

Sekukinumab – terapeutická možnosť pre pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (kazuistika)

Secukinumab – Therapeutic Possibility for the Patients with Chronic Focal Psoriasis (Casuistics)

Péčová, T., Vorčáková, K.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin
korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie kože, významne ovplyvňujúce kvalitu života pacienta. S pribúdaním poznatkov o etiopatogenéze sa objavujú nové terapeutické ciele. Posledný terapeutický cieľ, interleukín IL-17A je blokovaný sekukinumabom, plne humánnou monoklonálnou protilátkou. Analyzovali sme súbor našich pacientov liečených sekukinumabom a ukázali sme jeho účinnosť a PASI odpoveď na kazuistike pacientov s ťažkou, terapeuticky refraktérnou psoriázou a psoriatickou artritídou.

Kľúčové slová: psoriáza, sekukinumab, IL-17A

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disorder affecting significantly the quality of the patient's life. The more we know about the psoriasis pathogenesis, the more new therapeutic targets emerge. The most recent therapeutic target, interleukin IL-17A, is blocked by the secukinumab, a fully human monoclonal antibody. We analysed the set of our patients treated with secukinumab and showed its effectivity as well as the PASI response in the case report of patients with severe refractory, hard-to-treat psoriasis and psoriatic arthritis.

Key words: psoriasis, secukinumab, IL-17

Psoriáza je primárne zápalové kožné ochorenie s akútne-exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície. Kožné prejavy sú charakterizované zápalovo začervenanými, ostro ohraničenými ložiskami najrôznejšej konfigurácie s typickým striebrolesklým olupovaním. Erytemato-skvamózne kožné prejavy sa môžu obmedzovať na niekoľko ložísk, konfluovať do veľkých plôch alebo sa zriedkavo i univerzálne rozširujú. Často sú postihnuté nechty. Ochorenie môže byť spojené s artropatiou a jeho priebeh je u každého pacienta rozdielny. Pomerne časté sú atypické formy [1].

Pre psoriázu je charakteristická intenzívna proliferácia epidermis so zvýšenou mitotickou aktivitou, urýchlenu syntézou bunkovej DNA a skráteným bunkovým cyklom. Oproti normálnemu

cyklu proliferácie a deskvamácie keratinocytov je tento proces u psoriázy urýchlenný (2–3 dni namiesto 40 dní) [1].

V etiopatogenéze psoriázy sa uplatňujú mnohé prozápalové cytokíny, ktoré predstavujú terapeutický cieľ pre molekuly biologík. Okrem inhibície TNF-alfa a IL-12/23 potvrdili štúdie s p19 podjednotkou IL-23 (IL-23p19), ktorá má vyššiu afinitu ako IL-12p40 pre Th17 diferenciáciu, predpoklad, že Th17 je relevantná imunologická cesta v etiopatogenéze psoriázy. Primárnym efektorovým cytokínom tejto dráhy je IL-17A [2].

Bunková aktivácia prostredníctvom IL-17A môže viesť k uvoľneniu prozápalových cytokínov a mediátorov tkanivovej deštrukcie. IL-17A je produkovaný najmä Th17 bunkami. K jeho produkcii

môžu taktiež prispieť makrofágy, astrocyty, Langerhansove bunky a mastocyty. Inhibícia IL-17A vedie k ústupu hyperplázie a akantózy keratinocytov prostredníctvom blokády účinku IL-17A na stromálne bunky kože, ale tiež k redukcii kožných Th17 buniek, ich produktov IL-17A, IL-17F, IL-21 a IL-22 a faktorov stimulujúcich Th17 vrátane IL-23, čím vzniká predpoklad, že IL-17A podporuje pozitívnu spätnú väzbu pre Th17 bunky [3].

