

A psoriasis vulgaris biológiai kezelése

Szakmai irányelv

Bőr- és nemibetegségek Szakmai Kollégiuma

Bevezető

Az „Európai S3-irányelvek a psoriasis vulgaris szisztémás kezeléséről” című protokoll a 2007. október 16. előtt megjelent szakmai közlemények alapján került összeállításra. A protokoll változtatások nélküli formában került adaptálásra Magyarországon, a magyar nyelvű fordítása 2010 januárjában jelent meg.

Tekintettel arra, hogy a 2007 óta eltelt időszakban a rendelkezésre álló szisztémás terápiás lehetőségek bővültek, illetve a témában számos új evidencia szintű ismeret keletkezett, szükségessé vált annak kiegészítése az új európai szintű protokoll megjelenéséig.

Az adalimumab, etanercept és infliximab esetében számos klinikai vizsgálat zárult le az eltelt időszakban, illetve folyamatban levő hosszútávú vizsgálatok részeredményei kerültek értékelésre, melyek új evidenciákkal szolgáltak. A hosszútávú hatásosságra és életminőségre vonatkozó adatok mellett a psoriasis lényeges manifesztációival (köröm, hajas fejbőr, tenyér-talp) kapcsolatban is új ismeretek jelentek meg.

2010 óta Magyarországon is elérhető az usztekinumab, melyet az alábbi kiegészítés részletesen tárgyal.

2009-ben kivonták a forgalomból az efalizumabot, így tárgyalása a továbbiakban indokolatlan.

Az alábbi kiegészítésben gyógyszerenként összefoglalásra kerülnek azok az új, evidencia szintű ismeretek, melyek a mindennapos kezelési gyakorlatot alapvetően befolyásolják. Minden gyógyszerrel kapcsolatban a legfontosabb új adatok alapján a Magyar Dermatológiai Társulat Psoriázis Szekciójának javaslata alapján a Bőr és Nemibetegségek Szakmai Kollégiuma ajánlást fogalmazott meg, mely az Európai S3 protokoll továbbra is érvényben levő iránymutatásait hivatott kiegészíteni.

Adalimumab

Az adalimumab 52 hetes, randomizált, placebo kontrollált vizsgálata (REVEAL) az adalimumab gyors hatásosságát igazolta (16 hetes PASI 75 választ a betegek 71%-a ért el), ugyanakkor bebizonyosodott, hogy a folyamatos adalimumab kezelés hatásosabb, mint az intermittáló.

Ugyanezen vizsgálat 108 hetes nyílt fázisos kiterjesztése során a nyílt fázis végén a betegek 76% -a érte el a PASI 75 választ, a betegek 50% -a PASI 90, illetve 31% -a elérte a PASI 100 klinikai választ. A betegek 61% -a PGA szerint „tünetmentes” vagy „majdnem tünetmentes” állapotba került. A vizsgálat eredményei alapján a betegek életminősége is mind rövid, mind hosszú távon igen nagymértékben javult. A depressziós tünetek alakulása egy másik vizsgálatban a placebo kezeléshez képest lényeges javulást mutatott. A depresszió csökkenése korrelált a PASI és a DLQI indexek változásaival.

Az adalimumab kezelés a 3 éves hosszútávú adatok alapján jól tolerálható, a súlyos mellékhatások előfordulása 6,8/100 betegév, a súlyos fertőzés 1,2/100 betegév.

Lymphoma a vizsgálat időtartama alatt nem fordult elő. (1, 2,3)

Az adalimumab hosszútávú biztonságosságát az összes, eddig lezajlott vagy jelenleg is zajló klinikai vizsgálatok beteganyagának összevonásával vizsgálják. Az eddigi eredmények alapján elmondható, hogy 2197 psoriasisos beteg adatai és több mint 4350 vizsgált betegév adatai alapján az adalimumab mellékhatások előfordulása alacsony volt, és hosszútávon sem emelkedett. (4)

A Delphi konszenzus eredménye alapján az adalimumab hatása különösen arthritis psoriaticával és egyéb komorbiditásokkal (obesitas, metabolikus szindróma) szövődött esetekben előnyös. (5)

A BELIEVE vizsgálat alapján az adalimumab hatásosságát nem befolyásolta az a tény, hogy előzetesen milyen típusú anti-TNF terápiában részesült a beteg, hány darab ilyen kezelést alkalmaztak, illetve az előzetes anti-TNF terápia megszakításának oka sem volt befolyásoló tényező.

Olyan esetekben, amikor az adalimumabot lokális szerekkel kombinálták, a 16 hétre az az adalimumab monoterápia hatásosabbnak bizonyult.

