

Efektívna liečba ťažkej formy psoriázy ustekinumabom s výrazným benefitom pre pacienta

Effective Treatment of a Severe Form of Psoriasis with Ustekinumab with a Marked Benefit for a Patient

Péč, J., Péčová, T., Vorčáková, K.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: jpec@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Autori prezentujú prípad ťažkej formy psoriázy s prvými začiatkami ochorenia vo veku 12 rokov, ku ktorej sa postupne sa pridala aj psoriatická artritída. Ochorenie generalizovalo až do formy psoriatickej erythrodermie, ktorá v priebehu rokov u pacientky recidivovala celkovo trikrát. Stav si vyžiadala okrem lokálnej liečby antipsoriatickými externami, fototerapie, kúpeľnej liečby aj systémovú liečbu cyklosporínom. Ďalej nasledovala biologická liečba etanerceptom v kombinácii s metotrexátom a liečba ustekinumabom. Najväčší liečebný efekt, pretrvávajúci už viac ako 3 roky, mal a stále má ustekinumab.

Kľúčové slová: psoriatická erythrodermia, ustekinumab

Abstract

The authors present a case report of severe psoriasis with psoriatic arthritis, with the onset at 12 years of age. In the course of years, there occurred the generalisation of psoriasis into the psoriatic erythroderma three times. The patient was treated with topically applied ointments and creams, phototherapy, spa treatment and systemic treatment – cyclosporine, methotrexate, etanercept in monotherapy and combined with methotrexate and ustekinumab. The best therapeutic effect was achieved with ustekinumab therapy.

Key words: erythrodermia psoriasis, ustekinumab

Úvod

Ustekinumab je plne humánna monoklonálna protilátka, ktorá sa s vysokou špecifitou a afinitou viaže na p40 podjednotku obidvoch cytokínov interleukínu 12 a 23 (ďalej IL-12 a IL-23) a na IL-12R-beta-1 receptor, situovaný na povrchu prirodzených zabíjačov a T-buniek. Týmto mechanizmom ovplyvňuje receptormi IL-12 a IL-23 sprostredkovanú signalizáciu a v súvislosti s tým nastáva supresia IL-12 a IL-23 sprostredkovanej zápalovej reakcie pri psoriáze, čím sa stáva prvým biologikom inej rady, ako sú molekuly anti-TNF-alfa.

Ustekinumab je vysoko efektívnym biologikom v liečbe stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy. Takisto je indikovaný v liečbe aktívnej psoriatickej artritídy. Autori prezentujú komplikovaný prípad psoriatickej erythrodermie, úspešne liečený ustekinumabom.

Kazuistika

30-ročná pacientka (hmotnosť 104 kg, výška 168 cm, obvod pásu 113 cm), s pozitívnou rodinnou anamnézou. Jej otec mal ťažkú formu psoriázy a zomrel na závažné ochorenie srdca. Prvé prejavy psoriázy sa u pacientky objavili vo veku 12 rokov, spúšťač faktor nevie udať. Posledných 10 rokov

bola sledovaná aj na psoriatickú artritídu, v súčasnosti bez postihnúť nechťov. Ako asociované ochorenia sa pridružili recidivujúce herpetické infekty, vrátane herpes zoster, hypertenzie a obezity, ktorá vznikla v priebehu posledných 3 rokov.

Od detstva absolvovala topickú liečbu psoriázy s využitím všetkých lokálnych prípravkov, vrátane emoliencií, keratolytických prípravkov na báze ury, topického vitamínu D, kortikosteroidných extern, derivátov dechtu, opakovane absolvovala kúpeľnú liečbu (Smrdáky), fototerapiu (Tomesa), fotochemoterapiu. Pre progresiu ochorenia bola zahájená ročná liečba cyklosporínom A v dávke 4 mg/kg hmotnosti, ktorá bola neefektívna a s progresiou ochorenia až do erythrodermie, čo pacientku pre ťažkú depresiu invalidizovalo, nakoľko s uvedenými ťažkými prejavmi psoriázy nemohla vykonávať svoje povolanie (zdravotná sestra s najhorším indexom kvality života – DLQI, v škále 21 – 30). Nasledovala liečba efalizumabom s výrazným liečebným efektom a regresiou psoriázy až na PASI 0 resp. PASI 1. Po skončení liečby efalizumabom (bol stiahnutý z trhu rozhodnutím EMA) došlo ku *“rebound”* fenoménu s generalizáciou psoriázy až do psoriatickej erythrodermie, takže bola zahájená intenzifikovaná biologická liečba etanerceptom v dávke 2 x 50 mg týždenne po dobu 3 mesiacov

