

Etanercept dlhodobý liečebný efekt u vybratých pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou - vlastné skúsenosti

Long-Lasting Curative Action of Etanercept in the Chosen Patients with Chronic Plaque Psoriasis – Own Experience

Péč, J., Péčová, T., Vorčáková, K., Bukovinská Z.

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.sk

Súhrn

Autori prezentujú 7 zaujímavých prípadov chronickej ložiskovej psoriázy úspešne dlhodobo liečených etanerceptom (PASI od 0 - 6). Ako krátke kazuistiky sú prezentované dva prípady psoriázy u adolescentov, v jednom prípade aj s rodinným príslušníkom (otcom pacientky), v jednom prípade pacient s autoimunitnými ochoreniami ako so psoriázou asociovanými ochoreniami, v jednom prípade pacient s reaktívnou erythrodermiou, náhle počas liečby efalizumabom vzniknutou, v jednom prípade pacientka, ktorá počas liečby etanerceptom otehotnela, a jeden prípad pacienta s latentnou TBC, ktorá sa diagnostikovala počas biologickej liečby psoriázy Quantiferonovým Gold testom.

Kľúčové slová: etanercept, dlhodobá liečba, chronická ložisková psoriáza, kazuistiky

Abstract

The authors present 7 interesting cases of chronic plaque psoriasis which have been successfully treated with etanercept (PASI from 0 - 6). Two cases of psoriasis are presented as short ones in adolescents; besides, in one case the patient is presented also with her family member (her father); in another case the patient suffered from autoimmune diseases as with the diseases associated with psoriasis; in another case it is a matter of the patient with reactive erythroderma which occurred suddenly during the treatment with efalizumab; in another case the patient became pregnant during the treatment with etanercept; and in one case the patient had latent TB which became positive during the biological treatment.

Key words: etanercept, long lasting treatment, chronic plaque psoriasis, case reports

Úvod

Etanercept je ľudský proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavčom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO). Etanercept je dimér chimérického proteínu pripraveného metódou genetického inžinierstva pripojením extracelulárneho ligandy-viažúceho fragmentu receptora-2 pre ľudský tumor nekrotizujúci faktor (TNFR2/p75) ku Fc fragmentu ľudského IgG1. Etanercept nevyvoláva aktiváciu komplementu tak, ako monoklonárne protilátky anti-TNF-alfa, t.j. má nižší potenciál k lýze špecifických granulómov (ako je napr. TBC granulóm). Plazmatické hladiny etanerceptu boli stanovené ELISA metódou, ktorá umožňuje detegovať ELISA reaktívne degradačné produkty rovnako ako aj materskú látku. Etanercept sa pomaly absorbuje z miesta podania subkutánnej injekcie, maximálnu koncentráciu dosahuje približne 48 hodín po podaní jednotlivej dávky. Absolútna biologická dostupnosť je 76 %-ná. Etanercept je indikovaný v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, chronickej ložiskovej psoriázy alebo chronickej

ložiskovej psoriázy detí a psoriatickej artritídy pred viac ako 15 rokmi, účinne redukuje príznaky, symptómy, aktivitu ochorenia, zdravotné postihnutie a zlepšil HR-QOL [1]. Nežiaduce účinky boli predvídateľné a zvládnuteľného charakteru [2, 3].

Prezentujeme 7 zaujímavých prípadov chronickej ložiskovej psoriázy liečených etanerceptom.

Pacient č. 1

Pacient v dobe zahájenia liečby chronickej ložiskovej psoriázy generalizovanej prakticky po celom tele (tiež s postihnutím nechtov) bol liečený cyklosporínom v dávke 2,5 mg/kg (Obr.1). Mal 12 rokov a PASI 60 a ťažkú rodinnú záťaž (psoriázu má tiež matka aj starší brat, v súčasnosti pôsobiaci v zahraničí, ktorý bol tiež liečený etanerceptom). Ako 10-ročný bol sledovaný na juvenilnú séronegatívnu artritídu, vo veku 19 rokov preklasifikovanú na psoriatickú artritídu. Pred zahájením systémovej liečby cyklosporínom pre vysoké ASLO 1000 kU/l (norma 116,0) bola vykonaná tonzilektómia, po ktorej sa hodnoty ASLO normalizovali