A BELIEVE vizsgálat evidenciát szolgáltat arra nézve, hogy az adalimumab kezelés mellett javul a fejbőr psoriasis index (PSSI) és a körömpsoriasis index (NAPSI).

Palmo-plantaris psoriasisban végzett klinikai vizsgálat (randomizált, placebo kontrollált vizsgálat, REACH study) eredményei alapján a palmo-plantaris bőrtünetekben az adalimumab szignifikáns javulást okozott, a bőrtünetek javulása mellett a körömpsoriasis is csökken, illetve a betegek életminősége is javul az adalimumab kezelés hatására. (6)

Ajánlás:

Rövid és hosszú távú adatok bizonyítják az adalimumab gyorsan kialakuló és folyamatosan fenntartható hatásosságát és biztonságosságát elhúzódó kezelés során. Az adalimumab hajas fejbőr, tenyéri-talpi érintettség, körömtünetek és arthritis psoriatica esetén is hatásosnak bizonyult. Az adalimumab alkalmazása előnyösnek bizonyult komorbiditásokkal szövődött esetekben.

Infliximab

Számos vizsgálat és esettanulmány bizonyította, hogy az infliximab kezeléssel a körömtünetek jelentős javulása érhető el középsúlyos vagy súlyos psoriasisban szenvedő betegek körében (7-12).

A III.fázisú, multicentrikus, kettősvak EXPRESS-vizsgálatban azok a középsúlyos és súlyos psoriasisban szenvedő betegek, akiknél köröm érintettség is jelen volt (n=305), a 10. héten köröm tüneteiknek javulását, 1 év múlva a betegek 44,7 %-ánál az érintett köröm teljes feltisztulását tapasztalták (7, 8). A NAPSI érték javulása a 10. héten 26,8 %-os, a 24.héten 57,2 %-os, az 50. héten 67,8% volt. A PASI 75 és 90 válaszadók között az 50. héten a NAPSI pontszám átlagos javulása 78,2% és 80,3 % voltak (9). Mindezek alapján a GRAPPA ajánlásában körömerintettség esetén infliximab a választandó szer (ajánlás erőssége: C)

Ajánlás:

Kiterjedt köröm érintettség esetén infliximabbal a pszoriázisos körömtünetek gyors és tartós remissziója érhető el. Amennyiben a bőrtünetekkel körömérintettség is társul infliximab kezelés ajánlott. Nagy testtömegű betegek esetében az infliximab, tekintettel a testtömeghez igazított adagolásra, előnyös. Rosszul együttműködő betegeknek az infúziós adagolás miatt előnyös választás az infliximab. Tekintettel arra, hogy hatását a TNF α gátlók között a leggyorsabban fejti ki, súlyos esetekben előnyös választás.

Etanercept

A folyamatos és az intermittáló etanercept kezelés hatásosságát és biztonságosságát tanulmányozta a CRYSTEL vizsgálat. Mindkét kezelési stratégia alkalmazásával javulást értek el az 54. héten a PGA és PASI értékekben, a folyamatos etanercept kezelés azonban szignifikánsan hatékonyabbnak bizonyult. (13, 14, 15)

Ugyanezen vizsgálatban értékelték a körömpsoriázis javulását is. Az etanercept kezeléssel a NAPSI index 51%-os javulását érték el az 54. héten; a körömpsoriázis javulása már a 12. héten szignifikáns volt.

A közepes súlyos/súlyos psoriázisban szenvedő betegek biológiai terápiája terén 4 évig tartó kezelés során az etanercept megtartotta hatékonyságát és kedvező biztonságossági profilt mutatott. (16)

Psoriázisos gyermekeken végzett klinikai vizsgálat az etanercept hatásosságát igazolta. Az elért PASI válasz gyermekeknél alacsony dózisú kezelésnél (0.8 mg/kg hetente) hasonló a felnőtteknél nagy dózis mellett tapasztaltakhoz, az életminőség javulása szintén a felnőtt vizsgálatok eredményéhez hasonlítható. 96 hetes gyermekeken végzett nyílt vizsgálatban nem merült fel új szempont az etanercepttel kapcsolatban, nem észleltek új mellékhatást, nincs új laboratoriumi abnormalitás a fiatal populációban. A kezelés gyermekeken is biztonságos alkalmazható elhúzódóan. (17, 18)

Ajánlás:

Hosszú távú adatok bizonyítják az etanercept kezelés elhúzódó hatásosságát és biztonságosságát folyamatos adagolás mellett. Az etanercept körömtünetek esetén is hatásosnak bizonyult. Az etanercept az egyetlen psoriázisban alkalmazható biológiai szer, mely gyermekeknek is adható már 8 év felett. Injekciós toll kiszerezése a betegek számára kifejezetten kényelmes alkalmazást biztosít.

