

# Léčba pacienta s těžkou formou chronické ložiskové psoriázy, naše zkušenosti s preparátem secukinumab

**MUDr. Jitka Ošmerová, MUDr. Olga Faustmannová, Ph.D., MBA, prof. MUDr. Alena Pospíšilová, CSc.**

Dermatovenerologické oddělení Fakultní nemocnice Brno

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění kůže postihující 2–4 % středoevropské populace, s výrazným vlivem na fyzické, psychické i sociální aspekty života jedince. Toto onemocnění postihuje nejenom kůži, ale je spojené s řadou komorbidit, z nichž nejčastější je psoriatická artritida. V kazuistice je popsán případ pacienta s velmi těžkým průběhem tohoto onemocnění, charakterizovaným opakovaným sekundárním selháním účinku léčby.

**Klíčová slova:** psoriáza, biologická léčba, ztráta účinku, secukinumab.

## Treatment of patient with severe chronic plaque psoriasis, our experience with secukinumab

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting 2–4 % of the population in Central Europe with significant impact on the physical, mental and social aspects of the individuals life. This disease affects not only the skin, but is associated with a number of comorbidities, the most common being psoriatic arthritis. This case report describes a patient with a very severe course of the disease, characterized by recurrent secondary lack of efficacy of treatment.

**Key words:** psoriasis, biological therapy, lack of efficacy, secukinumab.

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění postihující 2–4 % evropské populace, jde o výlučně lidskou chorobu. Přesná etiologie není známa, předpokládá se genetický podklad onemocnění, kde u predisponovaných jedinců dojde k dysregulaci imunitního systému spojené se spuštěním patogenetických pochodů se zásadní rolí T lymfocytů. Pozitivní rodinná anamnéza je popisována až u 30 % nemocných, jde o polygenní typ dědičnosti. Pravděpodobnost výskytu psoriázy u dítěte v případě postižení jednoho rodiče je 8–30 %, v případě postižení u obou rodičů je 41–75 %. Vyšší riziko se udává v případě výskytu psoriázy u otce. Závažná psoriáza výrazně omezuje kvalitu života nemocného, bývá doprovázena dalšími systémovými zánětlivými onemocněními a může podstatně zkrátit průměrnou délku života. Nemocní mají

až ve 42 % případů postižení kloubů psoriatickou artritidou, což dále přispívá ke zhoršení kvality života a často vede k invalidizaci. Psoriatická artritida se řadí mezi séronegativní spondylartritidy, k jejímu výskytu většinou dochází po 5–12 letech trvání postižení kůže, ale může kožním projevům i předcházet. U pacientů s psoriázou je i zvýšené riziko kardiovaskulárních onemocnění včetně chorob řadících se do tzv. metabolického syndromu, jako je hypertenze, diabetes mellitus II. typu, dyslipidemie, obezita a hepatopatie. Častější je současný výskyt zánětlivých střevních onemocnění a depresivních stavů (1). Pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou jsou řazeni na druhé místo v žebříčku negativního dopadu chorob na kvalitu života – hned za depresí, a jejich postižení je srovnatelné s jinými závažnými onemocněními (malignitami, chorobami srdce).

Nemocní proto potřebují dlouhodobou, účinnou a přitom bezpečnou léčbu.

Hodnocení závažnosti onemocnění pro účely doporučení biologické léčby by mělo zahrnovat objektivní hodnocení závažnosti kožních změn, ale také zohledňovat individuální parametry. Nejrozšířenějším a obecně uznávaným objektivním hodnocením závažnosti kožních změn je **PASI skóre** (Psoriasis Area and Severity Index, jeho hodnota se může pohybovat v rozmezí 0–72). PASI větší než 10 obvykle znamená závažné onemocnění, které vyžaduje hospitalizaci nebo použití systémové terapie. Léčebným cílem je rychlá terapeutická odezva, dosažení a udržení dlouhodobé remise, zlepšení kvality života a minimum nežádoucích účinků. Po skončení indukční fáze léčby, tj. za 3–4 měsíce po zahájení léčby, je nutné zhodnotit, zda došlo ke

zlepšení stavu. Žádoucím cílem léčby je dosažení PASI 75, tj. zlepšení PASI skóre o více než 75 % oproti výchozímu stavu. Dojde-li ke zlepšení PASI o méně než 50 %, je nutné léčbu upravit – zkrácením intervalu léčby, zvýšením dávky či kombinovanou léčbou s lokálními přípravky či přípravky standardní systémové léčby, event. samotnou záměnou biologika. Zlepší-li se PASI více než o 50 %, ale méně než o 75 %, záleží na hodnocení kvality života pacienta. K hodnocení subjektivního vnímání kvality života pacienta s kožním onemocněním slouží dotazník **DLQI** (Dermatology Life Quality Index) (2). Dotazník obsahuje celkem 10 otázek, které jsou zaměřeny na denní aktivity pacienta, volný čas, problémy související se zaměstnáním či se studiem, mezilidské vztahy, pocity pacienta. Vyznačuje se vysokou validitou a spolehlivostí. Pozitivně koreluje se závažností onemocnění a pacientovým hodnocením jeho celkové kvality života související se zdravím. Pokud je výsledek v DLQI vyšší než 5, znamená to, že dopad na kvalitu života je stále ještě značný a doporučuje se léčbu upravit stejně, jako když nedojde k alespoň 50 % zlepšení PASI.

