (8) pozitív hatásáról ebben az indikációban. Ezt követték az első randomizált, kontrollált vizsgálatok, melyek közül talán az egyik legfontosabb Kimball és mtsai 2012-ben született, adalimumabbal végzett vizsgálata volt (9).

Infliximab

Az infliximabbal végzett klinikai vizsgálatok során a középsúlyos/súlyos HS-ban szenvedő betegek a psoriasisos betegek terápiájában alkalmazott dózisokat kapták. Általában a gyulladáshoz vezető tünetek javulásáról számoltak be, de a kiújulási ráta is magas volt a kezelése alatt. A betegek majdnem 50%-a produkált új tüneteket a fél éves kezelés ellenére (10, 11). Hosszabb távon azonban jobb terápiás effektus várható.

Adalimumab

A legmeggyőzőbb bizonyítékok hidradenitis suppurativa TNF-gátló kezelése kapcsán az adalimumabbal kapcsolatosan állnak rendelkezésünkre. Kimball és mtsai fent em-



3. ábra

Intermammaris területre lokalizálódó hidradenitis suppurativa adalimumab kezelés előtt (a) és a kezelés bevezetése után 12 héttel (b)

lített prospektív, kettős-vak, placebo kontrollált, randomizált, 2. fázisú vizsgálata egy első 16 hetes placebo-kontrollált fázisból, majd egy 36 hetes, nyílt fázisú szakaszból állt. Ennek során többféle adagolási módot is vizsgáltak. A vizsgálat során azt találták, hogy a heti 40 mg-os dozírózás mellett szignifikánsan jobb volt a tünetek javulása, és kisebb volt a relapszus ráta, emellett nem voltak súlyos adverz reakciók (9). Ezek az adatok alátámasztották, hogy magasabb dóziszú adalimumab szükséges a HS tüneteinek visszaszorításához.

Ezen eredmények birtokában két 3. fázisú multicentrikus vizsgálat is történt (PIONEER I és II), melyek egyértelműen igazolták az adalimumab hatékonyságát és biztonságosságát ebben az indikációban. A heti 40 mg dóziszú adalimumab kezelés szignifikánsan hatásosabb volt placebónál, és a kezelés hatása már a 2. héten észlelhető volt (12). 2015-ben az adalimumabot első biologikumként törzskönyvezték hidradenitis suppurativa kezelésére. Fontos hangsúlyozni, hogy a regisztrációs vizsgálatokban a fenti pozitív eredményeket emelt indukciós (160 mg az 1., majd 80 mg a 15. napon) és emelt fenntartó (heti 40 mg a 29. naptól) dóziszok alkalmazásával érték el.

Etanercept

Az első, etanercepttel végzett, prospektív, nyílt vizsgálat HS-ban biztató eredményeket mutatott, viszont később nem tudták ezt reprodukálni. Az egyetlen kettős vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatban 12 hét kezelés után nem volt különbség a kezelt csoportokban a klinikai tünetek súlyosságában és a betegek életminőségében. Az ezt követő, 12 hetes, nyílt vizsgálati részben sem figyeltek meg javulást vagy különbséget (13). Az etanercept, egyelőre úgy tűnik, nem hatásos kezelési módszer ebben az indikációban.

Ustekinumab

Az ustekinumabbal egyelőre nincsen birtokunkban randomizált, kettős-vak vizsgálat. Esetleírások, illetve egy kisebb, 17 beteggel készült prospektív, nyílt vizsgálat történt

ebben az indikációban, ezekben a tapasztalatok igen vegyesek (14, 15, 16).

Anakinra

Az IL-1 a gyulladásos válasz egyik fő mediátora HS-ban (6). Az anakinra egy rekombináns humán IL-1 receptor antagonist, mely gátolja mind az IL-1 α , mind az IL-1 β biológiai hatásait (17). Anakinrával szintén végeztek prospektív, kettős-vak, randomizált, placebo kontrollált vizsgálatot, mely biztató eredményekkel zárult mind a hatékonyság, mind a relapszus ráta tekintetében (18).