Usztekinumab

Az usztekinumab egér myeloma sejtvonalban, rekombináns DNS-technológiával előállított, interleukin (IL)-12/23-mal szembeni, teljes mértékben humán IgG1 κ monoklonális antitest.

Hatásmechanizmus

Az usztekinumab nagy affinitással és specificitással kötődik az IL-12 és IL-23 humán citokinek p40 fehérje-alegységéhez, megakadályozva ezen citokinek kötődését az immunsejtek felületén expresszáldott IL-12R β 1 receptorfehérjéhez. Az usztekinumab nem képes kötődni az IL-12 vagy IL-23-hoz, ha az már előzőleg kötődött az IL-12R β 1 sejtfelszíni receptorokhoz. Így nem valószínű, hogy az usztekinumab hozzájárul a receptort hordozó sejt komplement- vagy antitest-mediált citotoxicitásához. Az IL-12 és IL-23 heterodimer citokineket az aktivált antigén prezentáló sejtek, mint pl. a makrofágok és a dendritikus sejtek, választják ki. 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. Rendellenes szabályozásuk immunmediált betegségekkel, pl. psoriasisal jár. Az usztekinumab meggátolja az IL-12-nek és az IL-23-nak az immunsejt aktiválásában, pl. az intracelluláris szignalizációban és a citokin szekrécióban való részvételét. Így az usztekinumab vélhetően megszakítja a psoriasis patológiájában releváns szignalizációt és citokinkaskadót.

Farmakokinetikai tulajdonságok

A maximális szérumkoncentráció elérésének medián ideje (t_{max}) 8,5 nap volt egyszeri 90 mg subcutan alkalmazása után egészséges egyéneknél. Psoriasisos betegeknél 45 mg vagy 90 mg egyszeri subcutan alkalmazását követően az usztekinumab medián t_{max}-értékei hasonlóak voltak az egészséges egyéneknél megfigyelttel. Psoriasisos betegek esetén egyszeri, subcutan alkalmazást követően az usztekinumab abszolút biohasznosulását 57,2%-ra becsülték.

Az usztekinumab metabolizmusának pontos útja nem ismert.

Psoriasisos betegnél az usztekinumab medián felezési ideje (t_{1/2}) valamennyi psoriasis vizsgálatban körülbelül 3 hét volt, 15-32 nap között változva. Egy populációs farmakokinetikai analízisben a látszólagos clearance (CL/F) és a látszólagos eloszlási térfogat (V/F) sorrendben 0,465 l/nap, ill. 15,7 l volt psoriasisos betegeknél. A nem az usztekinumab CL/F-jére nem volt hatással. A populációs farmakokinetikai analízis az usztekinumabbal szembeni antitest pozitivitást mutató betegeknél az usztekinumab magasabb clearance-e felé irányuló tendenciát jelzett.

Az usztekinumab szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) psoriasisos betegeknél hozzávetőlegesen dózis-arányosan emelkedett egyszeri, intravénásan alkalmazott, 0,09 mg/kg-tól 4,5 mg/kg-ig terjedő dózisok vagy egyszeri, subcutan alkalmazott, körülbelül 24 mg-tól 240 mg-ig terjedő dózisok után.

Az usztekinumab szérumban koncentráció-idő profiljai rendszerint előre kiszámíthatóak voltak egyszeri vagy többszöri dózis subcutan alkalmazásakor. Az usztekinumab szérumban koncentrációja az egyensúlyi állapotot a 28. hétre érte el a kezdő 0. és 4. heti, subcutan dózisok és az azt követő, 12 hetenkénti dózisok után. A medián egyensúlyi koncentráció mélypontja 0,21 µg/ml-től 0,26 µg/ml-ig (45 mg) és 0,47 µg/ml-től 0,49 µg/ml-ig terjedt (90 mg). Tizenkét hetente subcutan alkalmazva, az idő függvényében nem volt látható akkumuláció a szérumban usztekinumab-koncentrációjában.

