

Prvé vlastné skúsenosti s liečbou ťažkej formy chronickej ložiskovej psoriázy ixekizumabom

The First Own Experience with the Treatment of the Serious Form of Chronic Plaque Psoriasis with Ixekizumab

Péč, J., Péčová, T., Vorčáková, K.

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori popisujú mechanizmus účinku ixekizumabu, humanizovanej monoklonálnej protilátky proti interleukínu IL-17A, v liečbe stredne ťažkej a ťažkej formy chronickej ložiskovej psoriázy s postihnutím všetkých lokalít tela. Prezентujú malý súbor 6 vlastných pacientov, u ktorých ixekizumab preukázal účinnosť, a to i cez predchádzajúce zlyhanie systémových a biologických terapií. Autori ďalej diskutujú o účinnosti a bezpečnosti ixekizumabu, vrátane imunogenicity, ktorá vo veľmi ojedinelých prípadoch môže znížiť účinnosť liečby, a upozorňujú na niektoré možné infekčné komplikácie liečby ixekizumabom, ktoré vo väčšine prípadov nie sú dôvodom ukončenia terapie. Na záver autori konštatujú, že ixekizumab predstavuje novú a mimoriadne účinnú a bezpečnú molekulu v liečbe psoriázy.

Kľúčové slová: ixekizumab, IL-17A, psoriáza, liečba

Abstract

The authors describe the mechanism of action of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody against interleukin IL-17A, for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis affecting all body localities. They present a small sample of their 6 patients, in whom ixekizumab proved efficacy even in spite of previous failure of systemic and biological treatments. The authors further discuss the efficacy and safety of ixekizumab, including immunogenicity which in very rare cases can decrease the effect of the treatment and they point out to possible infectious complications of the ixekizumab treatment which in most cases do not require stopping the therapy. The authors conclude that ixekizumab is a new and exceptionally effective and safe therapeutic option in the psoriasis treatment.

Key words: ixekizumab, IL-17A, psoriasis, treatment

Úvod

Psoriáza je chronické rekurentné zápalové ochorenie, imunologicky mediované s imunologickou dysfunkciou, geneticky determinované. Celosvetová incidencia psoriázy je asi 1 – 3 % prípadov na 100 000 obyvateľov [1]. Ochorenie má rôzne klinické formy od ľahkých až po generalizované pustulózne a erythrodermické formy, bezprostredne ohrozujúce život pacienta. Postihnutie rozsiahlych plôch kože, nechtov, vlasatej časti hlavy, ako tiež genitálu a kĺbov, mimoriadne znižuje kvalitu života, ovplyvňuje rodinný život a spoločenské uplatnenie pacientov so psoriázou. Časté so psoriázou asociované ochorenia v niektorých prípadoch podstatne skracujú priemerný vek pacientov. Všetky uvedené okolnosti robia zo psoriázy závažné ochorenie, vyžadujúce si v ťažších prípadoch imunosupresívnu liečbu, niekedy identickú s imunosupresívnou liečbou transplantovaných pacientov. Biologická liečba, ktorá cielene zasahuje do patogenézy psoriázy je veľkým benefitom pre takto choré osoby a preto každé nové biologikum je veľkým benefitom v liečbe stredne ťažkých a ťažkých foriem psoriázy.

V súčasnosti najnovšími molekulami zavedenými do liečby stredne ťažkej a ťažkej formy ložiskovej psoriázy sú inhibitory IL-17A – sekukinumab a ixekizumab.

Klinické skúsenosti

Prvé vlastné poznatky s liečbou ixekizumabom sme analyzovali na malom súbore 6 pacientov s ťažkou formou ložiskovej psoriázy (5 mužov, 1 žena) (Tabuľka č. 1, 2). Okrem prejavov chronickej ložiskovej psoriázy typických lokalít tela (lakte, kolená, predkolenia, lumbosakrálna oblasť, tiež trup) vo všetkých prípadoch bola tiež prítomná psoriáza kapilícia, nechtov a psoriatická artritída. Chronická ložisková psoriáza bola počas života u prezentovaných pacientov liečená dlhodobo podávanými molekulami klasickej nebiologickej systémovej liečby (cyklosporín 3,0 – 5,0 mg/kg hmotnosti denne p.o., metotrexát až do dávky 17,5 mg s.c. 1 x týždenne v kombinácii s kyselinou listovou, acitretín do dávky 0,5 mg/kg hmotnosti denne), následne po zlyhaní tejto terapie molekulami biologickej liečby (etanercept v trojmesačnej

intenzifikovanej liečbe 2 x 50 mg s.c. týždenne a následne 50 mg s.c. 1 x týždenne, efalizumab, adalimumab, ustekinumab vždy v predpísaných liečebných schémach, v poslednom čase aj intenzifikovanou liečbou adalimumabom 40 mg s.c. 1 x týždenne 6 mesiacov). Boli podávané aj kombinácie biologika s klasickou systémovou nebiologickou liečbou

