

TRATAMENTELE BIOLOGICE ÎNTRE SPERANȚĂ ȘI PRUDENȚĂ

BIOLOGICAL TREATMENTS BETWEEN HOPE AND CAUTION

DermatoVenerol. (Buc.), 55: 179-180

Relația medic-pacient a evoluat în cursul timpului. Astfel, pacientul trebuie să participe activ la gestionarea bolii sale iar medicul să-i ofere o informație clară, loială, corespunzând datelor științifice actuale, într-un limbaj accesibil și neapărat de înțeles. Medicul este dator să se informeze, să-și actualizeze și să-și perfecționeze continuu cunoștințele medicale.

În cazul bolilor cronice în care pacientul este afectat nu numai fizic dar și psihic, acesta așteaptă medicamentul salvator. În acest context se pune întrebarea alegerii medicamentului ținându-se cont de raportul risc-beneficiu, implicând responsabilitatea medicului. Actele de prevenire, investigare sau terapeutice nu trebuie să aducă riscuri disproporționale față de rezultatele scontate.

Tratamentul unei afecțiuni cronice este îndelungat necesitând o evaluare de durată. Medicul trebuie să reînnoiască sistematic medicația numai după vizitele medicale și analizele de control necesare. Astfel medicul ia deciziile în toată cunoștința tehnică și etică ținând cont de principiul de bază *primum non nocere*. În cursul tratamentului medicul trebuie să explice și chiar să alerteze pacientul asupra noilor riscuri apărute. Astfel este cazul medicamentului Raptiva® retras de pe piața europeană după cele patru cazuri mortale de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LEMP), infecție gravă a sistemului nervos central. Raptiva® este un anticorp anti-LFA-1 care inhibă activarea și migrarea limfocitelor T. Reactivarea virusului JC, un polyomavirus, la nivelul sistemului nervos central s-a produs probabil datorită unui deficit indus al imuno-supravegherii [1]. În săptămânile următoare tuturor pacienților din Europa tratați cu Raptiva® li s-a întrerupt medicația în colaborare cu dermatologul care a propus pacientului o alternativă terapeutică în funcție de caz.

Doctor-patient relationship has evolved over the time. Thus, the patient should actively participate in its disease management and the medic to offer clear information, fair, corresponding to current scientific data in an accessible language and necessarily understood. The doctor is obliged to inform, update and continuously improve their medical knowledge.

In the chronic disease in which patient is affected not only physically but psychologically, he expects the saving medicine. In this context the drug choice question rise taking into account the risk-benefit ratio, involving the medical liability. Acts of prevention, investigation or treatment should be without disproportionate risks to the expected results.

Treatment of chronic disease is requiring an assessment is long lasting. Physicians should systematically renew medical visits and medication only after the necessary control tests. So the doctor take decisions in technical and ethical knowledge, taking into account the basic principle of *primum non nocera*. During the treatment the doctor should explain and even to alert the patient to new risks arising. Thus is the case of Raptiva® drug withdrew from the European market after the four fatal cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (LEMP), a serious infection of the central nervous system. Raptiva® is an anti-LFA-1 inhibits the activation and migration of T lymphocytes. The reactivation of JC virus, a polyomavirus, at the central nervous system occurred probably due to an induced deficiency of immune-surveillance [1]. In the coming weeks all patients treated with Raptiva® in Europe were discontinued medication in collaboration with dermatologist who proposed an alternative therapeutic patient as appropriate.