Egy populációs farmakokinetikai analízisben a testsúlyt találták az usztekinumab clearance-ére ható legjelentősebb kovariánsnak. A medián CL/F >100 kg testsúlyú betegeknél körülbelül 55%-kal volt magasabb, mint a ≤100 kg testsúlyú betegek esetén. A medián V/F >100 kg testsúlyú betegeknél körülbelül 37%-kal volt magasabb, mint a ≤100 kg testsúlyú betegek esetén. A medián minimális usztekinumab szérumban koncentráció nagyobb testsúlyú (>100 kg) betegeknél a 90 mg-os csoportban hasonló volt, mint a 45 mg-os csoportban lévő, kisebb testsúlyú (≤100 kg) betegeké.

Terápiás javallatok; adagolás és alkalmazás

Az usztekinumab közepes fokú vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javasolt felnőtteknek, akik más szisztémás terápiákra – beleértve a ciklosporint, metotrexátot és PUVA-t - nem reagáltak, vagy akiknél az ellenjavallt, vagy akik azt nem tolerálják.

Az usztekinumab ajánlott adagolása szerint a kezdő dózis 45 mg subcutan adva, melyet egy 45 mg-os adag követ 4 héttel később, majd 12 hetente.

Azoknál a betegeknél, akik a kezelés 28. hetéig nem reagáltak, megfontolandó a kezelés abbahagyása.

A 100 kg-ot meghaladó testsúlyú betegek kezdő adagja 90 mg subcutan adva, melyet egy 90 mg-os adag követ 4 héttel később, majd 12 hetente. Ezeknél a betegeknél a 45 mg-os dózis is hatásosnak bizonyult. Mindamellet 90 mg nagyobb hatásosságot eredményezett.

Az usztekinumab subcutan injekcióként alkalmazandó. Ha lehetséges, az injekció beadásának helyeként a bőr psoriasisos területeit kerülni kell.

Amennyiben az orvos alkalmasnak találja, a subcutan injekciós technika megfelelő oktatása után a betegek önmaguknak is beadhatják az usztekinumab injekciót. Azonban az orvosnak a betegek megfelelő követéséről gondoskodni kell.

Hatásosság

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, 1996 betegen értékelték közepes fokú vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő olyan betegek körében, akiket fototerápiára vagy szisztémás terápiára jelöltek. Továbbá egy randomizált, az értékelő számára vak, aktív kontrollos vizsgálatban hasonlították össze az usztekinumabot az etanercepttel olyan közepes fokú vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél, akik ciklosporinra, metotrexátra

vagy PUVA-ra adott reakciója nem volt kielégítő, nem tolerálták azt, vagy akiknél azok ellenjavalltak voltak.

Az 1. számú Psoriasis Vizsgálat (PHOENIX 1) 766 beteget értékelt.

Az eredetileg usztekinumab-kezelésre randomizált betegeket, akik elérték a Psoriasis terület és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index - PASI) szerinti 75-ös választ (legalább 75%-os PASI javulás a kiindulási állapothoz képest) a 28. és 40. héten újrarandomizálták, hogy 12 hetente usztekinumabot vagy placebót (azaz a terápia megvonása) kapjanak. A 40. héten placebo-kezelésre újrarandomizált betegeknél újramezték az usztekinumabot az eredeti adagolási sémával, amennyiben a 40. heti PASI javulásuk legalább 50%-os csökkenését tapasztalták.

A vizsgálati kezelés első alkalmazásától kezdve minden beteget 76 hétig követtek.

A 2. számú Psoriasis Vizsgálat (PHOENIX 2) 1230 beteget értékelt. Ezen betegek 61%-a vagy nem reagált más szisztémás terápiára, vagy nem tolerálta azt, vagy az számára ellenjavallt volt. Az usztekinumab-kezelésre randomizált betegek 45 mg vagy 90 mg-os dózist kaptak a 0. és a 4. héten, majd egy további adagot a 16. héten. A 0. és 4. hétre placebo-kezelésre randomizált betegeket keresztezve átállították úgy, hogy a 12. és 16. héten usztekinumabot kapjanak (45 mg vagy 90 mg). A vizsgálati kezelés első alkalmazásától kezdve minden beteget 52 hétig követtek.

