

# Kazuistika

## The Case Report

Lahová, N.

Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou Nové Zámky

korešpondencia: natalia.lahova@nspnz.sk

### Súhrn

Psoriáza je chronické autoimunitné ochorenie založené na genetickej predispozícii a pôsobení provokačných faktorov. Na celom svete trpí psoriázou 2 – 3 % populácie, čo znamená, že približne každý 50. človek má niektorú z foriem psoriázy [1]. Biologická liečba predstavuje absolútny vrchol súčasných liečebných možností tohto ochorenia. Kazuistika popisuje úspešnú liečbu biologicky naivného pacienta s ťažkou formou ložiskovej psoriázy a pridruženými komorbiditami. Konvenčná systémová liečba bola pre hepatopatiu etyltoxického pôvodu a hyperlipidémiu kontraindikovaná. Preto bola zahájená biologická liečba guselkumabom s rýchlym nástupom účinku, dobrým efektom, okrem toho aj s priaznivým bezpečnostným profilom.

**Kľúčové slová:** psoriáza, IL-23 inhibítor, guselkumab

### Abstract

Psoriasis is a chronic autoimmune disease based on genetic predisposition and the influence of provocative factors. Worldwide, 2-3% of the population suffers from psoriasis, which means that approximately, one in 50 people has some form of psoriasis. Biological therapy represents the absolute peak of current treatment options for this disease. The case report describes the successful treatment of a biologic naive patient with severe plaque psoriasis and associated comorbidities. Conventional systemic treatment was contraindicated for hepatopathy of ethyl toxic origin and hyperlipidemia. There was indicated biologic therapy with guselkumab with rapid onset of action, good effect and favourable safety profile.

**Key words:** psoriasis, biologic therapy, IL-23 inhibitor, guselkumab

### Úvod

Patogenéza psoriázy je zložitá a ešte nie úplne objasnená. Napriek tomu znalosti o tomto ochorení v posledných rokoch významne pokročili, o čom svedčí objav osi IL-23/IL-17, ktorá sa všeobecne považuje za najkritickejšiu patogénnu cestu rozvoja psoriázy [2, 3]. Hlavným zdrojom IL-23 sú aktivované dendritické bunky. Naivné T bunky sa po stimulácii IL-23 diferencujú na podskupinu patogénnych Th17 lymfocytov, ktoré produkujú populáciu prozápalových cytokínov, vrátane IL-17, ktorý je pre rozvoj psoriázy kľúčový. Zvýšené hladiny IL-17 prispievajú k zápalovej kaskáde a vedú k infiltrácii zápalových buniek do kožných lézií a hyperproliferácii keratinocytov [4, 5].

Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka triedy IgG1 $\lambda$ . S vysokou afinitou a špecificitou sa viaže na podjednotku p19 IL-23 a tým zabraňuje interakcii cytokínu s jeho receptorom na povrchu bunky. Týmto spôsobom dochádza k inhibícii signalizácie IL-23 a následného uvoľňovania ďalších prozápalových cytokínov [6]. Na rozdiel od ustekinumabu, ktorý sa viaže na podjednotku p40 spoločnú pre IL-12/IL-23, inhibícia samotnej podjednotky p19 IL-23 bráni aktivite patogénnych Th17 lymfocytov, zatiaľ čo ponecháva ostatné zložky imunitného systému nevyhnutné pre obranyschopnosť organizmu (Th1 lymfocyty, nepatogénne Th17 lymfocyty) intaktné [7, 8].

Guselkumab je prvým liekom vo svojej triede, ktorý bol schválený Americkým úradom pre kontrolu potravín a liečiv (FDA), ako aj Európskou liekovou agentúrou (EMA) na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú vhodnými kandidátmi na systémovú liečbu [9, 10, 11]. Niekoľko klinických štúdií (VOYAGE 1, VOYAGE 2, NAVIGATE a ECLIPSE) preukázalo vysokú účinnosť a bezpečnostný profil guselkumabu [12].

### Popis/anamnéza pacienta a vývoj ochorenia/liečba (môže byť po rokoch)

45-ročný pacient so závažnou formou psoriázy s PASI 34,5, ktorý má psoriázu od svojich 24 rokov, spočiatku s miernym priebehom, postupne však dochádzalo k neustálemu zhoršovaniu prejavov. Na našu kliniku bol odoslaný spádovým dermatológom v júli 2019 pre akútnu exacerbáciu ochorenia s nutnosťou hospitalizácie. Rodinná anamnéza bola pozitívna, starý otec z matkinej strany má psoriázu. Pacient trpí obezitou III. stupňa (hmotnosť 115 kg, výška 168 cm, BMI 40,75). Je sledovaný psychiatrom pre organický psychosyndróm s afektívnymi a behaviorálnymi poruchami a mentálnou subnormou. Z dôvodu abúzu

alkoholu a cirhózy pečene pravdepodobne etyltoxického pôvodu užíva hepatoprotektívnu liečbu. Alergie neudáva, nefajčí, v čase hospitalizácie už 3 týždne alkohol nepil. V rámci vstupného vyšetrenia bola v laboratórnych hodnotách zistená leukocytóza, hyperlipidémia a zvýšené hodnoty pečeneých enzýmov.

Pri vstupnom vyšetrení mal pacient rozsiahle infiltrované erytematoskvamózne mapovité ložiská s výrazným ošupovaním takmer na celom tele, najvýraznejšie však v kapilíciu, na končatinách, bruchu a na chrbte v lumbálnej oblasti. Okrem postihnutia kože boli výrazne postihnuté aj nechty (Obr. 1). Bolesť kĺbov neudával.