Scoaterea Raptiva® după 3 ani de comercializare a ridicat problema securității bioterapiei în general. Actualmente în Europa în tratamentul psoriazisului sunt utilizate alte trei medicații biologice anti-TNF α (etanecept, infliximab, adalimumab) iar în ultimul timp ustekinumabul, acesta din urmă acționând pe subunitatea p40 comună a două citokine importante în fiziopatologia psoriazisului: IL-12 și IL-23. Efectele nedorite observate la aceste bioterapii sunt diferite de cele observate cu Raptiva®, nereprezentând risc crescut de LEMP. Terapia biologică anti-TNF α este utilizată de 12 ani în afecțiuni precum: poliartrita reumatoidă, spondilartrita ankilopoietică, psoriazisul artropatic, artrita juvenilă, boala Crohn, rectocolita ulcerohemoragică. TNF α este o citokină pro-inflamatorie permițând migrarea poli-morfo-nuclearelor spre zonele de inflamație, activarea funcției de fagocitoză a macrofagelor și eliberarea altor citokine [2]. Deasemenea joacă un rol cheie în formarea granulomului și diferențierea monocitelor și macrofagelor. TNF α este indispensabil în mecanismele de apărare anti-infecțioasă, de unde riscul principal al terapiei biologice anti-TNF α de a se complica frecvent cu infecții bacteriene (în principal reactivarea tuberculozei), virale, fungice (histoplasmoze, candidoze, aspergiloze) și parazitare [3]. Totuși, această terapie permite controlul psoriazisului cutanat și afectarea articulară la majoritatea pacienților, ameliorând totodată și calitatea vieții.

Efectele secundare grave ale bioterapiilor par condiționate în parte de mecanismul lor de acțiune ceea ce implică administrarea acestora în condiții bine stabilite impunând totodată o supraveghere riguroasă și prelungită a pacienților psoriatici care le urmează.

În final, consider ca absolut necesară cunoașterea și respectarea indicațiilor bioterapiei în psoriazis: psoriazisul în plăci moderat și sever în caz de contraindicație, intoleranță sau ineficacitate a două tratamente sistemice ale psoriazisului (PUVA, ciclosporina, metotrexat).

Prof. univ. dr. Alexandru Oanță

Removing the Raptiva® drug trading after three years rise the bio-security issue of therapy in general. Currently in Europe in the psoriasis treatment is used three other anti-TNF α biological medications (etanecept, infliximab, adalimumab) and lately ustekinumab, the latter acting on the common P40 subunit of two important cytokines in the pathophysiology of psoriasis: IL-12 and IL-23. The undesirable effects observed in this bio-therapy are different from those observed with Raptiva®, not represent the LEMP increased risk. The biological anti-TNF α therapy is used for 12 years in diseases such as rheumatoid poly-arthritis, ankilopoietic spondylarthritis, arthropathy psoriasis, juvenile arthritis, Crohn's disease, ulcerohemoragic rectocolitis. TNF α is a pro-inflammatory cytokine allowing the poly-morpho-nuclear migration to areas of inflammation, activation of phagocytosis of macrophages and release of other cytokines [2]. Also plays a key role in granuloma formation and differentiation of monocytes and macrophages. TNF α is essential in anti-infectious defense mechanisms, from where the main risk of anti-TNF α biological therapy of common bacterial infections complications (mainly reactivation tuberculosis), viral, fungal (histoplasmosis, candidiasis, aspergillosis) and parasitic [3]. However, this therapy allows control skin psoriasis and joint damage in most patients while improving quality of life.

The serious secondary effects of bio-therapies seem conditioned in part by their mechanism of action which involves dealing with them in well established while requiring a rigorous and extended supervision psoriatic patients that follows.

Finally, I think it absolutely necessary to know and label bio-therapy in psoriasis: moderate and severe plaque psoriasis in cases of contraindication, intolerance or ineffectiveness of two systematic treatments of psoriasis (PUVA, cyclosporine, methotrexate).

Prof. univ. dr. Alexandru Oanță

Bibliografie/Bibliography

1. Koralnik IJ. – Progressive multifocal leuko-encephalopathy revisited: Has the disease outgrown its name? *Ann Neurol* 2006;60(2):162-73.
2. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. – Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008;117:244-79.
3. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Wittrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, et.al. – Infections during tumor necrosis factor α blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* (Oxford) 2007;46:327-34.