A 3. számú Psoriasis Vizsgálat (ACCEPT) 903, olyan közepes fokú vagy súlyos psoriasisos beteget értékelt, akik más szisztémás terápiára nem reagáltak megfelelően, vagy nem tolerálták azt, vagy akiknél az ellenjavallt volt, továbbá összehasonlították az usztekinumab és az etanercept hatásosságát, valamint értékelték az usztekinumab és az etanercept biztonságosságát. A vizsgálat 12-hetes, aktív-kontrollos szakaszában a betegeket etanercept-kezelésre (50 mg hetente kétszer), illetve a 0. és 4. héten adott 45 mg vagy 90 mg usztekinumabra randomizálták. (19, 20, 21)

Az 1. számú Psoriasis Vizsgálatban a PASI 75 fenntartása szignifikánsan magasabb volt folyamatos kezelés mellett, mint a terápia megvonása esetén ($p < 0,001$). Hasonló eredményeket észleltek minden usztekinumab dózis esetén. Az 52. héten a fenntartó kezelésre újrarandomizált betegek 89%-a reagált 75-ös PASI válasszal a placebóra újrarandomizált (a terápia megvonása) betegek 63%-ával ($p < 0,001$) szemben. A 76. héten a fenntartó kezelésre újrarandomizált betegek 84%-a reagált 75-ös PASI válasszal a placebóra újrarandomizált (a terápia megvonása) betegek 19%-ával szemben. A placebóra újrarandomizált és a PASI javulás $\geq 50\%$ -os csökkenése után az eredeti usztekinumab kezelési sémát újra kezdő betegek 85%-a érte el a 75-ös PASI választ a terápia újrameztését követő 12 héten belül.

Az 1. számú Psoriasis Vizsgálatban a 2. és a 12. héten az usztekinumabbal kezelt minden csoportban a DLQI kiindulási állapothoz viszonyított, szignifikánsan nagyobb javulását mutatták ki placebóval szemben. A javulás 28 héten át fennmaradt. Hasonlóan, szignifikáns javulást észleltek a 2. számú Psoriasis Vizsgálatban a 4. és 12. héten, ami 24 héten át fennmaradt.

Az 1. számú Psoriasis Vizsgálatban a placebóval összehasonlítva minden usztekinumabbal kezelt csoportban szintén szignifikáns volt a javulás a köröm psoriasisban (Nail Psoriasis Severity Index - Köröm-psoriasis súlyossági index), az SF-36 fizikális és mentális komponensek összesítő értékeiben és a Viszketés vizuális analóg skálában (Visual Analogue Scale - VAS).

A 2. számú Psoriasis Vizsgálatban a placebóval összehasonlítva minden usztekinumabbal kezelt csoportban szintén szignifikáns volt a javulás a Kórházi szorongás és depresszió skálában (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) és a Munkaképesség korlátozottságra vonatkozó kérdőívben (Work Limitations Questionnaire - WLQ).

Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alább ismertetett biztonságossági adatok három, összesen 2266, usztekinumabot kapott betegen végzett vizsgálatból származnak. A betegek közül 1970-en legalább 6 hónapig, 1285-en legalább 1 évig és 373-an legalább 18 hónapig kaptak usztekinumabot. Az alábbi súlyos mellékhatásokat jelentették:

- 1 súlyos fertőzések,
- 2 rosszindulatú daganatok.

Az usztekinumabbal psoriasis területén végzett klinikai vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részeiben a leggyakoribb mellékhatás (>10%) a nasopharyngitis és a felső légúti fertőzés volt. A legtöbbet enyhének tekintették, és nem tette szükségessé a vizsgálati kezelés megszakítását.

A psoriasis klinikai vizsgálatokból származó, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentett mellékhatásokat az 1. táblázat összegzi.

1. táblázat A psoriasis területén végzett klinikai vizsgálatok illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentett mellékhatások összesítése

Szervrendszer	Gyakoriság: mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Nagyon gyakori: felső légúti fertőzés, nasopharyngitis Gyakori: cellulitis, vírusos felső légúti fertőzés
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: túlérzékenységi reakciók (beleértve a bőrkiütést, urticariát) Ritka: súlyos allergiás reakciók (beleértve az anaphylaxiát és angiooedemát)
Pszichiátriai kórképek	Gyakori: depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: szédülés, fejfájás
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori: pharyngolaryngealis fájdalom, orrdugulás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: hasmenés
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori: viszketés
A csont-izomrendszer és a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori: hátfájdalom, myalgia

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori: fáradtság, az injekció helyén fellépő erythema Nem gyakori: az injekció helyén fellépő reakciók (beleértve a fájdalmat, duzzanatot, viszketést, indurációt, vérzést, véraláfutást és irritációt)
--	--

Fertőzések

Psoriasisos betegek kontrollos vizsgálataiban a fertőzés vagy súlyos fertőzés aránya hasonló volt az usztekinumabbal, illetve a placebóval kezelt betegek körében. A psoriasisos betegek klinikai vizsgálatainak placebo-kontrollos szakaszában a fertőzés aránya 1,39 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél, illetve 1,21 a placebóval kezelt betegeknél. Súlyos fertőzések 0,01 utánkövetési betegévenkénti gyakorisággal fordultak elő az usztekinumabbal kezelt betegeknél (5 súlyos fertőzés 407 utánkövetési betegévenként) illetve 0,02 gyakorisággal, a placebóval kezelt betegeknél (3 súlyos fertőzés 177 utánkövetési betegévenként).

