

Terapia pacientov so závažnou formou ložiskovej psoriázy sekukinumabom, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba anti-TNF preparátmi

Therapy of the Patients with a berious Form of Plaque Psoriasis with Secukinumab, in whom the Preceding Treatment with Anti-TNF Agents Failed

Petrová, S., Melníková, K.

Dermatovenerologické oddelenie FNŠP J.A.Reimana, Prešov

korešpondencia: petrovasilvia11@gmail.com

Súhrn

Sekukinumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1/ κ , ktorá selektívne viaže a neutralizuje IL-17A, zabraňuje väzbe IL-17A na jeho receptor a inhibuje produkciu prozápalových mediátorov, ktoré sa spolupodieľajú na patogenéze psoriázy. Na Slovensku je liečba sekukinumabom hrađená len u pacientov, 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.

Autori popisujú 2 kazuistiky pacientov so závažnou formou ložiskovej psoriázy, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba anti-TNF-alfa preparátom aj napriek jeho kombinácii s ďalším imunosupresívom. Nasadením sekukinumabu došlo k pomerne rýchlej regresii prejavov psoriázy zaznamenananej už po prvom mesiaci aplikácie, pri dobrej znášanlivosti lieku a minimálnych sprievodných nežiaducich účinkoch.

Kľúčové slová: psoriáza, IL-17A, sekukinumab

Abstract

Secukinumab is a fully human IgG1/ κ monoclonal antibody that selectively binds and neutralizes IL-17A by preventing its binding to the IL-17A receptor. As a result, secukinumab inhibits the production of pro-inflammatory mediators involved in the pathogenesis of psoriasis. Secukinumab is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy. In Slovakia, secukinumab is reimbursed for the patients whose previous therapy failed, or it is contraindicated in the patients who are intolerant to other systemic therapy with anti-TNF-alpha or anti-IL-12/23 agents.

The authors describe two cases of patients with a severe form of plaque psoriasis in which the previous treatment with anti-TNF-alpha agent in spite of its combination with immunosuppressive agent. The introduction of secukinumab led to relatively fast regression of psoriasis manifestations noted already after the first month of application, with good tolerance of the medicine and minimal accompanying adverse effects.

Key words: psoriasis, IL-17A, secukinumab

Úvod

Interleukín 17 je jedným z mnohých prozápalových cytokínov, ktoré predstavujú liečebný cieľ pre molekuly biologík. Jedným z takýchto biologík je aj na Slovensku registrovaný a kategorizovaný inhibítor interleukínu 17A – sekukinumab [1, 2]. Sekukinumab je plne humánna

monoklonálna protilátka IgG1/ κ , ktorá sa selektívne viaže a neutralizuje IL-17A, tým zabraňuje väzbe IL-17A na jeho receptor IL-17RA, a tak inhibuje produkciu prozápalových mediátorov. Je vysoko selektívny, nemá väzbovú afinitu k ostatným členom rodiny cytokínov IL-17 alebo akémukoľvek inému cytokínu. Jeho účinnosť pri liečbe

chronickej ložiskovej psoriázy bola preukázaná vo viacerých klinických skúšaní fázy III. V roku 2015 bol registrovaný v USA i v Európe v liečbe stredne závažnej a závažnej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy [3, 4]. Podľa indikačných kritérií je v Slovenskej aj v Českej republike tento prípravok pre liečbu závažnej psoriázy zaradený medzi lieky druhej voľby, t.j. po zlyhaní prechádzajúcej biologickej liečby [5]. Prezentujeme 2 prípady ťažkej formy psoriázy, kde sekukinumab bol terapeuticky liekom poslednej voľby.

