

# Liečba psoriázy v dospelosti originálnymi molekulami biologík v podmienkach Slovenska

## Treatment of Psoriasis in the Adult Age by the Original Molecules of Biologics in the Conditions of Slovakia

Péč, J.

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

korešpondencia: jpec@jfm.uniba.sk

### Súhrn

Autor stručne uvádza všetky biologiká v liečbe psoriázy dospelých pacientov dostupné a registrované na Slovensku. U každej molekuly uvádza mechanizmus účinku a schému dávkovania lieku pacientovi.

**Kľúčové slová:** efalizumab, etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab, ixekinumab, guselkumab, certolizumab pegol

### Abstract

The author briefly presents all biologics in the treatment of psoriasis in adult patients which are available and registered in Slovakia. In each molecule, he shows the mechanism of effect and scheme of the drug dosage to a patient.

**Keywords:** efalizumab, etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab, secukinumab, ixekinumab, guselkumab, certolizumab pegol

### Úvod

Biologiká, čiže modifikátory biologickej odpovede sú vysokomolekulárne bielkoviny alebo polypeptidy, ktoré sa vyrábajú metodikami génového inžinierstva a špecificky zasahujú do priebehu patofyziologických reakcií v organizme. Sú to teda biotechnologicky vyrábané a systémovo podávané lieky cielene modifikujúce biologickú odpoveď na molekulárnej úrovni. Biologická liečba predstavuje nové možnosti liečby v medicíne. Naším cieľom musí byť racionálne využitie tohto obrovského liečebného potenciálu. Mimoriadne dôležité bude poznať efektivitu, bezpečnosť, ale aj riziká, tak ako aj farmako-ekonomickú, spoločenskú a sociálnu hodnotu nového vysokoúčinného manažmentu, v našom prípade psoriázy s využitím biologickej liečby. Autor prezentuje všetky biologiká v súčasnosti registrované v dermatológii tak, ako boli postupne zavádzané do liečby psoriázy.

### Efalizumab

Efalizumab bol rekombinovanou humanizovanou monoklonálnou protilátkou proti povrchovému proteínu CD11a, ktorý je alfa podjednotkou leukocytového funkčného antigénu LFA-1. LFE-1 je beta 2 intergrín exprimovaný na povrchu T-lymfocytov, ktorý utvára imunologickú synapsu s intercelulárnou adhéznou molekulou ICAM-1. Pretože sa ICAM-1 nachádza na povrchu zápalovo aktivovaných keratinocytov, endotelových buniek a buniek prezentujúcich

antigén, efalizumab účinne blokuje ich „telesný“ kontakt s T-lymfocytmi. Výsledkom tejto blokady je zníženie aktivácie T-lymfocytov v lymfatických uzlinách, ich migrácie z cievného lúmen a následnej reaktivácie v psoriatickom ložisku [1].

Efalizumab sa aplikoval subkutánne v dávke 1 mg/kg hmotnosti 1-krát týždenne. Efalizumab sa v roku 2005 stal prvým biologikom na liečbu psoriázy v Európe. Po objavení sa troch prípadov progresívnej multifokálnej leukoencefalitidy bol prípravok na základe direktívy EMEA neočakávane stiahnutý z európskeho trhu vo februári 2009.

### Etanercept

Etanercept je ľudský fúzny proteín zložený z receptora p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu, vyrábaný technológiou rekombinantnej DNA v cicavcom translačnom systéme ovárií čínskeho škrečka (CHO). Etanercept je dimér chimérického proteínu pripraveného metódou genetického inžinierstva pripojením extracelulárneho ligandy viažuceho fragmentu receptora 2 pre ľudský tumor nekrotizujúci faktor (TNFR2/p75) ku Fc fragmentu ľudského IgG1. Etanercept nevyvoláva aktiváciu komplementu tak, ako monoklonálne protilátky anti-TNF-alfa, t.j. má nižší potenciál k lýze špecifických granulómov (ako je napr. TBC granulóm). 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. Nedochádza ku fixácii komplementu a lýze buniek monocytomakrofágového systému, a takisto nedochádza k apoptóze aktivovaných T-lymfocytov ani ku primárnemu zníženiu INF gama [2].