A psoriasis klinikai vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részeiben a fertőzés aránya 1,24 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél és a súlyos fertőzések incidenciája 0,01 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél (24 súlyos fertőzés 2251 utánkövetési betegévenként) továbbá súlyos fertőzésekről – beleértve a cellulitist, diverticulitist, osteomyelitist, vírusfertőzéseket, gastroenteritist, pneumoniát és a húgyúti fertőzéseket – számoltak be.

Klinikai vizsgálatokban az egyidejűleg izoniaziddal kezelt, látens tuberkulózisban szenvedő betegeknél nem alakult ki tuberkulózis.

Roszcindulatú daganatok

A psoriasis klinikai vizsgálatok placebo-kontrollos szakaszában a rosszindulatú daganatok, kivéve a nem melanoma bőrrákot, incidenciája 0,25/100 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél (1 beteg 406 utánkövetési betegévenként) szemben a placebóval kezelt betegekre vonatkozó 0,57-es értékkel (1 beteg 177 utánkövetési betegévenként). A nem melanoma bőrrák incidenciája 0,74/100 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél (3 beteg 406 utánkövetési betegévenként) szemben a placebóval kezelt betegekre vonatkozó 1,13-as értékkel (2 beteg 176 utánkövetési betegévenként).

A psoriasis klinikai vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos részeiben a rosszindulatú daganatok, kivéve a nem melanoma bőrrákot, incidenciája 0,36/100 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél (8 beteg 2249 utánkövetési betegévenként). A jelentett rosszindulatú daganatok között emlő-, vastagbél-, fej-nyak-, vese-, prosztatata- és pajzsmirigy tumor szerepelt. Az usztekinumabbal kezelt betegek esetén jelentett rosszindulatú daganatok aránya összevethető volt az átlag populációban várt értékkel (standardizált incidenciarány = 0,68 [95%-os konfidencia intervallum: 0,29, 1,34]). A nem melanoma bőrrák incidenciája 0,80/100 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél (18 beteg 2245 utánkövetési betegévenként).

Túlrézkénységi reakciók

Usztekinumab klinikai vizsgálataiban kiütést és csalánkiütést figyeltek meg, mindkettőt a betegek <2%-ánál.

Immunogenicitás

Az usztekinumabbal kezelt betegek kb 5%-ánál termelődtek antitestek az usztekinumabbal szemben, rendszerint alacsony titerrel. Az antitest termelődése és az injekció helyén fellépő reakciók között nem észleltek nyilvánvaló összefüggést. Az usztekinumab-antitest pozitív betegeknél a kezelés az alacsonyabb hatásosság felé irányult, mindemellett az antitest-pozitivitás eleve nem zárja ki a kezelésre adott klinikai választ.

Ellenjavallatok

A hatóanyaggal vagy bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.
Klinikailag jelentős, aktív fertőzés (pl. aktív tuberkulózis).

Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Fertőzések

Az usztekinumab potenciálisan növelheti a fertőzések kockázatát és reaktiválhat látens fertőzéseket. Klinikai vizsgálatok során az usztekinumabot kapó betegeknél súlyos bakteriális-, gombás- és vírusfertőzéseket figyeltek meg.

Óvatosság szükséges, ha az usztekinumab használatát olyan betegek esetén mérlegelik, akik krónikus fertőzésben szenvednek vagy akiknek kórelőzményében visszatérő fertőzés szerepel.

A usztekinumab - kezelés megkezdése előtt a betegeket ki kell vizsgálni, hogy van-e tuberkulózis fertőzésük. Az usztekinumabot nem szabad aktív tuberkulózisos betegeknél adni. Az usztekinumab alkalmazása előtt meg kell kezdeni a latens tuberkulózis-fertőzés kezelését. Az usztekinumab - kezelés előtt a tuberkulózis elleni terápia ugyancsak megfontolandó olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében a latens vagy aktív tuberkulózis megfelelő kezelése nem igazolható. Az usztekinumabot kapó betegeket – a kezelés alatt és után – szoros megfigyelés alatt kell tartani az aktív tuberkulózis okozta panaszok és tünetek esetleges megjelenése miatt.

A betegeket meg kell tanítani arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha fertőzésre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek. Amennyiben egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, és az usztekinumabot a fertőzés megszűnéséig nem szabad adni.

