

Prípád ťažkej refraktérnej psoriázy úspešne liečenej ixekizumabom The Case of Severe Refractory Psoriasis Successfully Treated with Ixekizumab

Breznická, M.¹, Breznický, J.²

¹Dermatovenerologická klinika SZU, Banská Bystrica

²Ortopedická klinika SZU, Banská Bystrica

korešpondencia: mbreznicka@nspbb.sk

Súhrn

Autori prezentujú prípad ťažkej refraktérnej psoriázy u 34-ročného pacienta, ktorý od puberty trpel generalizovanou psoriázou, ktorá si vyžadovala niekoľkokrát hospitalizáciu na dermatovenerologickej klinike. Pacient bol okrem lokálnej liečby liečený perorálnymi systémovými antipsoriaticami bez dostatočného efektu. Postupne pacient absolvoval biologickú liečbu všetkými na Slovensku dostupnými biologikami – efalizumab (od mája 2009 zrušená registrácia lieku), infliximab, etanercept, ustekinumab, adalimumab, sekukinumab s nedostatočným efektom na psoriázu. Vzhľadom na nedostatočný efekt biologickej liečby bola u pacienta zahájená non-biologická liečba apremilastom, avšak len s parciálnym efektom. Keďže u pacienta zlyhala predchádzajúca liečba anti IL-17A -sekukinumabom, nebol predpoklad dostatočného účinku ďalšieho preparátu z tej istej skupiny ixekizumabu na liečbu uvedenej ťažkej refraktérnej psoriázy. Napriek tomu bola pacientovi zahájená ako posledná terapeutická možnosť liečba ixekizumabom s prekvapivo výborným efektom, ktorá mu po 17-tich rokoch trápenia zabezpečila takmer „čistú kožu“. Príklad nášho pacienta potvrdil skúsenosti z klinických štúdií, že účinnosť ixekizumabu nie je negatívne ovplyvnená neúspešnou predchádzajúcou biologickou liečbou.

Kľúčové slová: refraktérna ťažká psoriáza, ixekizumab

Abstract

The authors present a case report of severe refractory psoriasis in a 34-years old patient who suffered from generalized psoriasis from puberty, requiring hospitalization several times at the Department of Dermatovenerology. In addition to the topical treatment, the patient was also treated with oral systemic antipsoriatics, but without sufficient disease control. Gradually, the patient was treated with all available biologics in the Slovak Republic - efalizumab (on May 2009 cancelled drug registration), infliximab, etanercept, ustekinumab, adalimumab, sekukinumab within sufficient effect on psoriasis. Due to insufficient effect of biological therapy, non-biological treatment with apremilast was initiated, but only with a partial effect. Since the patient had failed previous anti-IL-17A – sekukinumab treatment, there was no presumption of sufficient effect of ixekizumab, the next drug from the same group, for the treatment of such a refractory psoriasis. Nevertheless, the therapy with ixekizumab was initiated, as the last therapeutic option, with surprisingly excellent effect, and after 17 years of suffering of psoriasis, ixekizumab provided him with almost “clean skin“. Our patient’s case validated experiences from clinical studies that efficacy of ixekizumab is not negatively influenced by previous unsuccessful biological treatment.

Key words: severe refractory psoriasis, ixekizumab

Úvod

Ixekizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka proti interleukínu 17A, ktorá obsahuje 98,2 % sekvencií ľudského pôvodu a s vysokou afinitou a špecificitou inhibuje účinok interleukínu 17A (homodiméru IL-17A aj heterodiméru IL-17A/F) [1].

Na Slovensku je liečba ixekizumabom dostupná a hraená od 1.4.2017 a je určená na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ako biologická liečba druhej voľby.

Na prezentovanom prípade ťažkej generalizovanej psoriázy rezistentnej na liečbu predchádzajúcimi šiestimi

biologikami chceme poukázať, že terapeutická snaha a zmena biologickej liečby aj v rámci jednej skupiny (anti IL-17A) má zmysel.

Kazuistika

34-ročný pacient (výška 172 cm, hmotnosť 85 kg, BMI 28,73), s ťažkou generalizovanou psoriázou (absolútne PASI 50), psoriatickou onychodystrofiou, s výrazným postihnutím kapilícia, s pozitívnou rodinnou anamnézou psoriázy u matky. V osobnej anamnéze okrem tonzilektómie a apendektómie bez pozoruhodností, opakované stomatologické a ORL vyšetrenia bez nálezu fokusov.