(etanercept/metotrexát aj acitretín, adalimumab/metotrexát aj cyklosporín, infliximab/metotrexát). Vo všetkých 6 prípadoch liečených ixekizumabom sme do 12. týždňa liečby docielili dobrý terapeutický efekt, za ktorý považujeme v dvoch ťažkých prípadoch aj PASI 50, kde terapia psoriázy až doteraz bola liečebným rébusom (Tabuľka č. 1, 2).

Tabuľka č. 1 • Charakteristika psoriázy u 6 pacientov liečených ixekizumabom

Pac.	Ps začiatok	PS trvanie	BMI	Liečba systém.	Liečba biol.	Liečba biol. + komb.	PSA	Asoc. choroby
1M	v 18 r.	37 r.	32,6	Aci, cy, MTX	Efa,uste,apre	Efa/MTX	+	Ca spino, MACE
2M	v 11 r.	35 r.	27,7	Aci, cy, MTX	Efa,infli,ada, secu	Ada/MTX, ada/cy, infli/MTX, infli/cy	+	MACE, DM, pankreatitis
3M	v 22 r.	16 r.	26,5	Aci, cy, MTX	Ada	Ada/intenzif, ada/MTX	+	condylomata acuminata, balanitis recidivans, renálne kamene
4M	v 17 r.	31 r.	35,4	Aci, cy, MTX	Ada	Ada/intenzif	+	GERD, DM, sialoadenitis gl. parotis
5M	v 20 r.	13 r.	25,1	Aci, cy, MTX	Ada	Ada/MTX, ada intenzif	+	Latentná TBC-INH
6Ž	v 14 r.	32 r.	25,5	Aci, cy, MTX, foto	Ada	Ada/intenzif, ada/MTX	+	Herpes simplex recid, hypertenzia

Legenda:

Pacienti č. 1 a 2 prekonali opakovane psoriatickú erythrodermiu, efa (efalizumab), ada (adalimumab), infli (infliximab), secu (sekukinumab), intezif (intezifikovaný liečebný režim 40 mg adalimumabu s.c. 1 x týždenne), MTX (metotrexát), aci (acitretín), cy (cyklosporín), foto (fototerapia), apre (apremilast), DM (diabetes mellitus) MACE (*major adverse cardiovascular events* – ťažké závažné kardiovaskulárne príhody), GERD (gastroezofageálny reflux často spojený s antrum gastritídou až ezofagitídou).

Tabuľka č. 2 • Vývoj psoriázy u 6 pacientov liečených ixekizumabom do 12. týždňa

Pac.	PASI 0 t.	PASI 12 t.	PS necht. 0 t.	PS necht. 12 t.	PS vlas. 0 t.	PS vlas. 12 t.	PS genit. 0 t.	PS genit. 12 t.	Redukcia PASI (%)
1M	24	7,5	+++	+	+++	-	+++	-	50
2M	36	8	+++	++	+++	+	+++	+	50
3M	12	3	+++	++	++	-	-	-	75
4M	12	3	++	+	+	-	-	-	75
5M	30	4	++	+	+	-	-	-	75
6Ž	21	1,6	+	+	+	-	-	-	90

Diskusia

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá s vysokou špecifitou inhibuje (neutralizuje) IL-17A (homodimer IL-17A, aj heterodimer IL-17A/F), čím ovplyvňuje proliferáciu a aktiváciu keratinocytov, dendritických buniek a T-lymfocytov. Výsledkom týchto pochodov je útlm zápalovej reakcie, čo sa klinicky prejaví regresiou psoriatických ložísk. Molekula ixekizumabu bola pripravená technológiou genetického inžinierstva, kde variabilný fragment vysoko selektívnej myšej protilátky proti ľudskému IL-17A bol *in*

vitro prenesený na základ humánnej protilátky triedy IgG4, čím vznikla humanizovaná protilátka s 98,2 % sekvenciou proteínov ľudského pôvodu [1].