a tiež ustúpili artralgie. Liečba cyklosporínom trvala necelé 3 roky s PASI od 0 do 6. Pre začínajúci metabolický syndróm s retenciou dusíkatých látok, vzostupom hodnôt sérového kreatinínu a urey, hyperlipidémiou, miernym vzostupom hepatálnych enzýmov a vzostupom tlaku krvi bola liečba cyklosporínom ukončená. Vo veku 14 rokov bola pre obezitu (výška 160 cm, hmotnosť 70 kg) zahájená liečba etanerceptom v dávke 50 mg 1-krát týždenne s.c., ktorá až na niektoré prerušenia pre prekonanú vírusovú myokarditídu, obojstrannú septoplastiku a turbinoplastiku nosového septa s veľmi dobrým efektom trvá dodnes (PASI 0 – 4) (Obr. 2). Okrem uvedeného mal pacient realizovanú pravostrannú orchiektómiu pre torziu pravého semenníka a liečený je aj na asthma bronchiale.

Pacientka č. 2 a pacient č. 3

Vo veku 15 rokov bola pacientke pre generalizovanú chronickú ložiskovú psoriázu a psoriatickú artritídu zahájená liečba cyklosporínom v dennej dávke 3 mg/kg pri hmotnosti 60 kg a výške 166 cm. Prvé prejavy psoriázy boli v kapilíciu s následnou progresiou na celom tele a všetky predilekčné miesta výskytu psoriázy sa objavili vo veku 11 rokov (otec pacientky má ťažkú formu psoriázy a tiež je liečený etanerceptom). Nasledovala tonzilektómia a liečba Tomesou, UVB 311, balneoterapia v kúpeľoch Smrdáky a lokálna liečba lokálnymi prípravkami vrátane kortikosteroidov, vitamínu D3, keratolytikami a emolienami, všetko s minimálnym liečebným efektom. Liečbu cyklosporínom tolerovala rok, kedy pre zvracanie a gastrointestinálny diskomfort musela byť liečba cyklosporínom ukončená. Liečba etanerceptom bola zahájená vo veku 16 rokov s výborným liečebným účinkom a trvá dodnes (PASI 0). Okrem psoriázy má pacientka prejavy acne papulopustulosa až conglobata a je sledovaná tiež pľúcny lekárom pre počínajúce prejavy asthma bronchiale.

Ďalším pacientom je otec menovanej s hmotnosťou 106 kg a výškou 177 cm. Psoriázu má od 15-tich rokov veku. V 18-tich rokoch veku mu bola vykonaná tonzilektómia. Okrem kúpeľnej balneoterapie v kúpeľoch Smrdáky, fototerapie UVB 311 a lokálnej liečby rok užíval acitretín až do dávky 0,5 mg/kg hmotnosti, iba s miernym zlepšením kožného nálezu, vyššiu dávku acitretínu netoleroval. Nasledovala systémová liečba cyklosporínom 2,0 g/kg hmotnosti denne. Z dôvodu bolesti hlavy a výrazný vzostup tlaku krvi bola liečba cyklosporínom ukončená. Pre vysoké hodnoty homocysteínu bola liečba metotrexátom kontraindikovaná. Na liečbe etanerceptom je 5 rokov s veľmi dobrým liečebným efektom a PASI od 0 do 2.

Pacient č. 4

25-ročný pacient je liečený na psoriázu od 12 rokov veku, najprv iba ako ľahkej formy ochorenia s lokalizáciou prejavov psoriázy na lakťoch a kolenách, ojedinele aj v kapilíciu. Okrem psoriázy bola pacientovi operovaná cysta pravého humeru. Ako so psoriázou asociované ochorenia je liečený na autoimunitnú tyreoiditídu, vitiligo, celiakiu



Obr. 1 • Pacient pred zahájením liečby chronickej ložiskovej psoriázy cyklosporínom



Obr. 2 • Regresia prejavov chronickej ložiskovej psoriázy liečenej etanerceptom

(histologicky verifikovanú) a alergickú rhinitídu (mierna elevácia celkových IgE). Pre prekonanú boreliózu a infekciu *Mycoplasma pneumoniae* bol liečený ceftriaxonom v dávke 2,0 g i.v. denne 21 dní. Zmeny na nechtoch a prejavy artritídy boli následne klasifikované ako psoriatická artritída a psoriáza nechtoch, v dôsledku čoho bola zahájená liečba metotrexátom v týždennej dávke 7,5 mg v kombinácii s kyselinou listovou

a v kombinácii s metylprednisonom v dennej dávke 20 mg s následnou retrakciou kortikosteroidu. Biochemicky mal mierne elevované anti-ds DNA aj ANA celkovo, ktoré sa s odstupom času normalizovali. Pre progresiu psoriázy (PASI 11) napriek uvedenej liečbe metotrexátom bola pred 3 rokmi zahájená liečba etanerceptom najprv prvé 3 mesiace v dávke 2-krát 50 mg týždenne a potom 50 mg s.c. 1-krát týždenne kontinuálne. Liečbou etanerceptom došlo ku kompletnej regresii prejavov psoriázy kože, nechtov a tiež ku kompletnému ústupu prejavov psoriatickej artritídy, trvajúcej dodnes.