Na Slovensku je zatiaľ registrovaný a kategorizovaný inhibítor IL-17A – sekukinumab. Ide o plne humánnu monoklonálnu protilátku indikovanú na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Jeho efekt a bezpečnosť potvrdzuje niekoľko klinických štúdií. Ako komparátor účinku a bezpečnosti sa použilo placebo a biologiká s iným mechanizmom účinku – etanercept a ustekinumab. Výsledky klinických štúdií ERASURE, FEATURE, JUNCTURE, SCULPTURE, FIXTURE a CLEAR preukázali, že sekukinumab je účinnejší ako placebo a spomínané komparátory v dosiahnutí odpovede PASI 75, 90 a 100 počas celého obdobia sledovania s podobným bezpečnostným profilom [4 – 7].

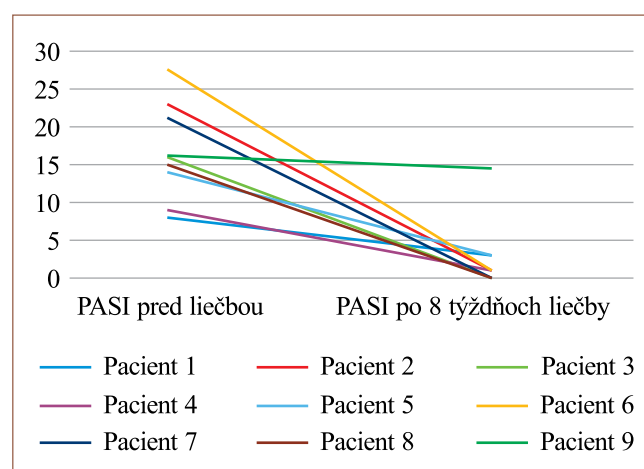
V klinickej štúdii ERASURE dosiahlo odpoveď PASI 75 81,6% pacientov liečených sekukinumabom 300 mg vs. placebo 4,5 % už v 12. týždni liečby [5]. V štúdii CLEAR, v ktorej sa porovnával účinok sekukinumabu 300 mg na príznaky kožnej ložiskovej psoriázy v porovnaní s ustekinumabom, dosiahlo v 16. týždni liečby odpoveď PASI 75 93,1% pacientov. Primárnym koncovým ukazovateľom tejto štúdie bola odpoveď PASI 90. V 16. týždni liečby dosiahlo odpoveď PASI 90 79,0 % pacientov liečených sekukinumabom a 57,6 % pacientov liečených ustekinumabom. Odpoveď PASI 100 dosiahlo 44,3 % pacientov liečených sekukinumabom a 28,4 % pacientov liečených ustekinumabom [6]. Lepšia odpoveď PASI 75, 90 a 100 v skupine pacientov liečených sekukinumabom v porovnaní s ustekinumabom pretrvávala až do 52. týždňa liečby [7].

Zdá sa, že inhibícia IL-17A sekukinumabom významne prispieva k naplneniu terapeutického cieľa stredne závažnej až závažnej psoriázy, ktorým je podľa odporúčaní EDF (Európskeho dermatologického fóra) z roku 2015 úplné vyčistenie kožných lézií [8].

Liečbu sekukinumabom môže indikovať lekár z centra pre biologickú liečbu po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom dermatológ u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, u ktorých iná

liečba nebola dostatočne účinná, majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami skupín anti-TNF-alfa alebo anti IL-12/23.

