

Ixekizumab v liečbe psoriázy

Ixekizumab in treatment of psoriasis

Rajcigelová, T.

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

korešpondencia: tana.pappova@gmail.com

Súhrn

Psoriáza je chronické zápalové ochorenie kože, ktoré výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov. V posledných rokoch došlo k výraznému pokroku v liečbe tohto ochorenia vďaka vývoju biologických liekov. Ixekizumab je monoklonálna protilátka zameraná na interleukín-17A (IL-17A), ktorý má kľúčovú úlohu v patogenéze psoriázy. Tento článok poskytuje prehľad o účinnosti ixekizumabu pri liečbe rôznych foriem psoriázy, vrátane ťažko liečiteľných lokalít.

Kľúčové slová: ixekizumab, psoriáza, kazuistika

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease that significantly impacts patients' quality of life. In recent years, biological therapies have transformed the management of psoriasis. Ixekizumab is a monoclonal antibody targeting interleukin-17A (IL-17A), a key cytokine in the pathogenesis of psoriasis. This article reviews the efficacy of ixekizumab in treating various forms of psoriasis, including hard-to-treat body locations.

Key words: ixekizumab, psoriasis, case report

Úvod

V posledných dvoch desaťročiach došlo k dramatickému posunu v liečbe psoriázy. Prehĺbenie poznatkov o patogenéze psoriázy otvorilo nové možnosti liečby, ktoré cielene ovplyvňujú zložky imunitného systému. S objavením nových molekúl v liečbe stúpajú aj nároky na účinnosť liečiva ako zo strany lekárov, tak aj pacientov. V ére konvenčnej systémovej terapie sa za klinicky významný cieľ požadovalo PASI 50 a PASI 25 sa považovalo za minimálnu odpoveď na liečbu. Spríchodom prvých biologík – anti-TNF- α , sa všeobecne akceptovaným cieľom liečby stalo dosiahnutie PASI 75. Ďalší vývoj biologických liečiv umožnil pacientom dosiahnuť PASI 90 [1, 2]. S pokračujúcim pokrokom vo výskume a príchodom ďalších biologických liekov sa úplné (PASI 100) alebo takmer úplné (PASI 90) vyčistenie kože stalo realistickým cieľom liečby pacientov. V súčasnej dobe sú ciele ešte odvážnejšie so zámerom dosiahnutia čistej kože aj v ťažko liečiteľných lokalitách, ako je kapilícium, postihnutie nechťov či inverzná forma psoriázy s postihnutím genitálu. Zároveň je prioritou súčasná liečba komorbidít, napríklad psoriatickej artritídy, jedným liečivom [3, 4].

Ixekizumab patrí medzi novšie biologické lieky cielené na IL-17A, cytokín, ktorý je kľúčový pre zápalové procesy nielen v koži [5].

Kazuistika

Pacientom bol 53-ročný muž (hmotnosť 87 kg, výška 172 cm, BMI 29,41) s arteriálnou hypertenziou a chronickým srdcovým zlyhávaním NYHA II, s anamnézou psoriázy od 05/2018, ktorá vznikla po stresovom období v práci, s familiárnou záťažou. V úvode mal pacient ložiskovú formu v predilekčnej lokalizácii bez efektu na lokálnu terapiu s postupným pribúdaním a zhoršovaním prejavov. V roku 2018 bol nastavený na systémovú terapiu metotrexátom bez výraznejšieho efektu, od marca 2022 bola zahájená liečba adalimumabom v štandardnej schéme. Koncom decembra 2022 prekonal bronchopneumóniu l. sin, odvtedy mal časté recidivujúce infekty horných dýchacích ciest s potrebou pauzovania biologickej liečby. Medzičasom pacient prišiel o prácu, stal sa invalidným dôchodcom a presťahoval sa na ubytovňu. Z kožného hľadiska postupne dochádzalo k strate odpovede na podávané liečivo s pridružením sa bolesti bedrových kĺbov. Pre progresiu lokálneho nálezu podstúpil opakovane defokizačné vyšetrenia s nálezom stomatologického fókusku z ORL hľadiska, v októbri 2024 bola realizovaná punkcia retenčnej cysty v oblasti koreňa jazyka. V steroch z tonzíl bol masívne prítomný *Streptococcus dysgalactiae*. Po punkcii bol prekrytý antibiotikom (amoxicilín, klavulanát). V tom čase došlo k vytvoreniu nódov v oblasti axíl. Vzhľadom