Prvé prejavy psoriázy u pacienta vznikli v 17-tich rokoch v podobe gutátneho generalizovaného prvo-výsevu psoriázy. V úvode bol pacient liečený lokálnymi antipsoriatickými prípravkami, 3-krát absolvoval kúpeľnú liečbu (Smrdáky a Trenčianske Teplice) s parciálnym efektom. Niekoľkokrát bol pacient hospitalizovaný na dermatovenerologickej klinike pre generalizáciu psoriázy s prechodom do erythrodermie a pri podávaní pulznej parenterálnej glukokortikoidnej liečby došlo k prechodnému zlepšeniu stavu kože. Neskôr bol pacient liečený acitretínom, cyklosporínom A, metotrexátom, avšak bez dostatočného efektu na psoriázu. Opakovaná liečba systémovými perorálnymi glukokortikoidmi (metylprednisolonom a prednisonom) síce mala u pacienta dobrý efekt a zabezpečila zníženie PASI na hodnotu 10 – 15, avšak pri proťahovanej terapii bol u pacienta suponovaný Cushingov syndróm. Liečba kortikoidmi bola ukončená s následným rebound-fenoménom. Vzhľadom na zlyhanie perorálnej antipsoriatickej liečby bola v roku 2000 zahájená biologická liečba infliximabom, v úvode s dobrým efektom (PASI 7), postupne však po 5 rokoch so stratou efektivity a generalizáciou psoriázy. V roku 2005 bola u pacienta zahájená terapia efalizumabom - na začiatku s priaznivým efektom (PASI 9), no počas 2 rokoch liečby došlo k postupnému znižovaniu účinnosti. Napriek pridaniu acitretínu ku efalizumabu v roku 2007 dochádza ku generalizácii psoriázy a ukončeniu uvedenej liečby.

Nasledovala liečba etenerceptom, ktorá bola pre akútnu hemolytickú autoimunitnú anémiu po prvom podaní ukončená. Po hemosubstitučnej liečbe v kombinácii so zvýšenými dávkami prednisonu a kyseliny listovej došlo k úprave stavu a normalizácii hodnôt červených krviniek a hemoglobínu. Po 2 rokoch pauzy od biologickej liečby a pretrvávaní ťažkej psoriázy pacient absolvoval pneumologické vyšetrenie pred plánovanou biologickou liečbou, avšak pre pozitívitu Quantiferonu bol najskôr preliečený izoniazidom. Od roku 2010 do roku 2015 pri liečbe ustekinumabom došlo ku zlepšeniu psoriázy o 70 %, pretrvávali však stacionárne mapovité ložiská na predkoleniach a laktách. V piatom roku liečby ustekinumabom došlo ku postupnej progresii psoriatických ložísk na horných aj dolných končatinách s akcentáciou inflamačnej a infiltračnej zložky, po ktorom nasledovalo ukončenie liečby. V marci 2016 bola zahájená liečba preparátom anti-IL-17A sekukinumabom - v úvode s dobrým efektom a zlepšením PASI o 80 % už v 2. mesiaci liečby. Avšak od 5. mesiaca liečby došlo k strate účinnosti sekukinumabu, novotvorbe psoriatických ložísk s výraznou inflamačnou zložkou a napriek prechodnému pridaniu perorálneho metylprednisolonu nedochádzalo ku zlepšeniu psoriázy. Pre stratu efektu bola liečba sekukinumabom v novembri 2016 ukončená. Nasledovala 5-mesačná liečba adalimumabom, ktorá bola pre nedostatočný efekt a prechod psoriázy do psoriatickej erythrodermie ukončená.

Nakoľko u pacienta všetkých šesť dostupných predchádzajúcich biologických liečiv nezabezpečilo dostatočný efekt na psoriázu, rozhodli sme sa pre non-biologickú liečbu apremilastom. Počas prvých 4 mesiacoch liečby apremilastom došlo ku redukcii inflamácie, infiltrácie, deskvamácie psoriatických ložísk a ku redukcii rozsahu

psoriázy o 37 %. V nasledujúcich 2 mesiacoch liečby došlo ku progresii až generalizácii psoriázy a liečbu sme ukončili. Jediným biologikom, ktorým pacient ešte nebol liečený bol ixekizumab. I keď sme po zlyhaní anti IL-17A terapie sekukinumabom nepredpokladali výraznejší efekt ďalšieho preparátu z rovnakej skupiny, išlo o poslednú možnosť liečby uvedenej refraktérnej psoriázy.

Od novembra 2017 bola u pacienta zahájená liečba ixekizumabom v predpísanej liečebnej schéme. Po 6-tich týždňoch liečby prišiel pacient na kontrolu s takmer čistou kožou (zníženie PASI o 98 %), prevažná väčšina psoriatických ložísk na koži regredovala, len na predkoleniach boli prítomné diskkrétne zvyškové gutátne psoriatické morfy, bez novotvorby. Liečebný efekt ixekizumabu u pacienta pretrváva dodnes (24. týždeň liečby). Ixekizumab zabezpečil pacientovi po 17 rokoch terapeutického trápenia znovu čistú kožu.

Diskusia

Patogenéza psoriázy je spojená so zvýšenými koncentraciami interleukínu 17A, ktorý sa v koži podieľa na stimulácii proliferácie a aktivácie keratinocytov, T a B lymfocytov, dendritických buniek, fibroblastov, monocytov, pričom ovplyvňuje aj nimi produkované cytokíny. Početné štúdie preukázali vyšší počet buniek Th17 a zvýšené hladiny IL-17 a IL-23 v psoriatickej koži v porovnaní so zdravou kožou [2].