Na našej klinike bolo za obdobie február – august 2016 nastavených 10 pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou. Všetci pacienti mali v predošlej liečbe inú biologickú liečbu, takže nespádali do spektra naivných pacientov, ktorí najlepšie reagujú na všetky biologické lieky. Dôvody prechodu na liečbu sekukinumabom uvádzame v tabuľke č. 1. U väčšiny pacientov bolo dôvodom zlyhanie predošlej biologickej liečby, u 3 pacientov to boli nežiaduce účinky, pre ktoré sa musela predchádzajúca biologická liečba ukončiť. V sledovanej skupine sme hodnotili PASI pred nastavením na liečbu sekukinumabom a PASI po ôsmich týždňoch liečby. Grafické znázornenie (Graf 1) poukazuje na veľmi rýchly nástup účinku sekukinumabu s vynikajúcim terapeutickým záberom. U ôsmich pacientov došlo počas prvých ôsmich týždňov takmer k úplnému vyčisteniu kože, u jedného z pacientov došlo len k minimálnemu zlepšeniu. U jedného z pacientov sme nehodnotili skóre PASI s ohľadom na rozsah chronickej ložiskovej psoriázy s predominantne palmoplantárnym postihnutím pred zahájením liečby. Primárna biologická liečba adalimumabom bola ukončená pre paradoxnú palmoplantárnu psoriázu spolu s prejavmi *alopecia areata*. Nežiaduci účinok sa prejavil napriek úplnému záberu na chronickú ložiskovú psoriázu. Po ôsmich týždňoch liečby sekukinumabom sa výrazne zlepšili prejavy paradoxnej palmoplantárnej ložiskovej psoriázy.



Graf 1 • Zlepšenie PASI skóre na biologickej liečbe sekukinumabom

Tabuľka č. 1 • Hodnotenie pacientov na biologickej liečbe sekukinumabom

Pacienti	Začatie liečby	PASI pred liečbou	PASI po 8 týždňoch liečby sekukinumabom	Predošlá biologická liečba	Zlyhanie účinnosti predošlého biologika	Nežiaduca udalosť pri liečbe predošlým biologikom
1.	16.2.2016	8	3	adalimumab	Nie	Mukopurulentná konjunktivitída
2.	22.3.2016	23	1	adalimumab, etanercept	Áno	
3.	21.3.2016	16	0	adalimumab, 2010–2011	Áno na PsA	
4.	2.5.2016	9	1	adalimumab, ustekinumab	Áno	
5.	1.7.2016	14	3	adalimumab	Áno	
6.	4.7.2016	27,6	1	adalimumab, ustekinumab	Áno	
7.	4.7.2016	21,2	0	adalimumab	Áno	
8.	18.7.2016	15	0	adalimumab	Áno	
9.	25.7.2016	–	-	adalimumab,	Nie	Paradoxná palmoplantárna psoriáza a Alopécia areata
10.	1.8.2016	16,2	14,5	efalizumab, infliximab, adalimumab	Áno	Recidivujúci bazocelulárny Ca

Kazuistika 1

57-ročná pacientka s chronickou ložiskovou psoriázou (ťažký stupeň), s vysokou aktivitou ochorenia, s prítomnou inverznou formou psoriázy a s prechodom do psoriatickej erythrodermie. U pacientky je prítomná aj psoriatická artritída. V období 03/2007 – 03/2013 bola liečená etanerceptom 50 mg s.c. týždenne s dobrým efektom. Liečba bola ukončená na vlastnú žiadosť pacientky pre recidivujúce infekty horných dýchacích ciest. Po ukončení liečby došlo k „rebound“ fenoménu s progresiou ochorenia. Pacientka bola prechodne liečená acitretínom a cyklosporínom v plnej dávke bez efektu. V marci 2015 došlo k výraznému zhoršeniu stavu a pacientka bola hospitalizovaná na Dermatovenerologickej klinike v Martine. Prechodne jej boli podávané vysoké dávky systémových kortikoidov a bola nastavená na biologickú liečbu adalimumabom (dávkovanie 40 mg s.c. každých štrnásť dní). Pre opakovanú recidivu ochorenia liečba pokračovala v kombinácii s cyklosporínom. Vďaka tejto liečbe došlo k stabilizácii kožného nálezu, pretrvávala však aktivita artritídy. Kvôli opuchom nôh a stenokardii sa musela znížiť dávka cyklosporínu, čo bolo spojené s postupnou progresiou psoriázy, s opätovným prechodom do psoriatickej erythrodermie, PASI 23 (Obr. 1) a s výrazným zhoršením kvality života pacientky. Subjektívne pacientka pociťovala zimnicu, triašku, bolesti drobných kĺbov rúk a nôh, opuchy členkov. Výrazná bola bolestivosť prejavov psoriázy s mokvajúcimi intertriginóznymi prejavmi. V marci 2016 bola nastavená na biologickú liečbu sekukinumabom s významnou regresiou prejavov; PASI 1 po ôsmich týždňoch terapie (Obr. 2).