Rosszindulatú daganatok

Az immunszuppresszánsok, mint az usztekinumab is potenciálisan növelik a rosszindulatú daganat kockázatát. Néhány betegnél, akik klinikai vizsgálatok során usztekinumabot kaptak, bőrt és nem bőrt érintő rosszindulatú daganatok alakultak ki. Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegekkel, akiknek kórtörténetében rosszindulatú daganat szerepelt, illetve nem folytatták a vizsgálatot olyan betegekkel, akiknél az usztekinumab - kezelés során rosszindulatú daganat alakult ki. Így ezeknél a betegeknél óvatosság szükséges az usztekinumab használatának mérlegelésekor.

Túlérzékenységi reakciók

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos allergiás reakciókról számoltak be, egyes esetekben néhány nappal a kezelés után. Anaphylaxia és angiooedema alakult

ki. Ha anafilaxiás vagy más, súlyos allergiás reakció jelentkezik, az usztekinumab alkalmazását azonnal abba kell hagyni, és megfelelő terápiát kell kezdeni.

Latex érzékenység

Az előretöltött fecskendőn lévő tűvédő kupak száraz természetes gumiból (latex származék) készült, mely latexre érzékeny egyéneknél allergiás reakciókat okozhat.

Védőoltások

Élő vírust vagy élő baktériumot tartalmazó védőoltások (mint pl. Bacillus Calmette-Guérin [BCG]) usztekinumabbal egyidejűleg nem adhatók. Nem végeztek specifikus vizsgálatokat olyan betegek körében, akik nemrégiben élő vírust vagy élő baktériumot tartalmazó oltást kaptak. sztekinumabot kapó betegek esetén nem állnak rendelkezésre adatok a fertőzések élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal való szekunder transzmisszióját illetően. Élő vírust vagy élő baktériumot tartalmazó védőoltás adása előtt az usztekinumab - kezelést az utolsó dózist követően legalább 15 hétre fel kell függeszteni, és leghamarabb 2 héttel a védőoltás beadása után lehet folytatni. A felíróknak tanulmányozniuk kell az adott védőoltás alkalmazási előírásában az oltás beadása utáni egyidejű immunosuppresszív szerek használatára vonatkozó kiegészítő információt és ajánlást.

Uusztekinumabot kapó betegek egyidejűleg kaphatnak inaktivált vagy elölt kórokozókat tartalmazó védőoltásokat.

Egyidejű immunosuppresszív terápia

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát más immunosuppresszánsokkal kombinációban - beleértve a biológiai hatóanyagokat vagy a fototerápiát - nem értékelték. Óvatosság szükséges más immunosuppresszánsok és az usztekinumab egyidejű használatának mérlegelésekor vagy egy másik immunosuppresszív biológiai szerről való átállítás során.

Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A fázis III vizsgálatok populációs farmakokinetikai analízise során vizsgálták a psoriasisos betegeknél egyidejűleg leggyakrabban használt gyógyszereknek (beleértve a paracetamolt, ibuprofent, acetilszalicilsavat, metformint, atorvasztatint, levotiroxint) az usztekinumab farmakokinetikájára gyakorolt hatását. Ezen egyidejűleg adott gyógyszerekkel való interakcióra nem utalt semmi. Ezen analízis alapjául az szolgált, hogy legalább 100 beteget (a vizsgált populáció >5%-a) kezeltek egyidejűleg ezekkel a gyógyszerekkel a vizsgálat időtartamának legalább 90%-ában.

Élő kórokozót tartalmazó oltóanyag nem adható az usztekinumabbal egyidejűleg. Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát más immunosuppresszánsokkal kombinációban - beleértve a biológiai hatóanyagokat vagy a fototerápiát - nem értékelték.

Terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkn történő alkalmazásra nincs megfelelő adat az usztekinumab tekintetében. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra. Elővigyázatosságból a usztekinumab használatát terhesség alatt ajánlatos kerülni.

Fogamzóképes nőknek a kezelés alatt és a kezelést követő 15 hétig hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az usztekinumab kiválasztódik-e az emberi anyatejbe. Állatkísérletek az usztekinumab anyatejbe történő, kismértékű kiválasztódását mutatták. Nem ismert, hogy az usztekinumab a lenyelést követően szisztémásan felszívódik-e. Tekintettel az usztekinumab anyatejjel táplált csecsemőkre gyakorolt mellékhatásainak kockázatára, dönteni kell a szoptatás kezelés alatti és a kezelést követő 15 hétre történő leállításáról vagy a usztekinumab terápia megszakításáról, figyelembe véve a szoptatásnak a gyermekekre, illetve a usztekinumab - terápiának az anyára gyakorolt kedvező hatását.