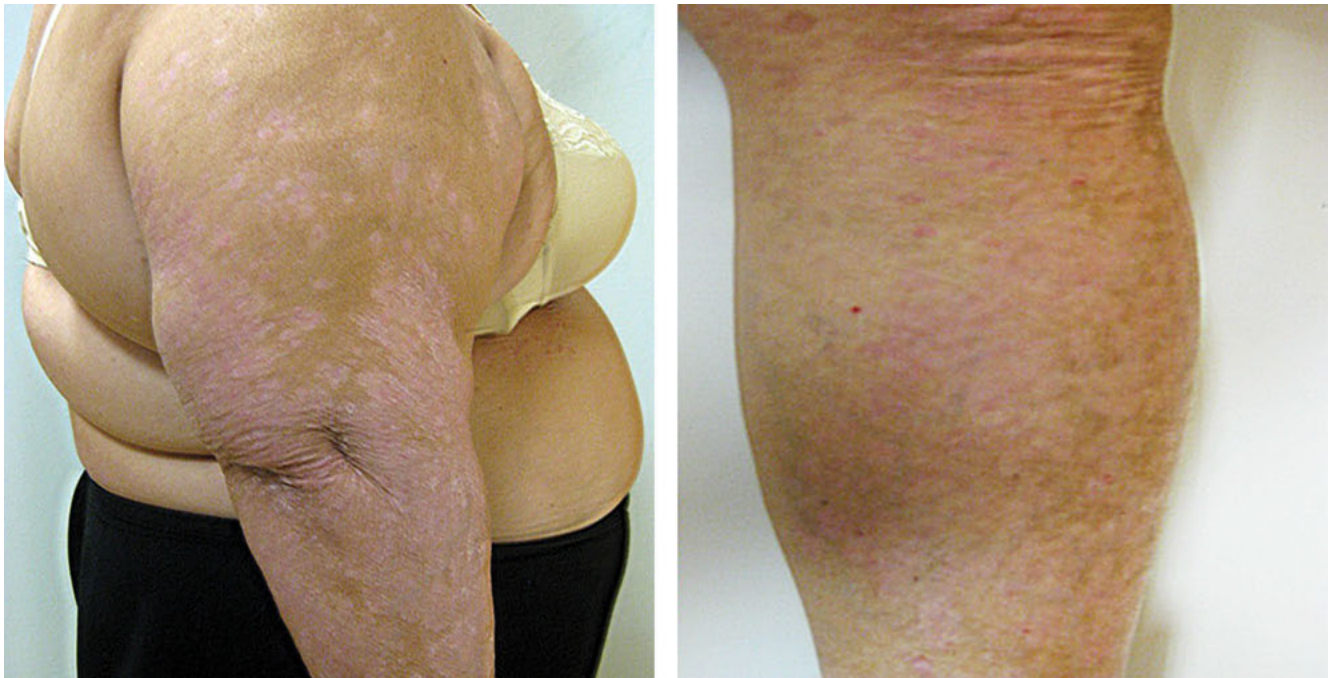
Kazuistika 1

62-ročná pacientka (výška 168 cm, hmotnosť 110 kg, BMI 39, hladina cholesterolu 3,5 mmol/l) s negatívnou rodinnou anamnézou psoriázy, liečená na arteriálnu hypertenziu, *diabetes mellitus* 2. typu perorálnymi antidiabetikami (glykémia 11,30 mmol/l, glykemický profil 8,3..8,2..7,3 mmol/l), bronchiálnu astmu (IgE 65,31 IU/ml), antrum-gastritídu, so sakcesórnou slezinou a s generalizovanou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritídou. Prvé prejavy psoriázy vznikli vo veku 54 rokov na lakt'och, kolenách, menej vo vlasoch, s generalizáciou na celé telo. Najprv bola pacientka liečená lokálnymi antipsoriatickými prípravkami a opakovane absolvovala kúpeľnú liečbu v Smrdákoch, s prechodným zlepšením kožného nálezu. Vo veku 56 rokov bola nastavená perorálne na 7,5 mg metotrexátu 1-krát týždenne, v kombinácii s kyselinou