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 %. Etanercept bol pred viac ako 15 rokmi indikovaný v liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, chronickej ložiskovej psoriázy alebo chronickej ložiskovej psoriázy detí a psoriatickej artritídy, účinne redukuje príznaky, symptómy, aktivitu ochorenia, zdravotné postihnutie a zlepšil HR-QOL [2]. Nežiaduce účinky boli predvídateľné a zvládnuteľné.

Etanercept sa v liečbe psoriázy podáva v dvoch terapeutických schémach: 50 mg 1-krát týždenne s.c. kontinuálne alebo 50 mg 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.

### Infliximab

Infliximab je chimerická monoklonálna protilátka myšia/ľudská triedy IgG1 proti TNF-alfa. Viaže sa na solubilný, ako aj membránovo viazaný TNF-alfa, a tak neutralizuje ich zápalový účinok. Väzbou transmembránového TNF-alfa nastáva fixácia komplementu s následnou protizápalovo sprostredkovanou cytolýzou. Infliximab je registrovaný na liečbu reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, Crohnovej choroby a stredne ťažkej a ťažkej formy ložiskovej psoriázy. Počas rozpadu infliximabu je 8–9 dní, dávkovanie je závislé od hmotnosti pacienta, aplikuje sa intravenózne, jednotlivá dávka je 5 mg/kg hmotnosti i.v. v pomalej infúzii. Prvé tri dávky sa podávajú v týždňoch 0, 2 a 6 (indukčná fáza) odo dňa prvého podania a ďalej liečba pokračuje vždy v 8-týždňových intervaloch kontinuálne. Tvorba neutralizačných protilátok môže spôsobiť zníženie účinku liečby a preto sa odporúča tieto protilátky v sére pacienta monitorovať a kombinovať liečbu s metotrexátom [3].

### Adalimumab

Adalimumab je v EÚ registrovaný k liečbe reumatoidnej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, Crohnovej choroby a stredne ťažkej a ťažkej formy ložiskovej psoriázy. Okrem týchto diagnóz sa adalimumab s úspechom ako tzv. „off label“ indikácia použil na liečbu refraktérnych foriem hidradenitis suppurativa, sarcoidosis, pyoderma gangrenosum, erythema nodosum, ako aj ďalších diagnóz, v dôsledku čoho je možné perspektívne očakávať indikačné rozšírenie adalimumabu.

Adalimumab je prvá humánna monoklonálna protilátka triedy IgG1 proti TNF-alfa (p55 a p75). Viaže sa na solubilný TNF-alfa a interakciou s receptormi TNFR1 a TNFR2 sa adalimumab efektívne viaže aj na membrány viazaný TNF-alfa. Vďaka väzbe na membránový TNF-alfa môže viesť ku komplementom indukovanej cytolýze. Adalimumab moduluje biologické pochody, do ktorých je zainteresovaný TNF-alfa, mení hladiny adhézných molekúl zodpovedných na migráciu leukocytov (endotelové bunky leukocyty adhézna molekula-1, vaskulárne bunky adhézna molekula-1 a intercelulárna adhézna molekula-1). Vďaka uvedeným biologickým účinkom adalimumabu dochádza ku rapidnému poklesu sérových hladín C-reaktívneho proteínu, ako aj sedimentácie erytrocytov a interleukínu 6 (IL-6). Až 50 %-ným poklesom sérových hladín metaloproteináz (MMP-1 a MMP-3) zabráňuje deštrukcii kĺbov [4].