**Obr. 1** • 0. týždeň liečby

V predchádzajúcej liečbe boli používané len lokálne externá, ktoré zahrňovali stredne silné až silné kortikoidné prípravky, keratolytiká a emolienciá. Počas hospitalizácie a aj po nej sme na zvládnutie ťažkého stavu podávali celkové kortikoidy s postupným znižovaním dennej dávky. Kvôli výrazným odchýlkam v laboratórnom obraze (hepatopatia a hyperlipidémia) bola konvenčná systémová liečba kontraindikovaná. Na UVB fototerapiu kvôli vzdialenosti bydliska nevedel dochádzať. Pacient si doplnil potrebné vyšetrenia pred zahájením biologickej liečby. Fokusy neboli zistené. Pľúcne vyšetrenie vylúčilo tuberkulózu. Sérologické vyšetrenia na vylúčenie infekčných ochorení ako syfilis, hepatitída B/C, HIV boli negatívne.

Vzhľadom na rozsah ochorenia, pridružené komorbidity a možnú *non-compliance* (problém s pravidelným podávaním liečby v domácom prostredí) bola u pacienta zahájená liečba guselkumabom. V septembri 2019 bola podaná prvá dávka a druhá dávka bola aplikovaná o 4 týždne neskôr. Následne sa pokračovalo v štandardnom dávkovacom režime raz za 8 týždňov. Už po 4. týždňoch liečby došlo k takmer úplnej regresii pôvodných prejavov. Na tele ostali len minimálne ložiská a pozápalové pigmentácie (Obr. 2). Pri nasledujúcej kontrole v 12. týždni liečby dosiahol PASI 100 - kompletne vyčistenie kože (Obr. 3). V súčasnosti máme za sebou jeden rok liečby, pacient liečbu dobre toleruje, stále je bez prejavov psoriázy, hodnota PASI je stále 0. Pacient je spokojný, jeho psychický stav sa zlepšil, naďalej sa mu sa darí abstinovať.



**Obr. 2** • 4. týždeň liečby



Obr. 3 • 12. týždeň liečby

### Diskusia

Guselkumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1 $\lambda$ , ktorá sa viaže na p19 podjednotku humánneho cytokínu interleukínu 23 (IL-23) [13]. Výsledky účinnosti a bezpečnosti liečby hodnotené v klinických skúšaniach (VOYAGE 1, VOYAGE 2, ECLIPSE, NAVIGATE) nám potvrdzuje aj bežná klinická prax [14]. V našom prípade bola u pacienta vzhľadom na jeho komorbidity štandardná systémová liečba kontraindikovaná. Rozsah kožného nálezu, účinnosť, bezpečnostný profil a pohodlná frekvencia podávania lieku boli faktory, ktoré nás ovplyvnili vo výbere IL-23 inhibítora. Guselkumab sa po úvodnej indukčnej fáze liečby (100 mg subkutánne v 0. a 4. týždni liečby) podáva subkutánne raz za 8 týždňov. Predstavuje efektívnu liečbu s priaznivým bezpečnostným profilom, ktorú možno

použiť v prvej línii u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou. V prezentovanom prípade viedlo podanie biologickej liečby k zlepšeniu kožného nálezu aj celkovej kvality života.

### Záver

Guselkumab je indikovaný u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou psoriázou, ktorí nereagujú na konvenčnú systémovú liečbu, prípadne ju netolerujú alebo je táto liečba pre nich kontraindikovaná. Výhodou IL-23 inhibítorov oproti štandardne používanej terapii je bezpečnosť, účinnosť, znášanlivosť a vďaka 8-týždňovej frekvencii podávania aj dobrá *compliance* pacientov.

### Literatúra

1. Dogra S, Mahajan R. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatol Online J.* 2016;7:471–80. DOI: 10.4103/2229-5178.193906.
2. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immunotherapies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(3):645–653. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.07.004>.
3. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *J Immunol.* 2018;201(6):1605-1613. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1800013>.
4. DiCesare A, DiMeglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(6):1339-1350. <https://doi.org/10.1038/jid.2009.59>.
5. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockade as treatment. *The Adv Chronic Dis.* 2018;9(5):111-119. <https://doi.org/10.1177/2040622318759282>.
6. European Medicines Agency. Tremfya 100 mg: product information and public assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>. Published 2017. Accessed 1 March 2019.
7. Verstockt B, Deleenheer B, Van Assche G, Vermeire S, Ferrante M. A safety assessment of biological therapies targeting the IL-23/IL-17 axis in inflammatory bowel diseases. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(7):809-821. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1338273>.
8. Kulig P, Musiol S, Freiberger SN, et al. IL-12 protects from psoriasis form skin inflammation. *Nat Commun.* 2016;7(1):13466. <https://doi.org/10.1038/ncomms13466>.

9. Markham A. Guselkumab: first global approval. *Drugs*. 2017;77(13):1487–1492. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0800-7>.
10. Ault A. Guselkumab (Tremfya) gets CHMP backing for plaque psoriasis. <https://www.medscape.com/viewarticle/885745>. Published 2017. Accessed 26 February 2019.
11. European Medicines Agency. Tremfya 100 mg: product information and public assessment report. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tremfya>. Published 2017. Accessed 1 March 2019.
12. Ohtsuki M, Kubo H, Morishima H, Goto R, Zheng R, Nakagawa H. Guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, for the treatment of moderate to severe plaque-type psoriasis in Japanese patients: efficacy and safety results from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2018;45(9):1053–1062. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14504>.
13. European Medicines Agency. Tremfya 100 mg: Product information and public assessment report. Accessed 1 March 2019, Available from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_sk.pdf).
14. Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. *Drugs in Context* 2019; 8: 212594. DOI: 10.7573/dic.212594 3 of 11 ISSN: 1740-4398.

*Tento článok vznikol s podporou spoločnosti Johnson & Johnson, s. r. o., divízia Janssen.*

*EM-42951*