na zhoršenie lokálneho nálezu, prítomné intenzívne svrbivé nodozity v oblasti axíl a volárnej strany brachii bol pacient v novembri 2024 hospitalizovaný za účelom prehodnotenia stavu. Pri prijatí bol realizovaný mikroskopický dôkaz na *Sarcoptes scabiei* s pozitívnym nálezom. Následne bol pacient preliečený 20 % sírovou masťou po dobu piatich dní. Laboratórne bola zistená elevácia ASLO 335,7 kU/l. Ambulantne pacient pokračoval v defokizácii stomatologického fókusu a kontrolné ASLO po pol roku kleslo na 238,7 kU/l. Aj napriek defokizácii dosiahlo PASI 16,8, v klinickom obraze boli prítomné početné gutátne ložiská so striebistou deskvamáciou na povrchu, predominantne v celom rozsahu horných končatín, chrbta a dolných končatín. Na predkoleniach boli prítomné súvislé erytematoskvamózne ložiská, na dorzách rúk bol súvislý erytém, nad hánkami s hyperkeratotickými ložiskami (Obr. 1 – 3). V kapilíciu bola takmer v celom rozsahu prítomná psoriaziformná deskvamácia. Vzhľadom na psoriatickú spondyloartritídu, radikulopatiu v lumbálnej oblasti, bola biologická liečba po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení, negatívnom Quantiferónovom teste zmenená na ixekizumab v štandardnej schéme: úvodne 160 mg v subkutánnej injekcii, následne 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni. Po 12. týždni pokračuje v aplikácii 80 mg à 4 týždne kontinuálne. Už po 4 týždňoch od zahájenia biologickej liečby ixekizumabom došlo k odšupeniu psoriatických ložísk, vyhladeniu ložísk. V kapilíciu a na dorzách rúk bol nález sanovaný a PASI kleslo z pôvodných 16,8 na 5,4 (Obr. 4, 5). Subjektívne bol pacient spokojnejší, zlepšil sa mu spánok, pruritus aj bolesť kĺbov sa výrazne zmiernili a opäť sa zamestnal.



Obr. 1 • Psoriatické ložiská pred zahájením biologickej liečby ixekizumabom

Diskusia

Účinnosť biologík v liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy je dobre známa, čo je podložené viacerými klinickými štúdiami a metaanalýzami.

V nedávno publikovanej prospektívnej štúdii PSoHO sa porovnávala účinnosť rôznych biologických liekov na liečbu stredne ťažkej až ťažkej psoriázy po 12. mesiacoch liečby (Graf č. 1). Najvyššiu účinnosť vykazovali lieky risankizumab a ixekizumab, zatiaľ čo etanercept a tildrakizumab dosiahli najnižšie hodnoty. Výsledky potvrdzujú prevahu anti-IL 23 a anti-IL 17A liekov v dlhodobej liečbe psoriázy [6].

Účinnosť ixekizumabu v porovnaní s inými biologickými liekmi hodnotili viaceré randomizované štúdie, v ktorých preukázal superioritu nad svojimi komparátormi. V kľúčových klinických štúdiách so zameraním sa na ložiskovú formu psoriázy ako UNCOVER 2-3 dosiahol ixekizumab v 12. týždni výrazne vyššiu mieru odpovede (39 %) oproti etanerceptu (6 %), v štúdii IXORA-S dosiahol 36 % oproti ustekinumabu, ktorý dosiahol 15 % v 12. týždni a v štúdii IXORA-R preukázal ixekizumab vyššiu účinnosť (41 %) než guselkumab (25 %). V štúdii SPIRIT H2H porovnávajúcej účinnosť v liečbe psoriatickej artritídy dosiahol ixekizumab mieru odpovede 59 % oproti adalimumabu, ktorý dosiahol 28 % (Graf č. 2) [7 – 11].