V liečbe u dospelých pacientov so psoriázou sa adalimumab aplikuje v útočnej dávke 80 mg s.c., následne po týždni 40 mg s.c. a potom 40 mg s.c. 1-krát každé 2 týždne. Známa je tiež intenzifikovaná liečba, kedy adalimumab môžeme podávať 40 mg s.c. 1-krát týždenne po dobu 6 mesiacov. U pacientov s hidradenitis suppurativa sa adalimumab podáva v útočnej dávke 160 mg, následne o 14 dní 80 mg a potom každé 2 týždne 80 mg adalimumabu s.c.

### Ustekinumab

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 proinflamačné cytokíny typ 1 vrátane interferónu (IFN) gama a tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) -alfa. Interleukín 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-17A 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. Genetické štúdie u obyvateľov Európy bielej rasy identifikovali gény IL-12B a IL-23R (IL-12B kóduje podjednotku IL-12p40 spoločnú pre IL-12 aj IL-23). Na základe uvedených poznatkov patogenézy psoriázy mimoriadne efektívnou molekulou je ustekinumab [5].

Ustekinumab sa podáva pacientom so stredne ťažkou a ťažkou formou chronickej ložiskovej psoriázy v dávke 40 mg (ak je hmotnosť pacienta menej ako 90 kg) a 90 mg (v prípade hmotnosti nad 90 kg). Po prvej dávke nasleduje druhé podanie ustekinumabu po mesiaci (4 týždne) a ďalšia aplikácia je vždy po 12-tich týždňoch kontinuálne, dlhodobo.

## Ixekizumab

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá špecificky a s vysokou afinitou (disociačná konštanta  $K_d$  menej 3 pM) neutralizuje IL-17A (homodimér IL-17A/A ako aj heterodimér 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. Schválenou indikáciou ixekizumabu je liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ixekizumab sa po úvodnej dávke 2 injekcií (160 mg) aplikuje vždy už iba v jednej injekcii (80 mg) subkutánne v týždňoch 0-2-4-6-8-10-12 a následne v udržiavacej liečbe každé 4 týždne kontinuálne. Ixekizumab má veľmi rýchly nástup účinku a veľmi vysokú šancu na dosiahnutie terapeuticko-odpovede, avšak v prípade, že sa nedostaví očakávaný liečebný efekt, je potrebné po 16 – 20 týždňoch liečbu ixekizumabom prehodnotiť.

Ixekizumab je rekombinantná protilátka, ktorá vzniká prenesením myšacieho CDR (*complementarity determining region*), ktorý bol vyselektovaný pre svoju vysokú špecifitu proti humánnemu interleukínu IL-17A, na variabilný fragment plne humánnej protilátky typu IgG4 a následnou génovou inžinierskou optimalizáciou tejto novo vzniknutej molekuly. Výsledná tzv. humanizovaná protilátka ixekizumab obsahuje 24 aminokyselín myšacieho pôvodu, zatiaľ čo 98,2 % všetkých aminokyselinových sekvencií je humánného pôvodu. Každá biologická látka – exogénneho, chimerického, humanizovaného alebo aj plne humánného pôvodu – môže vyvolať v organizme tvorbu protilátok. Tieto protilátky môžu mať neutralizujúci efekt, môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií, napríklad alergických, alebo môžu byť celkom asymptomatické [6]. V prípade ixekizumabu bol pomocou vysoko senzitivity detekčnej metódy ACE (*affinity capture elution test*) v štúdiách zistený výskyt autoprottilátok proti ixekizumabu u 9 – 17 % pacientov [6]. Avšak iba u 1 – 2 % pacientov mali tieto autoprottilátky neutralizačný efekt, čím znížili maximálnu dosiahnutú účinnosť ixekizumabu v indukčnej liečbe u týchto pacientov zhruba na polovicu. Výskyt autoprottilátok nemal efekt na znášanlivosť ixekizumabu a nijako nezvýšil počet nežiaducich reakcií, a to ani lokálnych reakcií v mieste vpichu injekcie [6].