Pacient č. 5

46-ročný pacient od 26 rokov veku liečený na psoriázu zo začiatku iba lokálne aplikovanými externami vrátane vitamínu D3. Pre neúspech lokálnej liečby a progresiu ochorenia bola zahájená liečba cyklosporínom pri hmotnosti pacienta 83 kg a výške 182 cm v dennej dávke 2,5 mg/kg. V rodine mal otec ľahkú formu psoriázy. Profesionálne pracuje ako hasič a prichádza do styku s rôznymi splodinami ohňa a chemickými produktmi. Najprv bola zahájená biologická liečba efalizumabom pre progresiu psoriázy PASI 11,5, spočiatku s veľmi dobrým efektom. Po stiahnutí efalizumabu z farmaceutického trhu bola pacientovi zahájená liečba etanerceptom v dávke 50 mg 1-krát týždenne kontinuálne. Asi po roku liečby pri hasení požiaru továrne s chemikáliami náhle vznikla psoriatická erythrodermia s PASI 90. Nasledovala liečba solumedrolom v iniciálnej dávke 250 mg s rýchlou retrakciou dávky v kombinácii s metotrexátom 12,5 mg 1-krát týždenne a aplikáciou etanerceptu v dávke 2-krát 50 mg s.c. týždenne. Metotrexát aj metylprednisonol, tak ako regredoval klinický obraz psoriázy, boli postupne retrahované až do monoterapie etanerceptom v dávke 50 mg 1-krát týždenne kontinuálne, ktorá trvá už 10 rokov s PASI maximálne do 1,5 (Obr.3). Roky neúspešne liečená psoriáza nechtov bola preklasifikovaná ako onychomykóza s kultivačnou izoláciou *Trichophyton rubrum*.

Pacientka č. 6

Pacientka 20-ročná, hmotnosť 60 kg, výška 170 cm, vysokoškolačka, so psoriázou a psoriatickou artritídou. Psoriázu má od 16 rokov veku, s pozitívnou rodinnou anamnézou (psoriázu má matka a aj staršia sestra). Pre progresiu ochorenia a neúspech lokálnej liečby, fototerapie (UVB 311) bola zahájená liečba cyklosporínom v dennej dávke 2,5 až 3,0 mg/kg. Liečba bola zo začiatku úspešná, neskôr prejavy psoriázy (PASI 12) aj psoriatickej artritídy progredovali, napriek uvedenej dávke cyklosporínu, a ktorý bol po roku vysadený. Nasledovala liečba etanerceptom najprv v intenzifikovanej liečebnej schéme po 3 mesiacoch v štandardnej schéme 50 mg etanerceptu s.c. 1-krát týždenne kontinuálne s veľmi dobrým liečebným efektom (PASI 0). Počas uvedenej liečby pacientka neplánovane otehotnela, o čom informovala ošetrojúceho lekára až v treťom mesiaci gravidity, a kedy bola liečba etanerceptom ukončená.



Obr. 3 • Psoriatická erythrodermia 3 mesiace po intenzifikovanej liečbe etanerceptom v dávke 2-krát 50 mg týždenne

Pacientka porodila zdravé dievčatko. Po pôrode bola opakovane nastavená na etanercept. Liečba etanerceptom s veľmi dobrým efektom (PASI maximálne do 1,5) trvá od pôrodu dodnes, t.j. 3 roky.