Obr. 2 • Psoriatické ložiská pred zahájením biologickej liečby ixekizumabom



Obr. 3 • Psoriatické ložiská pred zahájením biologickej liečby ixekizumabom



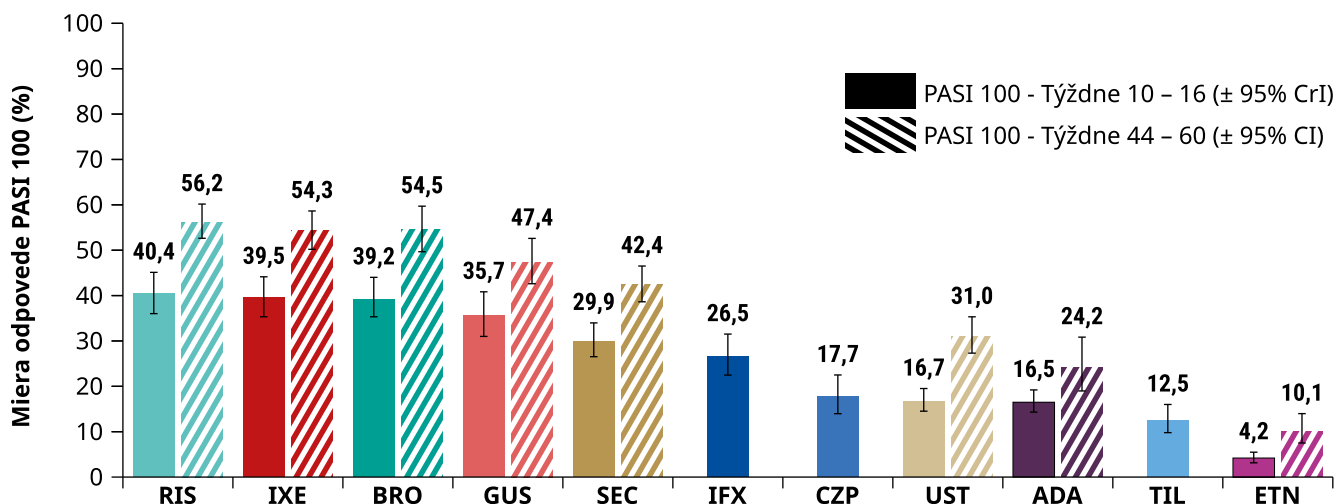
Obr. 4 • Vyhľadanie psoriatických ložísk po 4. týždňoch od zahájenia liečby ixekizumabom

Jednou z výziev súčasných liečiv je aj liečba ťažko liečiteľných oblastí ako je kapilícium, genitál, dlane, chodidlá, či postihnutie nechťov. Navyše sa prejavy psoriázy v ťažko liečiteľných oblastiach javia ako prediktory rozvoja psoriatickej artritídy. Podľa Wilson et al. [12] majú pacienti so psoriázou nechťov takmer trojnásobné vyššie riziko rozvoja psoriatickej artritídy, pri postihnutí kapilícia toto riziko stúpa štvornásobne a pri inverznej forme psoriázy 2,35-násobne [12].

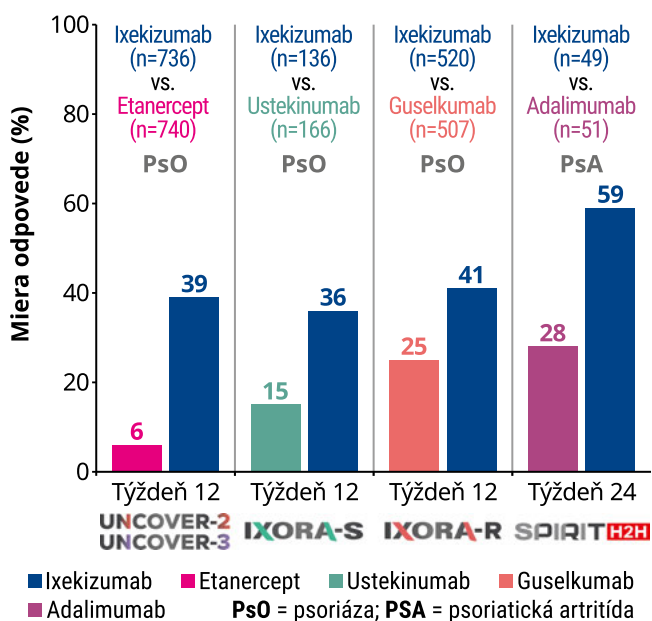
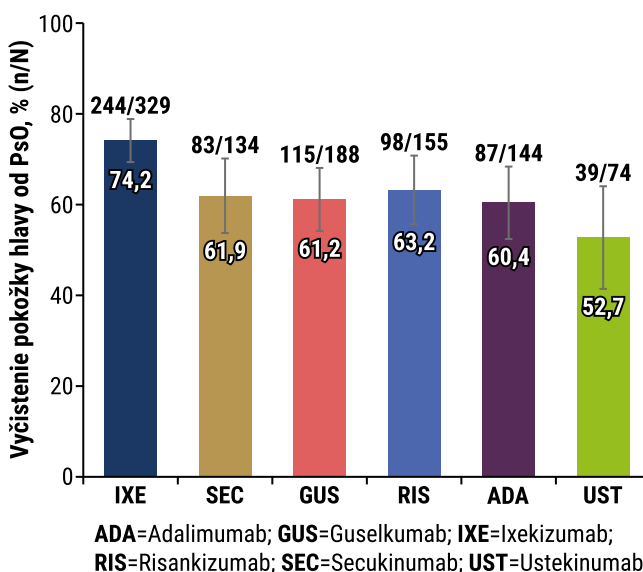
Viacere štúdie potvrdili silný terapeutický účinok ixekizumabu v anatomicky ťažko liečených lokalitách. V štúdií PsoHO v 12. týždni dosiahla takmer trištvrtina pacientov úplné vyčistenie lézií v kapilícii, čím preukázal najlepší klinický benefit v porovnaní s ostatnými biologickými liekmi zaradenými do štúdie (Graf č. 3) [13]. V priamych porovnávacích skúšaniach dosiahol ixekizumab v 24. týždni významne vyššie percento pacientov so súbežným vyčistením nechťov aj kože oproti ustekinumabu či adalimumabu (Graf č. 4) [14]. Poslednou ťažko liečiteľnou lokalitou je genitálna oblasť, ktorá je často sprevádzaná aj neznesiteľným svrbením. Ixekizumab preukázal rýchly nástup účinku a dlhodobú udržateľnosť odpovede. V porovnaní s placebom dosiahol významne vyššiu mieru odpovede klinického zlepšenia už od prvého týždňa liečby, ktorú si udržal aj počas nasledujúcich 52 týždňov (Graf č. 5) [15].