## Sekukinumab

Sekukinumab je rekombinantnými technológiami vyrobená plne ľudská monoklonálna protilátka, ktorá je schopná selektívne viazať a neutralizovať IL-17A. Interleukín 17A je dôležitý prozápalový cytokín, ktorý sa podieľa na bežných zápalových a imunitných procesoch, vrátane patogenézy psoriázy. Psoriatické ložiská obsahujú zvýšené hladiny IL-17A, rovnako ako aj zvýšený počet receptorov pre IL-17, ktoré exprimujú viaceré typy buniek, vrátane keratinocytov. Interakcia IL-17A a receptoru IL-17 vedie k uvoľňovaniu množstva prozápalových cytokínov a chemokínov zodpovedných za poškodenie

tkaniva. Sekukinumab ako selektívny IL-17A antagonista je schopný zabrániť interakcii IL-17A a jeho receptoru, čím dochádza k zníženiu uvoľňovania prozápalových cytokínov, chemokínov a mediátorov poškodenia tkanív. Sekukinumab sa pri liečbe dostáva vo významných koncentráciách do kože, čím dochádza k redukcii zápalových markerov v koži. Klinicky sa to prejaví zmiernením erytému, infiltrácie a deskvamácie psoriatických lézií. Sekukinumab je veľká molekula patriaca do triedy protilátok IgG1κ produkovaných v bunkách ovária čínskeho škrečka. Sekukinumab sa skladá z ľahkého reťazca tvoreného 215 aminokyselinami a z ťažkého reťazca, ktorý pozostáva zo 457 aminokyselín [7]. Reťazce sú navzájom pospájané disulfidovými väzbami. Po dokončení posttranslačných úprav reťazcov je relatívna molekulová hmotnosť sekukinumabu 147.688 daltonov. Sekukinumab sa pomaly absorbuje z miesta subkutánneho podania, maximálnu koncentráciu dosahuje približne po 6-tich dňoch po podaní. Stabilná koncentrácia sekukinumabu v sére je dosiahnutá za 20 – 24 týždňov terapie, pri dodržaní odporúčaného terapeutického režimu. Biologická dostupnosť biologika je 55 – 77 % a závisí na dávke sekukinumabu (150 mg/300 mg). Sekukinumab je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Jeho účinnosť bola preukázaná aj v liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy. Sekukinumab je v krajinách Európskej únie schválený ako prvá línia systémovej liečby stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy [7].

Odporúčaná dávka je 300 mg podaných subkutánnou injekciou. Každá dávka 300 mg sa podá ako dve injekcie po 150 mg. Po prvej dávke pacient dostane ďalšie injekcie raz za týždeň v 1., 2. a 3. týždni. Počnúc 4. týždňom dostane injekcie raz za mesiac. Zakaždým dostane dávku 300 mg podanú ako dve injekcie po 150 mg. Ukončenie liečby sa má zvažovať u pacientov, u ktorých sa odpoveď neprejavila do 16 týždňov liečby. U starších pacientov nad 65 rokov života nie je potrebná úprava dávky, u detí do 18 rokov zatiaľ bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené, rovnako nie sú k dispozícii dostatočné informácie o použití sekukinumabu u gravidných žien a nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do materského mlieka.

## Guselkumab

Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1λ proti podjednotke p19 interleukínu 23. V modeloch „in vitro“ sa preukázalo, že guselkumab inhibuje biologickú aktivitu IL-23 blokovaním jeho interakcie s receptorom IL-23 na povrchu bunky, čím narúša signalizáciu, aktiváciu a cytokínové kaskády sprostredkované IL-23. Guselkumab vykazuje pri ložiskovej psoriáze klinické účinky blokádou cytokínovej cesty IL-23/IL-17, ktorá je v patogenéze psoriázy kľúčová. Je schválený na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy dospelým, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu [8].