Ixekizumab - imunogenicitá

Určitý výskyt autoprotílátok zaznamenávame takmer vždy u chimerických, humanizovaných aj úplne humánnych protilátok liečebne používaných. Stanovenie autoprotílátok je ťažko porovnateľné u jednotlivých molekúl, nakoľko meracie metodiky sú špecifické pre každú molekulu zvlášť [1]. V štúdiách s ixekizumabom boli autoprotílátky nájdené

vysoko senzitivnou detekčnou metódou u 9–17 % pacientov, avšak vo väčšine prípadov nebola pozorovaná znížená účinnosť liečby [2, 3]. Len približne u 1–2 % pacientov so psoriázou liečených ixekizumabom sa v priebehu indukčnej fáze liečby (do 12. týždňa) vyskytli vysoké titry autoprotílátok s neutralizujúcim účinkom, ktoré znížili účinky ixekizumabu približne o polovicu [3]. Prítomnosť autoprotílátok nemala vplyv na tolerabilitu ixekizumabu a nesúvisela ani s výskytom reakcií v mieste vpichu [1]. Počas liečby ixekizumabom, tak ako aj u iných biologík, sa neodporúča podávať živé vakcíny.

Ixekizumab – bezpečnosť liečby

IL-17 chráni ľudský organizmus, okrem iného, pred patogénnymi baktériami a kvasinkovitými organizmami. Blokáda IL-17A môže byť preto spojená so zvýšeným výskytom infekcií nielen horných ciest dýchacích a konjunktivitídou, ale aj s orálnou kandidózou a tineou (dermatofytózou). Ojedinele bola tiež pozorovaná ezofageálna kandidóza. Avšak v žiadnom z doteraz diagnostikovaných prípadov kandidózy počas liečby ixekizumabom nebola zaznamenaná generalizácia kandidomycetickéj infekcie a všetky prípady boli zvládnuté štandardnou povrchovou alebo perorálnou liečbou. Ixekizumab je tiež kontraindikovaný v prípade aktívnej tuberkulózy.

Interleukín 17A má dosiaľ nie celkom istý význam v patogenéze zápalových črevných ochorení (IBD), ako sú ulcerózna kolitída a m. Crohn. Pri blokáde IL-17 môže preto dôjsť k exacerbácii uvedených komplikácií, na čo je potrebné v klinickej praxi myslieť [4].

Interleukín 17A tiež atrahuje neutrofile do oblasti zápalu a inhibícia IL-17A môže preto ovplyvniť množstvo neutrofilných leukocytov nielen v mieste psoriatického zápalu, ale tiež v krvnom obeh v podobe neutropénie, bez vzťahu ku vzniku infekcií. Podobne bola v niektorých prípadoch diagnostikovaná aj benigná trombocytopenia [5].

Ixekizumab – štúdie UNCOVER-1/2/3 a IXORA-S

Vo všetkých troch registračných klinických štúdiách (UNCOVER 1/2/3), kde bol ixekizumab podávaný v úvodnej dávke 160 mg s.c. a následne v indukčnej liečbe 80 mg s.c. v intervale každé 2 týždne, bol dosiahnutý oproti placebo a etanerceptu signifikantne vysoký liečebný efekt ixekizumabu v PASI, sPGA, tiež DLQI. Po 12. týždňoch takejto liečby 89 % pacientov dosiahlo PASI 75, 70 % PASI 90, 38 % PASI 100 a 40 % pacientov pozorovalo kompletný ústup lézií psoriázy (sPGA 0, čo je čistá koža) a 65 % pacientov malo index kvality života zdravých osôb (DLQI 0,1). Nástup účinku oproti etanerceptu a placebo bol veľmi rýchly a zlepšenie PASI a ústup svrbenia boli zrejme už po prvom týždni liečby psoriázy ixekizumabom. Ixekizumab bol účinný v liečbe psoriázy pacientov

doteraz bez predchádzajúcej systémovej liečby, ale tiež u pacientov so psoriázou liečených biologikami, vrátane anti-TNF-alfa a anti-IL-12/23 molekúl, ale aj v prípadoch, kde predchádzajúca biologická liečba zlyhala. Rovnako bola pozorovaná bezpečnosť liečby psoriázy ixekizumabom bez ohľadu na vek, rasu, pohlavie, telesnú hmotnosť, lokalizáciu psoriázy, ako tiež súbežne sa vyskytujúcu psoriatickú artritídu [1, 2, 3,5, 6, 7].