Obr. 5 • Výrazná regresia psoriatických ložísk po 4. týždňoch od zahájenia liečby ixekizumabom

Graf č. 1 • Efekt liečby ixekizumabu na stredne ťažkú až ťažkú psoriázu [6]

ADA=Adalimumab; BRO=Brodalumab; CZP=Certolizumab Pegol; ETA=Etanercept; GUS=Guselkumab; IFX=Infliximab; IXE=Ixezikumab; RIS=Risankizumab; SEC=Secukinumab; TIL=Tildrakizumab; UST=Ustekinumab; CI=interval spoľahlivosti (confidence interval); CrI=interval dôveryhodnosti (credible interval); PASI=Psoriasis Area Severity Index

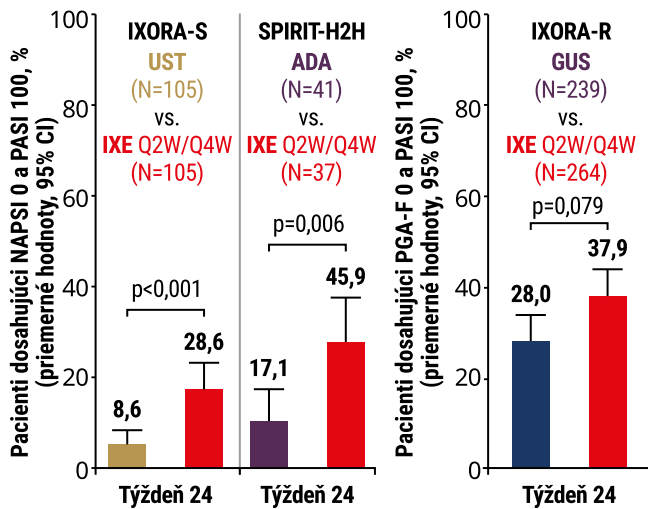
Graf č. 2 • Analýza podskupiny pacientov so PsA a zároveň so stredne ťažkou/ťažkou ložiskovou PsO [7-11]**Graf č. 3 • Účinnosť ixekizumabu v liečbe psoriatických ložísk v kapilácii [13]**

Záver

Naše klinické skúsenosti ako aj prezentovaná kazuistika podporujú údaje z randomizovaných klinických štúdií a metaanalýz, ktoré poukazujú na vysokú účinnosť ixekizumabu a jeho rýchly nástup účinku pri liečbe ložiskovej psoriázy, a to aj u pacientov s postihnutím ťažko liečiteľných oblastí.