Na rozdiel od predchádzajúcich inhibítorov, ktoré sú zamerané na IL-23 aj IL-12, je bezpečnosť guselkumabu zvýšená zachovaním osi IL-12/Th1. IL-12 je potrebný

pre zodpovedajúcu odpoveď Th1 buniek a obranu proti intracelulárnym patogénom vďaka svojej úlohe pri produkcii interferónu gama (INF- $\gamma$ ) T bunkami a prirodzenými zabíjačmi (NK) [8]. Guselkumab sa podáva 100 mg s.c. v nultom a vo 4. týždni, potom nasleduje podávanie 100 mg s.c. každých 8 týždňov.

### Certolizumab pegol

Certolizumab pegol je Fab' fragment rekombinantnej, humanizovanej protilátky proti tumor nekrotizujúcemu faktoru alfa (TNF $\alpha$ ) získaného z *Escherichia coli* a konjugovaný s polyetylén glykolom (PEG) [9].

Dávkovanie, ložisková psoriáza:

- **Nárazová dávka**  
Odporúčaná začiatková dávka Cimzie pre dospelých pacientov je 400 mg (podávaná vo forme dvoch 200 mg subkutánných injekcií) v 0., 2. a 4. týždni. Ak je to vhodné, s podávaním metotrexátu sa má pri reumatoidnej artritíde a psoriatickej artritíde pokračovať počas liečby Cimziou.
- **Udržiavacia dávka**  
Po počiatkovej dávke udržiavacia dávka Cimzie u dospelých pacientov s ložiskovou psoriázou je 200 mg každé 2 týždne. Dávka 400 mg každé 2 týždne

sa môže zväziť u pacientov s nedostatočnou odpoveďou. Pre indikácie uvedené vyššie dostupné údaje ukazujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12 týždňov liečby. Pokračovanie v liečbe sa má starostlivo prehodnotiť u pacientov, u ktorých sa nepreukázal žiadny prospech z liečby počas prvých 12 týždňov liečby [9].

### Záver

V liečbe psoriázy voľbu biologika ovplyvňuje viacero faktorov, predovšetkým so psoriázou asociovaných ochorení, tzv. komorbidít. Vo všetkých prípadoch liečby psoriázy biologikami sú to predovšetkým aktívna tuberkulóza, vážne chronické infekcie, malignity v štádiu floridnom, ale aj závažné ochorenia srdca a podobne. V niektorých, obvyčajne zvlášť ťažkých prípadoch psoriázy, sú komorbidity takým závažným faktorom, že biologická liečba je výrazne limitovaná, až nemožná. V takých prípadoch nám ostáva k dispozícii iba lokálna liečba psoriázy. Pomerne široká paleta biologík nám na druhej strane umožňuje voľbu najvhodnejšej molekuly. Z uvedených dôvodov je veľmi dôležité monitorovať biologickú liečbu psoriázy a pristupovať k tejto liečbe maximálne zodpovedne.

### Literatúra

1. Cather JP, Menter A. Efalizumab: continuous therapy for chronic psoriasis. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:393-403.
2. 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.
3. Menter A, Griffiths ChEM. Psoriasis 2. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370:272-284.
4. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB. Adalimumab for moderate to severe psoriasis. A randomised, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:106-115.
5. Griffiths C, Strober B, van de Kerkhof PC, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-128.
6. Rob F, Hercogová J: Ixekizumab (TALTZ) nový lék pro léčbu psoriázy. *Čes Dermatovenerol* 2017;7(1):35-42.
7. Garnock-Jones KP: Secukinumab: A review in moderate to severe plaque psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:323-330.
8. Nakamura M, Jeon C, Sekhon S, Afifi L, Yan D, Lee K, Bhutani T: Guselkumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7 (3): 281-292.
9. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers Ch, et al. Pregnancy outcomes after exposure to cetolizumab Pegol. *Arthritis Rheumatology* 2018;70(9):1399-1407.