Pacient č. 7

Pacient 68-ročný, hmotnosť 89 kg, výška 175 cm, liečený na psoriázu od 10-tich rokov, od 25 rokov aj na psoriatickú artritídu s pozitívnou rodinnou anamnézou. Psoriázu má aj dcéra, ktorá je liečená aj na vitiligo. Okrem lokálnej liečby, balneoterapie ako aj fototerapie UVB 311 bol pacient liečený systémovou liečbou najprv acitretínom až do dávky 0,5 mg/kg, ktorú netoleroval a preto bola táto liečba ukončená. Nasledovala 3-ročná liečba cyklosporínom v dávke 2,5 mg/kg hmotnosti. Pre ultrasonograficky verifikované cysty obličiek a hypertenziu bola liečba cyklosporínom ukončená. Pred 10 rokmi bol nastavený na liečbu etanerceptom s výborným liečebným efektom (PASI od 0 do 2). Liečba etanerceptom trvá dodnes už 10 rokov, avšak pre pozitívitu na Quantiferon Gold test bola dvakrát pauzovaná, 2-krát bol na chemoprophylaxii s INH. Vo všetkých uvedených komplikáciách bola liečba etanerceptom pauzovaná vždy 2 mesiace, pričom psoriáza rýchlo progredovala až do PASI 15. Následným opakovaným zahájením liečby etanerceptom došlo vždy ku výraznej regresii psoriázy až do PASI 0. So psoriázou asociovaných ochorení je pacient ešte liečený na autoimunitnú tyreoiditídu, diabetes mellitus II. typu, hyperlipidémiu, steatózu pečene a chronickú obličkovú chorobu štádium G2A2 KDI GO stabilizovanú s proteinúriou.

Diskusia

Etanercept sa využíva v liečbe reumatoidnej artritídy (1998), juvenilnej reumatoidnej artritídy (1999), artropatickej psoriázy (2002), ankylozujúcej spondylitídy (2002) a psoriázy (2004).

Dlhodobá účinnosť a bezpečnosť etanerceptu v jednotlivých indikáciách bola dokázaná počas 15 rokov vo viac ako 350 klinických štúdiách. Etanerceptom bolo počas 15 rokov liečených viac ako 1 milión pacientov po celom svete a bolo publikovaných viac ako 5700 publikácií [1].

Účinnosť etanerceptu v liečbe dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou bola dokázaná v multicentrických štúdiách. Pri liečbe psoriázy etanerceptom terapeutický účinok nastupuje rýchlo. Liečbou dochádza

ku inhibícii TNF-alfa (reverzibilná väzba) a k zníženiu proinflamačných cytokínov IL-1, IL-8, k zníženiu produkcie chemikínov CCL20 a CXCL10, sekundárnemu zníženiu INF-gama, ďalej ku zníženiu počtu dendritických antigén prezentujúcich buniek dermis (APC s fenotypom CD11c+), T-lymfocytov a neutrofilných leukocytov [4]. Nedochoádza ku fixácii komplementu a lýze buniek monocytomakrofágového systému a takisto nedochoádza k apoptóze aktivovaných T lymfocytov ani ku primárnemu zníženiu INF gama [5].

Podávanie etanerceptu podľa SPC:

Po 12 týždňoch liečby (podávané v dávke 1-krát 50 mg týždenne) sa dosiahlo u pacientov s psoriázou PASI 21: PASI 50 u 71,3 %, PASI 75 u 37,5 % a PASI 90 u 13,5 %.

Po 24 týždňoch sa dosiahlo PASI 50 u 83,3 %, PASI 75 u 71,1 % a PASI 90 u 42,2 % pacientov [6].

U pacientov so psoriázou liečených etanerceptom v týždennej dávke 2-krát 50 mg po dobu 12 týždňov sa dosiahlo v 12 týždni PASI 50 u 77 %, PASI 75 u 49 % a PASI 90 u 21 % a po nasledujúcom znížení dávky na 2-krát 25 mg týždenne dosiahlo v 24 týždni liečby etanerceptom PASI 75 54 % pacientov [7].

Etanercept v liečbe psoriázy sa podáva v dvoch terapeutických schémach:

I. 50 mg etanerceptu 1-krát týždenne s.c. kontinuálne

II. 50 mg etanerceptu sa podáva 2-krát týždenne s.c. po dobu 12 týždňov, potom nasleduje kontinuálna terapia etanerceptom v dávke 50 mg 1-krát týždenne s.c. Počas etanerceptu po s.c. podaní je 68 hodín.