Túladagolás

Túladagolás eseteiről nem számoltak be.

Klinikai vizsgálatokban legfeljebb 4,5 mg/kg-os, egyszeri adagokat dózislimitáló toxicitás nélkül alkalmaztak intravénásan. Túladagolás esetén a beteget – a mellékhatások okozta bármilyen panasz vagy tünet kialakulása miatt – ajánlott megfigyelni és adott esetben azonnali, megfelelő tüneti kezelésben részesíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Ajánlás

Az usztekinumab közepes fokú vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javasolt, olyan esetekben, amikor a betegség nem szövődik súlyos ízületi panaszokkal. A körömtünetekre szignifikáns hatást fejt ki. Tekintettel a testtömegtől függő dozírozásra, obesitásban is eredményesen alkalmazható. Figyelembe véve a kedvező adagolási gyakoriságot, rosszul együttműködő betegek esetében előtérbe helyezendő. TNF α gátló kezelésre rezisztensnek bizonyult betegek esetében usztekinumabra váltás javasolt.

Irodalom:

1. J.-H. Saurat, G. Stingl et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). Br J Dermatol. 2008 Mar;158(3):558-66
2. Alan Menter, MD, Kenneth B. Gordon, MD et al. Efficacy and safety of adalimumab across subgroups of patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol 2010;63:448-56.
3. Kenneth Gordon, Y Poulin et al. Efficacy and Safety in Patients With Psoriasis Treated Continuously With Adalimumab for Approximately 3 Years. Presented at 68th Annual Meeting of American Academy of Dermatology in Miami Beach, Florida, March 5–9, 2010. P3367
4. J-P Ortonne, S Chimenti et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with psoriasis previously treated with anti-tumour necrosis factor agents: subanalysis of BELIEVE. JEADV, 2011. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03944.x

5. Bruce Strober, MD, PhD, Emily Berger, MD et al. A series of critically challenging case scenarios in moderate to severe psoriasis: A Delphi consensus approach. *J Am Acad Dermatol* 2008;61:S1-46
6. D. Thaci, J-P. Ortonne et al. A phase IIIb, multicentre, randomized, double-blind, vehicle-controlled study of the efficacy and safety of adalimumab with and without calcipotriol/betamethasone topical treatment in patients with moderate to severe psoriasis: the BELIEVE study. *British Journal of Dermatology* 2010; 163, pp 402–411.
7. Reich K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate to severe psoriasis : a phase III, multicenter, double blind trial. *Lancet* 2005;366:1367-74.
8. Rich P et al. Baseline nail disease in patients with moderate to severe psoriasis and response to treatment with infliximab during 1 year. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:224-31.
9. Reich K et al. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate to severe psoriasis . a retrospective analysis of the EXPRESS trial. *Dermatology*. 2010;221(2):172-8.
10. Rigopoulos D et al. Evaluation of the efficacy and safety of infliximab in psoriatic nails: an unblinded, norandomized, open-label study. *Br J Dermatol* 2008;159:453-6.
11. Bianchi L et al. Remission and time of resolution of nail psoriasis during infliximab therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:736-7.
12. Saraceno R et al. Remission and time of resolution of nail psoriasis: a comparison among antitumour necrosis factor –alpha inhibitors. *Br J Dermatol* 2008;159:1418,P47.
13. Van de Kerkhof PCM et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension *Br J Dermatol* 2008;159:1177-1185.
14. Sterry et al. Comparison of two etanercept regimens for treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: PRESTA randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2010;340:c147
15. Luger TA et al. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis *J EADV* 2009;23:896-904.
16. Papp KA et al. *JAAD* Published online, 2010. Sep 16. doi:10.1016/j.jaad.2010.07.026
17. Paller AS et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008;358:241-251.
18. Paller AS et al. *JAAD* 2010;62(3)Suppl1:AB11, P506
19. Griffiths CEM et al Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-sever Psoriasis *N Engl J Med*. 2010;362.2
20. Leonardi CL et al Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody in patients with psoriasis: 76 weeks results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial (PHOENIX 1) *Lancet* 2008;371.1665-74.

21. Papp KA et al Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody in patients with psoriasis: 52 weeks results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial (PHOENIX 2) Lancet 2008;371.1675-84.

Összeállította: dr Holló Péter, dr Szegedi Andrea, dr Gyulai Rolland, dr Wikonkál
Norbert