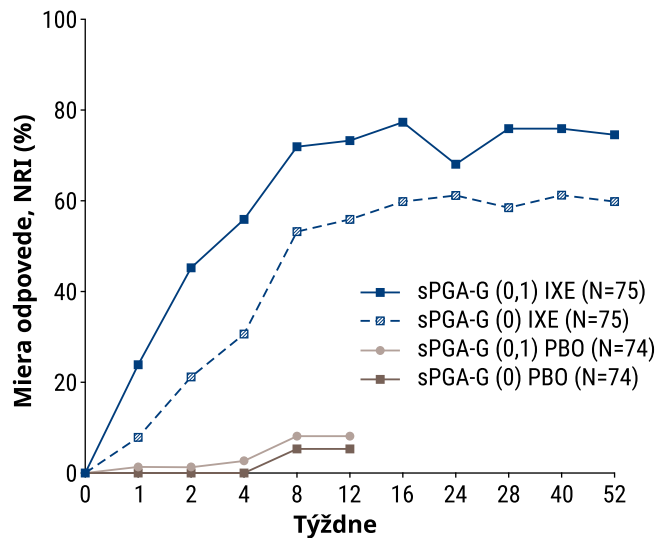
Ixezikumab predstavuje efektívnu a dobre tolerovanú liečbu pre pacientov s rôznymi formami psoriázy. Jeho rýchly nástup účinku, vysoká účinnosť a priaznivý bezpečnostný profil z neho robia dôležitú súčasť moderného terapeutického portfólia. Správny výber pacientov a individualizácia liečby sú kľúčom k dosiahnutiu spokojnosti pacienta aj lekára.

Graf č. 4 • Súbežné vyčistenie kože (PASI 100) a nechtov (NAPSI 0/PGA-F) u pacientov so psoriázou v priamych porovnávacích skúšaní [14]



ADA=Adalimumab; GUS=Guselkumab; IXE=Ixekezumab; UST=Ustekinumab; CI=interval spoľahlivosti (confidence interval); PASI=Psoriasis Area Severity Index; Q2W=každé 2 týždne; Q4W=každé 4 týždne; NAPSI=Nail Psoriasis and Severity Index; PGA-F=Physician's Global Assessment-Fingernails

Graf č. 5 • Účinnosť IXE na genitálnu PsO, po roku sledovania [15]



IXE=Ixekezumab; PBO=placebo; sPGA-G=static Physician's Global Assessment of Genitalia; NRI=Imputácia non-respondentov

Literatúra

- Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011; 303(1): 1-10.
- Torres T et Puig L. Treatment goals for psoriasis: Should PASI 90 become the standard of care? Actas Syfiliográficas. 2015; 106(3): 155-157.
- Elmets CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. J Am Acad Dermatol. 2019; 80(4): 1073-1113.
- Strober BE, van der Walt JM, Armstrong AW, et al. Clinical Goals and Barriers to Effective Psoriasis Care. Dermatol Ther (Heidelb). 2019; 9: 5-18.
- Mateu-Arrom L. et Puig L. Choosing the right biologic treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis: the impact of comorbidities. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2024; 17(4): 363-379.
- Armstrong AW, Puig L, Joshi A, et al. Comparison of biologics and oral treatments for plaque psoriasis: A meta-analysis. JAMA Dermatol. 2020; 156(3): 258-269.
- Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekezumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2016; 375(4): 345-356.
- Reich K, Pinter A, Lacour JP, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Br J Dermatol. 2017; 177(4): 1014-1023.
- Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. Br J Dermatol. 2020; 182(6): 1348-1358.
- Kristensen L, Okada M, Tillett W, et al. Ixekezumab Demonstrates Consistent Efficacy Versus Adalimumab in Biologic Disease-Modifying Anti-rheumatic Drug-Naïve Psoriatic Arthritis Patients Regardless of Psoriasis Severity: 52-Week Post Hoc Results from SPIRIT-H2H. Rheumatol Ther. 2022; 9(1): 109-125.
- Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. Lancet. 2015; 386(9993): 541-551.
- Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. Arthritis Rheum. 2009; 61(2): 233-239.
- Piaserico S, Riedl E, Pavlovsky L, et al. Comparative effectiveness of biologics for patients with moderate-to-severe psoriasis and special area involvement: week 12 results from the observational Psoriasis Study of Health Outcomes (PSoHO). Frontiers in Medicine. 2023; 29:10:1185523.
- Elewski BE, Blauvelt A, Gallo G, et al. Simultaneous nail and skin clearance in Ixekezumab Head-to-Head trials for Moderate-to-Severe psoriasis and psoriatic arthritis. Dermatology and Therapy. 2022; 12(4): 911-920.
- Guenther L, Bleakman AP, Weisman J, et al. Ixekezumab results in persistent clinical improvement in Moderate-to-Severe genital psoriasis during a 52 week, randomized, Placebo-Controlled, phase 3 clinical trial. Acta Dermato Venereologica. 2020; 100(1): adv00006.