

Brodalumab - nová príležitosť pre pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou

Brodalumab - a New Chance for the Patients with Chronic Plaque Psoriasis

Péčová, T.

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Brodalumab patrí medzi novoschválené inhibítory IL17 na Slovensku, avšak už s dlhodobými výsledkami z okolitých krajín. Ako rekombinantná plne humánna monoklonálna protilátka selektívne sa viažuca na podjednotku A receptora pre IL-17 (IL-17R) predstavuje účinnú terapeutickú variantu pre pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou psoriázou. Autorka predstavuje v článku liek, jeho mechanizmus účinku ako aj kazuistiku pacientky liečenej brodalumabom po predchádzajúcej biologickej liečbe.

Kľúčové slová: interleukín 17, brodalumab, psoriáza

Abstract

Brodalumab is one of the newest biologics available in Slovakia, but with long-term data available from other European countries. As a recombinant, fully human monoclonal antibody selectively binding interleukin 17 receptor A (IL17R) is an effective therapeutic option for patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. The author presents the drug, its mode of action as well as case report of patient treated with brodalumab after previous biologic treatment.

Key words: interleukin 17, brodalumab, psoriasis

Úvod

Brodalumab je rekombinantná, plne humánna monoklonálna protilátka (IgG2), ktorá sa vysokoafinitne viaže na podjednotku A receptora pre IL-17 (IL-17R) [1]. Jeho mechanizmus účinku sa líši od ostatných inhibítorov interleukínu 17 a umožňuje dosiahnuť rýchlu terapeutickú odpoveď [1].

IL-17 je cytokínová rodina so šiestimi členmi (IL-17A až F). IL-17A môže existovať ako homodimér, zložený z dvoch reťazcov IL-17A alebo ako heterodimér s IL-17F. Cytokíny IL-17 aktivujú zápalovú odpoveď v rozličných tkanivách a bunkách - zohrávajú úlohu v etiopatogenéze psoriázy ako aj v mnohých ďalších imunologicky mediovaných ochoreniach [2]. Interleukín 17-C sa odlišuje od IL-17A a IL-17F tým, že je produkovaný predovšetkým epiteliálnymi bunkami, ktoré nie sú súčasťou imunitného systému, ako sú keratinocyty. Je takisto prozápalový a zvýšene exprimovaný v psoriatických léziách [1, 3]. Interleukín 17F má najvyššiu mieru homológnosti s IL-17A a je exprimovaný rovnakými imunitnými bunkami vrátane

Th17 buniek. Jeho expresia je zvýšená v psoriatických ložiskách [3]. IL-17F pravdepodobne pôsobí podobne ako IL-17A ale s menšou silou účinku [4].

IL-17 vedie signalizáciu cez rodinu receptorov IL-17 - existuje 5 podjednotiek receptora IL-17 (IL-17RA-RE). IL-17A a IL-17F sa viažu na ten istý komplex IL-17RA a IL-17RC [5]. Všetci členovia receptorovej rodiny kódujú dve extracelulárne domény podobné fibronektínu II a intracelulárnu doménu SEFIR - názov naráža na prítomnosť tejto domény v SEF/IL-17RD a ďalších IL-17 receptorových proteínoch. SEFIR štruktúralne súvisí s doménou TIR nachádzajúcou sa v rodine TLR / IL-1R a je rozhodujúci pre spustenie downstreamovej signalizácie [5, 6]. Prevažujúcou paradigmou pre väčšinu IL-17 cytokínov je to, že signalizácia prebieha prostredníctvom heterodimerických receptorov zložených zo spoločného IL-17RA reťazca a druhého reťazca, ktorý určuje ligand alebo signálnu špecifickosť [5]. Druhé receptorové reťazce sú nasledujúce: IL-17RC pre IL-17A a IL-17F [7], IL-17RB pre IL-17E [8] a IL-17RE pre IL-17C [9].



Kazuistika

74-ročná pacientka s chronickou ložiskovou psoriázou ťažkého stupňa anamnesticky od puberty, s chronickým stacionárnym priebehom. Okrem psoriázy je pacientka sledovaná s arteriálnou hypertenziou, gastroezofageálnym refluxom pri insuficiencii kardiie, v anamnéze chronické obličkové ochorenie 3a/A2 št. KDIGO etiologicky s kombinovanou nefrosklerózou a tubulointersticiálnou nefritídou, a sekundárna hyperparatyreóza bez anémie a bez sideropénie.