listovou, s nedostatočným liečebným efektom. Navýšenie dávky metotrexátu perorálne na 15 mg 1-krát týždenne viedlo k zlepšeniu kožného nálezu, avšak tiež k intolerancii metotrexátu zo strany gastrointestinálneho traktu. Nasledovala ročná liečba acitretínom v dávke 25 mg denne, bez očakávaného liečebného efektu. Nakoľko u pacientky došlo k zintenzívneniu kĺbových ťažkostí psoriatickej artritídy a k tvorbe nových ložísk psoriázy s PASI 25, bola vo veku 57 rokov indikovaná biologická liečba adalimumabom, s výborným liečebným efektom a s poklesom PASI na 3 – 4 v trvaní 3 rokov. Kontrolné biochemické parametre (hepatálne testy: AST 0,38 ukat/l, ALT 0,61 ukat/l, GMT 0,30 ukat/l, ALP 0,88 ukat/l, renálne parametre: urea 4,23 umol/l, kreat 48,7 umol/l) boli až na hyperglykémie a eleváciu CRP (19,06 mg/l), v medziach referenčných hodnôt, vrátane negativity T-SPOT TB testu. Po proťahovanom infekte dolných dýchacích ciest došlo k zhoršeniu základného ochorenia so striedaním PASI 7 až PASI 12 aj napriek opakovanej antibiotickej liečbe a opakovanej aplikácii metotrexátu v dávke 15 mg 1-krát týždenne v injekčnej forme (Obr. 1). Vo veku 60 rokov bola zahájená liečba sekukinumabom v iniciálnej dávke 300 mg podané subkutánne v týždňoch 0., 1., 2. a 3., po ktorých počnúc 4. týždňom nasledujú udržiavacie dávky v aplikácii 1-krát mesačne. Každá dávka 300 mg sa podáva ako dve subkutánne injekcie po 150 mg [12]. Už po prvom mesiaci pokleslo PASI o 50 % (Obr. 2). Aktuálne je koža pacientky takmer čistá (Obr. 3), postupne dochádza aj k zmierneniu bolestivosti kĺbov.



Obr. 1 • Dolné a horné končatiny po 4 rokoch liečby adalimumabom, pred začatím liečby sekukinumabom



Obr. 2 • Dolné a horné končatiny po iniciačnej fáze liečby sekukinumabom



Obr. 3 • Dolné a horné končatiny po 3 mesiacoch liečby – takmer úplná regresia prejavov psoriázy

Kazuistika 2

45-ročný pacient (výška 182 cm, hmotnosť 87 kg, BMI 26,3) s negatívnou rodinnou anamnézou psoriázy, sarteriálnou hypertenziou a depresívnym syndrómom. Prvé prejavy psoriázy začali v predlekčných lokalitách, lakte, kolená, kapilícium vo veku 38 rokov, s postupnou progresiou na predkolenia a predlaktia. Prvé roky bol pacient liečený lokálnymi externami a fototerapiou, napriek tomu došlo ku generalizácii psoriázy, v dôsledku čoho bol

ako 41-ročný nastavený na cyklosporín v dennej dávke 200 mg, s čiastočným liečebným efektom. Pre akcelerácie arteriálnej hypertenzie bola liečba cyklosporínom ukončená. Vo veku 42 rokov nasledovala terapia metotrexátom v dávke 10 mg 1-krát týždenne, v kombinácii s kyselinou listovou. Pre nedostatočný liečebný efekt (PASI 20) sa v liečbe metotrexátom nepokračovalo. Pre progresiu kožného nálezu bola zahájená asi po 6 mesiacoch biologická liečba anti-TNF-alfa preparátom – adalimumabom, ktorej

predchádzala chemoprofylaxia izoniazidom pre pozitívitu T-SPOT TB testu. Vplyvom biologickej liečby došlo k regresii takmer všetkých prejavov psoriázy s poklesom PASI z pôvodných 20 na 1 – 2. Hodnoty parametrov krvného obrazu a základného biochemického profilu parametrov boli počas liečby v medziach referenčných hodnôt (hepatálne testy: AST 0,53ukat/l, ALT 0,61ukat/l, GMT 0,59 ukat/l, ALP 1,37ukat/l, renálne parametre: urea 6,2 umol/l, kreat 93,0 umol/l, chol 4,15 mmol/l a TAG 1,37 mmol/l). Približne po 2 rokoch anti-TNF-alfa terapie došlo k opätovnej aktivácii ochorenia s tvorbou nových ložísk s maximom v oblasti kapilícia, tváre a predlaktí, menej v oblasti chrbta. Biologická liečba bola doplnená o metotrexát v dávke 7,5 mg 1-krát týždenne, avšak bez očakávaného klinického efektu. Pre stagnáciu kožného nálezu a psychickú alternáciu pacienta v zmysle zhoršenia depresívneho syndrómu bolo pristúpené k zmene biologika na sekukinumab, podávaného v štandardnej liečebnej schéme, s vynikajúcim efektom zlepšenia PASI o 100 % (Obr. 4, 5). Základné parametre biochemického profilu a krvného obrazu boli v rámci referenčných hodnôt. Možné nežiaduce účinky popisované pri liečbe sekukinumabom, či už miestne alebo celkové, neboli doposiaľ u pacienta zaznamenané. Liečba mala vynikajúci efekt aj na zlepšenie kvality života s poklesom DLQI skóre.