v kombinácii s metotrexátom v dávke 12,5 mg 1-krát týždenne p.o., v kombinácii s kyselinou listovou. Pre zlepšenie psoriázy bola liečba postupne retrahovaná na podávanie etanerceptu 1 x 50 mg týždenne s. c. a liečba metotrexátom bola ukončená. V tomto období došlo ku úplnej sanácii prejavov psoriázy kože a k výraznému zlepšeniu artropatickej zložky psoriázy. Po troch rokoch úspešnej liečby etanerceptom došlo ku opakovanej reaktivácii ochorenia s postupnou generalizáciou psoriázy až do psoriatickej erythrodermie už aj s ložiskami sterilných pustúl. V tomto období bola zahájená liečba ustekinumabom (Obr. 1) v dávke 90 mg s.c. (rozdelene na 2 x 45 mg) v liečebnej schéme 0., 4. týždeň a následne vždy po 12 týždňoch kontinuálne až do súčasnej úplnej regresie prejavov psoriázy kože (Obr. 2) a ústupu prejavov psoriatickej artritídy. Recidivujúce herpetické infekcie boli opakovane liečené acyklovirom podávaným p.o. aj i.v. a famciclovirom p. o.



Obr. 1 • Psoriatická erythrodermia pred zahájením liečby ustekinumabom



Obr. 2 • Úplná regresia prejavov psoriázy počas liečby ustekinumabom

Biochemicky má pacientka v rámci referenčných hodnôt celý mineralogram, vrátane sérového železa a magnézia, ďalej glykémie, bielkoviny, vrátane albumínu, urey, homocysteínu, pečenej enzýmov, CRP, hodnôt ASLO, bilirubínu, celkového cholesterolu, triacylglycerolu, ako aj krvného obrazu diferenciálu. Mierna elevácia bola opakovane pozorovaná u kyseliny močovej (472umol/l, norma 208-428 umol/l). Opakovane bol tiež negatívny QuantiFERON® TB Gold Test.

Pacientka vystúpila na tlačovej konferencii pred redaktormi médií v rámci pripravovaného Svetového dňa psoriázy, ktorý sa bude konať 26. 10. 2016, ako reprezentant pacientov s ťažkou formou psoriázy úspešne a vysoko efektívne liečených biologikami.

Diskusia

Na etiopatogenéze psoriázy sa podieľajú abnormálne imunologické reakcie vrodeneho tzv. „innate“ imunitného systému, v ktorého imunogenéze zastávajú dôležité funkcie T-lymfocyt a makrofágy. Ich aktiváciou sa uvoľňujú viaceré cytokíny vrátane interleukínu IL-12 a IL-23, ktoré obsahujú podjednotku p40. Svojou funkciou IL-12 indukuje diferenciáciu CD4+ T buniek na T-helper-1 (Th1), ktoré produkujú pro-inflamačné cytokíny typ 1, vrátane interferónu gama a tumor nekrotizujúceho faktora TNF-alfa. IL-12 tiež indukuje tvorbu kutánneho lymfocytového antigénu (CLA), ktorý zjednodušuje infiltráciu kože T-bunkami a aktivuje CD8+ T-bunky ako aj prirodzené zabíjače (CD16+/CD56+). Predpokladá sa, že expresiou IL-17 a produkciou proinflamačného cytokínu IL-7A, indukuje IL-23 vývoj T-helperov-17 (Th17). Je zaujímavé, že na základe posledných poznatkov výskumu bolo zistené, že interleukín 17 má kľúčovú úlohu pri imunogenéze autoimunitných ochorení, vrátane psoriázy, a Th17 bunky sú bunkami sprostredkujúcimi poškodenie tkaniva u týchto ochorení. Ďalej bolo pozorované, že mediátorová „messenger“ RNA IL-12p40 a IL-23p40 je neúmerne exprimovaná v psoriatických léziách [1-11]. Genetické štúdie u obyvateľov Európy bielej rasy identifikovali gény IL-12B a IL-23R (IL-12B kód je podjednotkou IL-12p40 spoločnej pre IL-12 aj IL-23).