Összefoglalva a fentieket tehát elmondhatjuk, hogy az adalimumab és infliximab terápiás hatékonysága hidradenitis suppurativa esetében alátámasztott. Gulliver ajánlása szerint középsúlyos-súlyos betegségben első vonalban adalimumab, másodvonalban infliximab adása javasolt (19). Ezzel a biológiai terápia lényeges elemévé vált a hidradenitis suppurativa komplex ellátásának. Magyarországon az adalimumab jelenleg egyedi engedélyezéssel érhető el HS indikációban. Infliximab és anakinra kezelés bevezetéséhez viszont OGYÉI és NEAK kérelem elfogadása egyaránt szükséges. Klinikánkon ebben az indikációban jelenleg 14 beteg részesül aktívan adalimumab, 3 beteg pedig infliximab kezelésben az esetek zömében kiemelkedő klinikai hatékonysággal (3. ábra).

IRODALOM

1. Kuek A., Hazleman B. L., Östör A. J. K.: Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution. *Postgrad Med J* (2007) 83(978), 251–260.
2. Ganzetti G., Campanati A., Molinelli E. és mtsai.: Biologic Therapy in Inflammatory and Immunomediated Skin Diseases: Safety Profile. *Curr Drug Saf.* (2016) 11(1), 12–21.
3. Mössner R., Schön M. P., Reich K.: Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol.* (2008) 26(5) 486–502.
4. Belge K., Brück J., Ghoreschi K.: Advances in treating psoriasis. *F1000Prime Reports* (2014) 6, 4

5. Cui L., Chen R., Subedi S. és mtsai.: Efficacy and safety of biologics targeting IL-17 and IL-23 in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Immunopharmacol.* (2018) 62, 46-58.
6. van der Zee H. H., de Ruyter L., van den Broecke D. G. és mtsai.: Elevated levels of tumour necrosis factor (TNF)-alpha, interleukin (IL)-1beta and IL-10 in hidradenitis suppurativa skin: a rationale for targeting TNF-alpha and IL-1 beta. *Br J Dermatol* (2011) 164(6), 1292-1298.
7. Sullivan T. P., Welsh E., Kerdel F. A. és mtsai.: Infliximab for hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2003) 149(5), 1046-1049.
8. Cusack C., Buckley C. Etanercept: effective in the management of hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* (2006) 154(4), 726-729.
9. Kimball A.B., Kerdel F., Adams D. és mtsai.: Adalimumab for the treatment of moderate to severe Hidradenitis suppurativa: a parallel randomized trial. *Ann Intern Med* (2012) 157(12), 846-855.
10. Paradela S., Rodriguez-Lojo R., Fernandez-Torres R. és mtsai.: Long-term efficacy of infliximab in hidradenitis suppurativa. *J Dermatolog Treat* (2012) 23(4), 278-283.
11. Grant A., Gonzalez T., Montgomery M.O. és mtsai.: Infliximab therapy for patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J Am Acad Dermatol* (2010) 62(2), 205-217.
12. Kimball A. B., Okun M. M., Williams D. A. és mtsai.: Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *New England Journal of Medicine* (2016) 375(5), 422-434.
13. Adams D. R., Yankura J. A., Fogelberg A. C. és mtsai.: Treatment of hidradenitis suppurativa with etanercept injection. *Arch Dermatol* (2010) 146(5), 501-504.
14. Gulliver W. P., Jemec G. B., Baker K. A. Experience with ustekinumab for the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2012) 26(7), 911-914.
15. Blok J. L., Li K., Brodmerkel C. és mtsai.: Ustekinumab in hidradenitis suppurativa: clinical results and a search for potential biomarkers in serum. *Br J Dermatol* (2016) 174(4), 839-846.
16. Eisen D. B. Ustekinumab, another biologic with potential to help patients with hidradenitis suppurativa? *Br J Dermatol* (2016) 174(4), 718-719.
17. Pazyar N., Feily A., Yaghoobi R. An overview of interleukin-1 receptor antagonist, anakinra, in the treatment of cutaneous diseases. *Curr Clin Pharmacol* (2012) 7(4), 271-275.
18. Tzanetakou V., Kanni T., Giatrakou S. és mtsai.: Safety and Efficacy of Anakinra in Severe Hidradenitis Suppurativa: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* (2016) 152(1), 52-59.
19. Gulliver W., Zouboulis C. C., Prens E. és mtsai.: Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. *Rev Endocr Metab Disord* (2016)

Érkezett: 2019. 03. 14.

Közlésre elfogadva: 2019. 03. 19.