Diskusia

Účinnosť a bezpečnosť sekukinumabu sa hodnotili vo viacerých randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických skúšaních fázy III u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu. Účinnosť a bezpečnosť 150 mg a 300 mg sekukinumabu sa hodnotili v porovnaní buď s placebom, s etanerceptom alebo s ustekinumabom. Vo všetkých skúšaních sa preukázala superiorita sekukinumabu s maximálnymi účinkami pozorovanými už v 16. týždni, pričom dávkou 300 mg oproti dávke 150 mg sa dosiahol lepší ústup prejavov na koži, najmä pre kožu „bez prejavov“ alebo „takmer bez prejavov“ celkovo pri ukazovateľoch účinnosti PASI 90, PASI 100 a IGA mod 2011, odpoveď 0 alebo 1 [6].

Rovnako bola preukázaná aj nadradenosť sekukinumabu v rámci zlepšenia kvality života s hodnotami DLQI 0/1.

V spojitosti s nežiaducimi reakciami sa predpokladá, že výskyt infekcií koreluje priamo úmerne s koncentráciou sekukinumabu v organizme. V klinických skúšaních boli najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie – infekcie horných dýchacích ciest, napr. nazofaringitída, ktoré nevyžadovali prerušenie liečby. V súlade s mechanizmom účinku sa zvýšil výskyt kandidóz slizníc a kože, ale tieto prípady boli ľahké až stredne ťažké, nie závažné, pričom reagovali na štandardnú liečbu a nevyžadovali prerušenie [6]. Konkrétne u našich prezentovaných pacientov sme nezaznamenali žiadne závažné celkové nežiaduce účinky.



Obr. 4 • Tvár – úplná regresia prejavov psoriázy po mesiaci liečby sekukinumabom



Obr. 5 • Predlaktie vpravo – regresia prejavov po mesiaci liečby sekukinumabom

Záver

Aj napriek tomu, že tradičná systémová terapia (metotrexát, cyklosporín a acitretín) zostáva v liečbe stredne závažnej a závažnej psoriázy naďalej dôležitá, dostáva sa stále viac do popredia liečba biologická, ktorá je považovaná za menej toxickú [7, 8]. S dostupnosťou nových biologík, menovite anti-IL-17A, anti-IL-17RA a anti-IL-23p19 protilátok, účinnosť liečby je možné zvýšiť u veľkého počtu pacientov. Pri takejto liečbe môžeme do budúcnosti

hovoríť o odpovedi PASI 90 ako o novom ciele v liečbe psoriázy [9].

Na základe našich skúseností sa javí sekukinumab ako bezpečný preparát s minimálnym výskytom nežiaducich účinkov s rýchlym nástupom účinku, bez potreby kombinácie s inými imunosupresívami, na dosiahnutie požadovaného klinického efektu. Pacientmi je dobre tolerovaný a jeho výhodou je aj komfortná aplikácia s podávaním 1-krát mesačne, po úvodnej iniciačnej fáze.

Literatúra

1. Vorčáková K, Péčová T: Sekukinumab-antiinterleukín 17A, úspešná liečba troch pre-biologicky liečených pacientov so závažnou formou chronickej ložiskovej psoriázy, LDVO 2017;1:22-24.
2. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al.: The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population based study. Arch Dermatol 2007;143:1493-1499.
3. Sanford M, McKeage K: Secukinumab: first global approval. Drugs 2015;75:329.
4. Thon V: Biologická liečba secukinumabem. Acta medicinae 2016,80-86.
5. Ošmerová J, Faustmannová O, Pospíšilová A: Léčba pacienta s těžkou formou chronické ložiskové psoriázy, naše zkušenosti s preparátem secukinumab. Dermatol praxi 2017; 11:28-30.
6. Sekukinumab SmPC, Apríl 2016, www.ema.europa.eu
7. Kojanová M, Fialová J, Cetkovská P, et al.: Analýza pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou před zahájením biologické léčby v České republice - údaje z registru BIOREP 2005-2016. Čes-slovDerm 2016;91:223-230.
8. Menter A, Korman NJ, Elments CA, et al.: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am AcadDermatol 2009;61:451-485.
9. Dostupné on-line: European S3 Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – update 2015 – EDF in cooperation with EADV and IPC. Page: 1-88. <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>