V minulosti bola pacientka liečená acitretínom a cyklosporínom A bez zásadného terapeutického efektu. Vzhľadom na rozsah prejavov bola v roku 2010 nastavená na biologickú liečbu ustekinumabom v štandardnom dávkovacom režime 45 mg s.c. každých 12 týždňov. Pri výbere biologika zohrávala u pacientky úlohu pozitívna QuantiFeron testu pred začiatkom biologickej liečby, pacientka absolvovala 6-mesačnú chemoprophylaxiu izoniazidom pred samotnou iniciáciou biologika.

Na začiatku liečby mala pacientka dobrú terapeutickú odpoveď so stabilizovaným klinickým obrazom a dosiahnutím remisie. Počas liečby bol stav komplikovaný rozvojom povrchovej a hlbkej venóznej trombózy distálnej časti pravého predkolenia v oblasti VTP a VSM, v roku 2017 liečba ustekinumabom bola prechodne pozastavená a pacientka bola nastavená na liečbu nízkomolekulárnym heparínom s prechodom na klopidogrel. Skriningové hematologické testy vylúčili lupus antikoagulans alebo inú poruchu hemostázy, jednorazovo deficit FXII a FV ťažkého stupňa sa pri kontrolnom vyšetrení nepotvrdil. So súhlasom hematológa sa pacientka po pauze vrátila k liečbe ustekinumabom.

Od apríla 2017 pozorovala pacientka mierne zhoršenie prejavov psoriázy, najmä tvorbu nových erytematóznych ložísk na predkoleniach, bez zjavného parainfekčného korelátu alebo iného identifikovaného spúšťacieho faktora. Napriek intenzívnej lokálnej liečbe ložiská neubúdali, pri kontrole v októbri 2020 vzhľadom na výraznú progresiu a PASI 11,4 indikovaná zmena biologika. V laboratórnych odberoch bola u pacientky prítomná len ťahká elevácia hepatálnych testov, bez posunov v CRP, bol opakovane pozitívny QuantiFeron test. Kontrolný RTG hrudníka bol u pacientky bez ložiskových a infiltratívnych zmien, bez pneumologickej kontraindikácie k pokračovaniu biologickej liečby.

Od decembra 2020 bola pacientka nastavená na liečbu brodalumabom 210 mg vo forme subkutánnej injekcie v 0., 1. a 2. týždni, s pokračovaním v dávke 210 mg každé 2 týždne. Pacientka už po 2. injekcii pozorovala výrazné zlepšenie, pri kontrole po mesiaci už výrazná regresia nálezu. Počas liečby pacientka nepociťuje ťažkosti, neobjavila sa lokálna reakcia v mieste vpichu ani iné komplikácie.



Obr. 1 • Pacientka pred liečbou



Obr. 2 • Pacientka pred liečbou





Obr. 3 • Pacientka po 3 mesiacoch liečby



Obr. 4 • Pacientka po 3 mesiacoch liečby

Záver

Inhibícia IL-17R patrí medzi účinné terapeutické možnosti pre pacientov so stredne ťažkou a ťažkou chronickou ložiskovou psoriázou. Jej účinnosť sa netýka len biologicky

naivných pacientov, ale aj pacientov po predchádzajúcej biologickej liečbe alebo pacientov s komorbiditami a pridruženými ochoreniami.

Literatúra

1. Foulkes AC, Warren RB. Brodalumab in psoriasis: evidence to date and clinical potential. *Drugs Context* 2019; 8:212570.
2. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(1):141-150.
3. Johansen C, Usher PA, Kjellerup RB, et al. Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesions psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2009;160(2):319-324.
4. Brembilia NC, Senra L, Boehncke WH. The IL-17 Family of Cytokines in Psoriasis: IL-17A and Beyond. *Front Immunol* 2018;9:1682.
5. Monin L, Gaffen SL. Interleukin 17 Family Cytokines: Signaling Mechanisms, Biological Activities, and Therapeutic Implications. *Cold Spring Harb Prospect Bill* 2018;10(4):a028522.
6. Novatchkova M, Leibbrandt A, Werzowa J, et al. The STIR-domain superfamily in signal transduction, development and immunity. *Trends Biochem Sci* 2003;25(5):226-229.
7. Toy D, Kugler D, Wolfson M, et al. Cutting Edge: Interleukin 17 Signals through a Heteromeric Receptor Complex. *J Immunol* 2006;177(1):36-39.
8. Rickel EA, Siegel LA, Yoon BR, et al. Identification of Functional Roles for Both IL-17RB and IL-17RA in Mediating IL-25 Induced Activities. *J Immunol* 2008;181(6):4299-4310.
9. Ramirez-Carozzi V, Sambandam A, Luis E, et al. IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol* 2011;12(12):1159-1166.