Na základe uvedených poznatkov patogenézy psoriázy je mimoriadne efektívnou molekulou ustekinumab.

Ustekinumab sa podáva pacientom so stredne ťažkou a ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy v dávke 45 mg (ak hmotnosť pacienta je menej ako 100 kg) a 90 mg (ak hmotnosť pacienta je nad 100 kg). Po prvej dávke nasleduje druhé podanie ustekinumabu po 1 mesiaci (4 týždne) a ďalšia aplikácia je vždy po 12 týždňoch kontinuálne, dlhodobo. Na základe multicentrických klinických štúdií PHOENIX 1 a 2 bolo po 12-tich týždňoch liečby pozorované PASI 75 až v 75 % prípadov [12, 14].

V štúdiu PHOENIX 1 sa sledovala aj psoriáza nechtov pomocou NAPSÍ v 12. a 24. týždni. Nástup odpovede bol evidentný po 2 injekciách, zlepšenie pokračovalo u respondentov do 52. týždňa [16]. Za zmienku stojí, že prebehli štúdie III. fázy PSUMMIT I a PSUMMIT II v indikácii psoriatická artritída a v 12. týždni dosiahlo ACR20 42,4 % resp. 35,6 % pacientov. V štúdiu PSUMMIT I sa v porovnaní s placebo významne zlepšili aj ostatné manifestácie psoriatickej artritídy-daktylitídy a enteazitídy [17, 18].

V 5-ročnej bezpečnostnej analýze z troch klinických štúdií preukázal ustekinumab stabilný bezpečnostný profil porovnateľný s placebo vo vzťahu k vzniku nežiaducich účinkov, vážnych nežiaducich príhod, infekciám, kutánnym

a nekutánnym malignitám a kardiovaskulárnym nežiaducim účinkom. Najčastejšie pozorovaným nežiaducim účinkom bola nazofaryngitída a infekcie horného dýchacieho systému. Spravidla mali mierny priebeh a nevyžadovali si prerušenie terapie. U pacientov, ktorým sa ustekinumab podával, sa nezaznamenali žiadne mykobakteriálne alebo salmonelové infekcie. U jedného pacienta, ktorému nebola podaná profylaktická liečba antituberkulotikami, bola zaznamenaná reaktivácia TBC. Percento kardio-vaskulárnych nežiaducich účinkov bolo nízke a sta-bilné počas piatich rokov sledovania, počty vážnych nežiaducich kardiovaskulárnych reakcií boli konzistentné s výskytom v placebovej skupine a v bežnej populácii. Liečba ustekinumabom nebola spojená s rozvojom alebo zhoršením demyelinizačných ochorení, takisto sa nepozorovala aktivácia psoriázy alebo "rebound" fenomén. Nezistil sa žiadny vplyv na krvný obraz a biochemické parametre (glykémia, lipidy) [19].

Počty malignít boli nízke a porovnateľné s výskytom v placebovej skupine alebo v bežnej populácii, v 5-ročnej bezpečnostnej analýze zostávali naďalej nízke a stabilné [19].

Analýza dát z registra PSOLAR, ktorý hodnotí dlhodobú bezpečnosť liečby u 12 095 pacientov s psoriázou ukázala, že pacienti liečení ustekinumabom majú lepšie zotrvanie na liečbe oproti inhibítorm TNF- α v prvej, druhej a tretej línii biologickej liečby [20].