Tabuľka č. 1 • Liečba psoriázy etanerceptom v aplikačnej schéme 1-krát 50 mg týždenne kontinuálne [6]

Liečba psoriázy po 12 týždňoch			Liečba psoriázy po 24 týždňoch			PASI po 2 rokoch
PASI (%)	DLQI (%)	Citácia	PASI (%)	DLQI (%)	Citácia	PASI (%)
PASI 50 – 71,3		1.	PASI 50 – 83,3		1.	PASI 50
PASI 75 – 37,5	o 54,5	1.	PASI 75 – 71,1	o 70,9	1.	PASI 75
PASI 90 – 13,5		1.	PASI 90 – 42,2		1.	PASI 90

Tabuľka č. 2 • Liečba psoriázy etanerceptom v aplikačnej schéme 2-krát 50 mg týždenne 3 mesiace, potom 50 mg s.c. 1-krát týždenne kontinuálne [7, 8]

Liečba psoriázy po 12 týždňoch			Liečba psoriázy po 24 týždňoch			PASI po 2 rokoch
PASI (%)	DLQI (%)	Citácia	PASI (%)	DLQI (%)	Citácia	PASI (%)
PASI 50 – 77		1., 2.	PASI 50		1., 2.	PASI 50
PASI 75 – 49	o 65 – 70	1., 2.	PASI 75 – 54	o 65 – 70	1., 2.	PASI 75
PASI 90 – 21		1., 2.	PASI 90		1., 2.	PASI 90

Kontraindikácie liečby etanerceptom

- neliečiť pacientov s vážnymi infekciami (aktívne infekcie vrátane chronických lokálnych infekcií), sepsa alebo riziko sepse
- nepodávať liek u demyelinizačných ochoreniach
- nepodávať u kardiálneho ochorenia - kardiálne zlyhanie
- v priebehu liečby môže dôjsť ku tvorbe antinukleárných protilátok a anti-ds DNA
- môže dôjsť ku tvorbe antikardiolipínových protilátok (*lupus like syndrom*)
- precitlivosť na liečivú látku alebo ktorúkoľvek pomocnú látku obsiahnutú v prípravku.

- tvorba antinukleárných protilátok, autoprotilátok anti-dsDNA a anti-kardiolipínových protilátok avšak bez vzniku *lupus like syndromu*
- ojedinelý výskyt respiračných infekcií, na úrovni placebo
- výskyt prípadov tuberkulózy
- lymfómov avšak bez signifikantne zvýšeného výskytu
- aplastickej anémie a autoimunitnej trombocytopenie
- nesignifikantný výskyt procesu demyelinizácie
- možnosť zhoršenia srdečného zlyhania
- nekombinovať s anakinrou a abataceptom
- odporúča sa nepodávať tehotným a kojacim ženám avšak teratogenita etanerceptu nebola dokázaná.

Bezpečnosť a znášanlivosť lieku

Bezpečnosť a znášanlivosť lieku je veľmi dobrá. Laboratórne odchýlky sa počas liečby etanerceptom nezistili. Boli popísané:

- reakcie v mieste podania lieku (erytém, opuch, urtika)
- protilátky proti etanerceptu, ktoré však nemajú neutralizačné účinky a nemajú vplyv na terapeutický účinok lieku

Záver

U pacientov, ktorí odpovedajú na liečbu etanerceptom, klinické štúdie ako aj registre poukazujú na fakt, že liečba etanerceptom môže byť prerušená a opätovne inicializovaná s podobnou klinickou odpoveďou pacientov ako počas iniciálnej liečby. Prezentovaných 7 kazuistík zdôrazňuje, že etanercept je stále vysoko účinné biologikum patriace do

skupiny molekúl anti-TNF-alfa. Účinnosť liečby pretrváva dlhoročne a v niektorých prípadoch u našich pacientov liečba trvá viac ako 10 rokov. Liečba etanerceptom je bezpečná aj v prípade neplánovanej gravidity, tiež u mladistvých pacientov so psoriázou, ale aj u pacientov s ďalšími so psoriázou asociovanými autoimunitnými chorobami.

Literatúra

1. Scott LJ. Etanercept: A Review of Its Use in Autoimmune Inflammatory Diseases. *Drugs* 2014; 74:1379-1410.
2. Kivelevitch D, Mansouri B, Menter A. Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. www.dovepress.com, 17 April 2014 Volume 2014:8 Pages 169-182.
3. SPC etanerceptu
4. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, a spol. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaque. *J Immunol* 2005;175: 2721-2729.
5. Furst DE, Wallis R, Broder M, et al. Tumor necrosis factor antagonists: Different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing granulomatous infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 159-167.
6. Van de Kerkhof P, Lahfa M, Paolozzi L. et al. Etanercept 50 mg once weekly is effective and well tolerated in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *WCD, Buenos Aires* 2007; 9477.
7. Papp KA, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Brit J Dermatol* 2005; 152: 1304 -1312.
8. Krueger GG, Langley RG, Finlay AV, et al. Patient-reported outcomes of psoriasis improvement with etanercept therapy: results of randomised phase III trial. *Brit J Dermatol* 2005; 152: 1192-1199.