Neutralizácia IL-17A ixekizumabom vedie ku zmenšeniu hrúbky psoriatickej epidermy, zníženiu proliferácie keratinocytov, ako aj k eliminácii zápalových imunitných pochodov prebiehajúcich v psoriatickom ložisku [3]. Výsledkom inhibície IL-17A je v klinickom obraze zníženie inflamácie (erytému), indurácie a deskvamácie psoriatických ložísk, až úplná regresia psoriázy.

Gottlieb a spol. na základe analýzy dvoch dvojito zaslepených randomizovaných placebo a etanerceptom kontrolovaných štúdií (UNCOVER-2 a -3) uvádza, že účinnosť ixekizumabu na psoriázu nebola závislá na predchádzajúcej biologickej liečbe, a u biologicky predliečených pacientov bola paradoxne pozorovaná minimálne rovnaká účinnosť ixekizumabu ako u biologicky naivných pacientov [4].

Georgakopoulos a spol. vo svojej retrospektívnej observačnej štúdií hodnotí účinnosť a bezpečnosť ixekizumabu u pacientov, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba sekukinumabom. Pozorovanú skupinu tvorilo 17 pacientov non-responderov (nereagujúcich) na liečbu sekukinumabom. V 4 prípadoch išlo o primárnych non-responderov, v 9 prípadoch o sekundárnych non-responderov, 1 pacient mal ukončenú liečbu pre intoleranciu a v 3 prípadoch bola liečba sekukinumabom ukončená z iných (bližšie neurčených s liekom nesúvisiacich) príčin. Uvedených 17 pacientov bolo následne liečených ixekizumabom, z toho u 15 pacientov mal ixekizumab plný terapeutický účinok (primárni responderi) a len u 2 pacientov nedošlo k zlepšeniu psoriázy (primárni non-responderi). U 1 pacienta s uvádzanou intoleranciou na sekukinumab bola prítomná rovnako intolerancia ixekizumabu [5].

Je známe, že zmena biologík v rámci jednej skupiny môže byť efektívna a ukazuje sa, že to platí aj v skupine anti-IL-17A antagonistov.

Záver

Psoriasis vulgaris je chronické, imunitne sprostredkované zápalové ochorenie kože asociované s genetickou predispozíciou. Hoci charakteristika psoriázy sa vyznačuje kožným zápalom a hyperproliferáciou keratinocytov, nedávne štúdie ukazujú, že patologické pochody pozorované v psoriatických ložiskách vznikajú v dôsledku vrodenej a adaptačnej imunitnej aktivácie u geneticky náchylných jedincov. Štúdie zamerané na mikroprostredie psoriatických

lézií v koži odhalili nové bunkové a cytokínové abnormality imunitného systému. Jedným z dôležitých patofyziologických pochodov je dysregulácia Th17 lymfocytov/IL-17. Nedávny vývoj biologík, ktoré sú zamerané na cytokínovú dráhu IL-17, potvrdil dôležitosť homeostázy Th17 lymfocytov a IL-17 v koži, a poskytol účinné biologiká na liečbu psoriázy a potenciálne iných autoimunitných ochorení [6]. Odlišnosti v štruktúre, mechanizme účinku, účinnosti i tolerabilite jednotlivých biologík nám umožňujú manažovať liečbu psoriázy. Výsledky zmieňovaných štúdií potvrdzujú aj naše vlastné skúsenosti, že aj pacient, ktorý zlyhal na všetkých predchádzajúcich biologických terapiách, vrátane iným preparátom anti-IL-17A sekukinumabom, ma vysokú šancu na terapeutický efekt pri liečbe ixekizumabom.



Obr. 1 • Generalizovaná ťažká forma chronickej ložiskovej psoriázy s prechodom do erythrodermie, pred zahájením biologickej liečby ixekizumabom



Obr. 2 • Regresia psoriázy po tretej dávke ixekizumabu v 6. týždni liečby (zlepšenie PASI o 98 %) (strie na bruchu sú výsledkom Cushingovho syndrómu)

Literatúra

1. Liu L: Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralised interleukin - 17A. *Journal of Inflammation Research*, 2016;9, 39-50.
2. Canavan TN, Elmets CA, Cantrell WL, Evans JM, Elewski BE: Anti-IL-17 Medications Used in the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Feb; 17(1):33-47.
3. Arenberger P, Šimunková M: Ixekizumab - nový biologický prípravok pro léčbu středně těžké až těžké psoriázy. *Čes-Slov Derm* 2017, 92 (2): 92-101.
4. 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 Phase III randomised studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Apr; 31(4): 679-685.
5. Georgakopoulos JR, Phung M, Ighani A, Yeung J: Efficacy and safety of switching to ixekizumab in secukinumab non-responders with plaque psoriasis: a multicenter retrospective study of interleukin (IL)-17A antagonist therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* (2018), doi: 10.1016/j.jaad.2018.01.003.
6. Ariza ME, Williams MV, Wong HK: Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin Immunol*. 2013;146(2):131-139.

*Tento článok bol podporený spoločnosťou Eli Lilly Slovakia, s. r. o.
PP-IX-SK-0030*