V recentnej štúdií IXORA-S bol porovnávaný ixekizumab s ustekinumabom v in-label dávkovaní u rovnakej populácii pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou. Po 12. týždni preukázal ixekizumab superioritu nad ustekinumabom v primárnom parametre PASI 90 (ixekizumab 73 % oproti 42 % ustekinumabu), aj v PASI 75 (88 % oproti 69 %) a PASI 100 (36 % oproti 15 %). Nástup účinku ixekizumabu oproti ustekinumabu bol opäť veľmi rýchly a bol signifikantný už po 2. (PASI 75), resp. 4. (PASI 100) týždni. Superiorita účinnosti sa udržala aj v 24. týždni [8].

V štúdií UNCOVER-3 bol podrobne analyzovaný efekt ixekizumabu u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou, ktorí mali signifikantné postihnutie nechtovej platničky (NAPSI aspoň 16 s postihnutím aspoň 4 nechtovej rúk). V 12. týždni liečby ixekizumabom došlo k redukcii NAPSI v 39 % prípadov, čo bolo signifikantne vyššie oproti etanerceptu (28 %). V 60. týždni liečby ixekizumabom bolo bez známok postihnutia nechtovej platničky (NAPSI 0) už viac ako 50 % pacientov [9].

V rámci štúdií UNCOVER boli špeciálne analyzovaní aj pacienti s chronickou ložiskovou psoriázou a bazálnym postihnutím skalpu. Po 12-tich týždňoch liečby ixekizumabom bolo dosiahnuté PSSI 75 (*Psoriasis Scalp Severity Index*) u 90 %, PSSI 90 u 83 % a PSSI 100 u 76 % pacientov, čo bolo signifikantne viac než pri etanercepte (73 %, 60 % a 51 %) a placebo, pričom liečebný efekt na regresiu prejavov psoriázy vo vlasoch mal na ixekizumabe veľmi rýchly nástup účinku [10].

Záver

Z uvedených výsledkov klinických štúdií vyplýva, že ixekizumab je vysoko účinný v liečbe ťažkých foriem chronickej ložiskovej psoriázy vo všetkých lokalitách tohto ochorenia, s rýchlym nástupom účinku, čo sme pozorovali aj v prípade našich šiestich pacientov. Nakoľko u našich pacientov išlo o mimoriadne závažné formy psoriázy, u ktorých všetka predchádzajúca systémová (nebiologická aj biologická) liečba zlyhala, považujeme v dvoch prípadoch v 12. týždni liečby PASI 50, v troch prípadoch PASI 75 a u jedného pacienta dokonca PASI 90 za liečebný úspech ixekizumabu.

Literatúra

1. Arenberger P, Šimúnková M: Ixekizumab – nový biologický prípravok pro léčbu středně těžké a těžké psoriázy. Čes-slov.Derm 2017;92(2):92-101.
2. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al: Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet 2015;386:541-551.

3. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. NEJM 2016;375(4): 345-356.
4. Rob F, Hercogová J: Ixekizumab (TALTZ) nový lék pro léčbu psoriázy. Čes Dermatovenerol 2017;7(1):37-42.
5. SPC Taltz. ŠÚKL 2016.
6. Farahnik B, et al: Ixekizumab for the treatment of psoriasis: a review of phase III trials. Dermatol Ther 2016;6(1):25-37.
7. Gottlieb AB, et al: Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies. JEADV 2016; e-pub:DOI: 10.1111/jdv.13990.
8. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Mical G, French LE, Lomaga M, Dutronc Y, Henneges C, Wilhelm S, Hartz S, Paul C: Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Brit J Dermatol 2017; DOI 10.1111/bjd.15666.
9. Dennehy EB, Zhang L, Amato D, et al: Ixekizumab is effective in subjects with moderate to severe plaque psoriasis with significant nail involvement. Results from UNCOVER 3. J Drugs Dermatol 2016;15:958.(Epub ahead of print).
10. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al: Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). J Dermatol Treat 2016;1-6 (Epub ahead of print).

Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Eli Lilly Slovakia s.r.o. (SKTLZ00038)