**Obr. 1** • Pacientka pred liečbou sekukinumabom, PASI 23**Obr. 2** • Pacientka po ôsmich týždňoch liečby sekukinumabom, PASI 1

Kazuistika 2

53-ročný pacient s chronickou ložiskovou psoriázou ťažkého stupňa bez familiárnej záťaže a psoriatickou artritídou. Od mája 2015 bol liečený adalimumabom 40 mg s.c. každých štrnásť dní, spočiatku s dobrým efektom. Vzhľadom k progresii ochorenia bol nastavený na kombinovanú liečbu metotrexátom, ktorý však musel byť

vysadený pre výraznú subjektívnu intoleranciu (žalúdočné ťažkosti, slabosť až závrate). Od apríla 2014 sa zmenila biologická liečba na ustekinumab v dávke 2x45 mg s.c. každých dvanásť týždňov s ohľadom na hmotnosť pacienta. Pre progresiu nálezu, PASI 27,6 (Obr. 3) bol pacient od júla 2016 nastavený na liečbu sekukinumabom s veľmi dobrým záberom (PASI 4,5 po štyroch týždňoch terapie, PASI 1 po ôsmich týždňoch liečby (Obr. 4).



Obr. 3 • Pacient pred liečbou sekukinumabom, PASI 27,6



Obr. 4 • Pacient po ôsmich týždňoch liečby sekukinumabom, PASI 1

Záver

Sekukinumab prináša do dermatológie vysoko efektívnu a rýchlo účinnú liečbu chronickej ložiskovej psoriázy. Keďže sekukinumab je na Slovensku kvôli indikačnému obmedzeniu zaradený do druhej línie biologickej liečby, mohli sme sa o jeho účinku presvedčiť u pacientov, ktorí

už na biologickej liečbe zlyhali alebo predošlú biologickú liečbu ukončili z dôvodu výskytu nežiaduceho účinku. Inhibitor IL-17A okrem svojej vysokej účinnosti ponúka aj priaznivý bezpečnostný profil pre pacienta. Cílená liečba ložiskovej psoriázy sekukinumabom sa ukazuje ako vhodná alternatíva pri nežiaducich účinkoch liečby inhibítormi TNF-alfa a IL-12/23 resp. ich nedostatočnej účinnosti.

Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al.: Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin 2001; 1476. ISBN 80-8063-080-1.
2. Patel DD, Kuchroo VK: Th17 Cell Pathway in Human Immunity: Lessons from Generics and Therapeutic Interventions. *Immunity* 2015; 43:1040-1051.
3. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al: Psoriasis Study Group; Rheumatoid Arthritis Study Group; Uveitis Study Group. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, anuveitis. *SciTransl Med* 2010; 2: 52-72.
4. SmPC sekukinumab 2.5.2016; www.ema.europa.eu.
5. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al: ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Eng J Med* 2014; 371:326-338.
6. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, et al: 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; 73:400-409.
7. Blauvelt A, et al: Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2016; pii: S0190-9622(16)30624-7.doi: 10.1016/Jaad.2016.08.008. (Epub ahead of print).
8. Nast A, et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris, update 2015, EDF in cooperation with EADV and IPC <http://www.euroderm.org/edf/index.php/edf-guidelines/category/5-guidelines-miscellaneous>.

Zverejnenie článku je podporené spoločnosťou Novartis Slovakia s.r.o.

[SK1610534058]