Záver

Biologická liečba znamená pre pacientov s ťažkou formou psoriázy obrovský benefit, nakoľko ich vracia do plnohodnotného života vo všetkých oblastiach života a spoločenského uplatnenia. Pred érou biologík a systémových liekov (acitretín, metotrexát, cyklosporín) veľa pacientov s ťažkou formou psoriázy bolo invalidizovaných, napríklad s ankylozami kĺbov a veľa z nich na komplikácie psoriázy aj umieralo (psoriatická erythrodermia, generalizovaná pustulóza psoriáza a iné). Príkladom toho je aj otec prezentovanej pacientky. Veľkým benefitom pre pacientov je aj skutočnosť, že v súčasnosti je k dispozícii viac druhov biologík, ktoré cielene pôsobia na rôzne receptory, čo v klinickej praxi umožňuje pri zlyhaní jedného biologika zmeniť liečbu na iné biologikum. V prípade, že by sa u niektorých z týchto pacientov ukončila biologická liečba, v mnohých prípadoch by to znamenalo "rebound" fenomén (viď prezentovaná pacientka), závažné komplikácie psoriázy a so psoriázou asociovaných ochorení, ale aj v prípadoch ťažkej formy psoriázy bezprostredné ohrozenie života pacienta.

Biologická liečba predstavuje nové možnosti terapie a nové nádeje pre chorých na psoriázu tam, kde až doteraz nebolo pomoci. Ustekinumab, na základe vlastných klinických skúseností, sa javí ako vysoko účinné a efektívne biologikum v liečbe tých najťažších foriem psoriázy s komfortným podávaním veľmi vhodným aj pre pacientov s ťažkou formou psoriázy, napríklad pracovne pôsobiacich v zahraničí.

Literatúra

1. Bos JD, de Rie MA: The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999;20:40-46.
2. Krueger JG, Bowcock A: Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl II): ii30-ii36.
3. Merle Elloso M, Gomez-Angelats M, Fourie AM: Targeting the Th17 pathway in psoriasis. *J. Leukoc. Biol.* 2012;92:1187-1197.
4. Michalak-Stoma A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Zalewska-Janowska A, Paszkowski T, Chodorowska G: Cytokine network in psoriasis revisited. *Eur Cytokine Netw.* 2011; 22(4):160-168.
5. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO: The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009;129:1339-1350.
6. Okamura H, Tsutsi H, Komatsu T, et al: Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells. *Nature* 1995; 378 (2):88-91.
7. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496-509.
8. Fieschi C, Casanova J: The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol* 2003; 33:1461-1464.
9. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-873.
10. Toichi E, Torres G, McCormick, et al: An anti-IL-12p40 antibody down regulates type 1 cytokines, chemokines, and IL-12/IL-23 in psoriasis. *J Immunol* 2006;177:4917-4926.
11. Krueger GG, Langely RG, Leonardi C, et al: A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl Med* 2007; 356:580-592.
12. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371:1665-1674.
13. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, et al: Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27(12):1535-1545.

14. Papp KA, Lebwohl M, Krueger GG, et al: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371:1675–1684.
15. Langley RG., Lebwohl M., Krueger GG. et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab, with and without dosing adjustment, in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from the PHOENIX 2 study through 5 years of follow-up. *Bri J Dermatol.*, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.13469/pdf>
16. Rich P, Bourcier M, Sofen H, et al: Ustekinumab improves nail disease in patients with moderate-to-severe psoriasis : results from PHOENIX 1. 2014; 398-407. doi:10.1111/bjd.12632.
17. Ritchlin CT, Gottlieb AB, McInnes IB, et al: Ustekinumab in active psoriatic arthritis including patients previously treated with anti-TNF agents: results of a phase 3, multicenter, double-blind, placebo-controlled study [abstrakt 2557]. *Arthritis Rheum*, 2012; 64:1080-1081.
18. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al: PSUMMIT 2 StudyGroup. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990-999.
19. Papp KA, Griffiths CEM, Gordon K, et al: Long-term safety of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis : final results from 5 years of follow-up. 2013. doi:10.1111/bjd.12214.
20. Menter A, Papp KA, Gooderham M, et al: Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). 2016. doi:10.1111/jdv.13611.