V současné době je k léčbě chronické plakové psoriázy schváleno pět preparátů, které ovlivňují cytokiny účastníci se v patogenezi psoriázy. Jde o tři přípravky působící proti tumor nekrotizujícímu faktoru  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), což je prozánětlivý cytokin, tvořený mnoha buňkami imunitního systému včetně keratinocytů. Hraje hlavní roli v patogenezi psoriázy, psoriatické artritidy a jiných nemocí. Skupinu léků anti TNF $\alpha$  lze dále dělit na dvě podskupiny, a to na skupinu monoklonálních protilátek (infiximab a adalimumab) a solubilní TNF receptory (etanercept). Existují mezi nimi významné rozdíly ve farmakokinetice, imunogenicitě a mechanismech účinku.

Novější ustekinumab působí na cytokiny IL-12 a IL-23, které jsou secernovány aktivovanými dendritickými buňkami. Tyto čtyři přípravky patří mezi léky první linie.

Nejnovější secukinumab je rekombinantní anti IL-17A lidská monoklonální protilátka, jež byla v roce 2015 registrována v USA i v Evropě k léčbě středně těžké a těžké plakové psoriázy, k léčbě psoriatické artritidy a ankylozující spondylitidy. Dle indikačních kritérií je v České republice tento přípravek pro léčbu těžké psoriázy řazen mezi léky druhé volby, t.j. po selhání předchozí biologické léčby. Prozánětlivý IL-17A je produkován

zejména Th17 lymfocyty. IL-17A stimuluje keratinocyty k tvorbě a sekreci chemokinů, následně dochází k zesílení komplexního zánětlivého procesu, angiogenezi, dochází k uvolňování dalších prozánětlivých cytokinů včetně TNF $\alpha$ . IL-17A v celém patogenetickém procesu působí jako klíčový cytokin (3).

## Kazuistika

Pacient je muž narozený v roce 1973. K prvo-výsevu psoriázy došlo u pacienta během absolvování základní vojenské služby v roce 1993. V rodinné anamnéze se s lupénkou léčí pacientova matka a sestra. Od roku 2007 je v péči psoriatické poradny našeho pracoviště. Od roku 2008 se u pacienta postupně začaly objevovat kloubní obtíže, zvláště noční bolest dolní části zad, pocit ranní tuhosti. Následně byl pacient vyšetřen na revmatologické ambulanci v místě bydliště, kde byla stanovena diagnóza **psoriatická artritida** typu spondylartritidy IV.–V. stupně, periferní artritidy, HLA B27 negativní.

V osobní anamnéze pacient udává dyslipidemii, hraniční hypertenzi, poruchu glukózové tolerance, steatózu jater, chronickou hypertrofickou rýmu. Závažnější úrazy pacient neguje, před lety absolvoval operace karpálního tunelu. Pacient pracuje jako dělník, žije s rodinou. Alkohol pije příležitostně, stop fumator.

Vzhledem k rozsáhlému kožnímu nálezu a neefektivnosti lokální léčby jsme přistoupili k zahájení standardní systémové léčby. Pacient na sektorové kožní ambulanci absolvoval opakovaně sérii celotělové fototerapie UVB311 nm, ale vždy pouze s krátkodobým efektem. Vzhledem k pacientově fototypu II jsme od další fototerapie na našem pracovišti ustoupili. V období od června 2009 do prosince 2009 pacient užíval acitretin, bohužel i při vysokých dávkách byl neefektivní. Dále po domluvě s revmatology byla zahájena terapie metotrexátem – od prosince 2009 do listopadu 2011, s dobrým účinkem na kloubní obtíže, nicméně kožní nález byl téměř stacionární. Z důvodu hraniční hypertenze preparát cyklosporin nenasazen.

Na základě splnění indikačních kritérií, šlo o těžkou psoriázu, PASI více než 10, pacient nebyl po více než třech rocích zcela zhojen, dosavadní standardní systémová léčba byla neúčinná, proto přistoupilo naše pracoviště v **dubnu 2011** k zahájení biologické léčby přípravkem **infiximab**. Infiximab je chimérická (humánní

a myší) monoklonální protilátka anti TNF $\alpha$ , která se podává intravenózně, patří k vysoce účinným lékům pro zahajovací fázi léčby psoriázy a jeho použití je vhodné i u velmi závažné psoriázy (PASI více než 20). Nevýhodou je relativně vysoká imunogenicitá a tím možnost sekundární ztráty účinku. Pro riziko infúzních reakcí by se léčba neměla přerušovat.

Léčba přípravkem infiximab byla účinná, u pacienta došlo k rychlému poklesu PASI, nicméně po 12 měsících došlo k postupnému zhoršování lokálního nálezu až k sekundární ztrátě účinku. Při dosažení **PASI 27.1** jsme provedli switch na přípravek **etanercept** – v **květnu 2012**. Po 12 týdnech bylo dosaženo PASI 75, ale efekt léčby byl výborný pouze půl roku, poté se účinnost léčby postupně zmenšovala, i přes pokus o posílení léčby přechodným tříměsíčním navýšením dávky na 2 x 50 mg týdně (dvojnásobná dávka oproti dávce klasické) nedošlo k podstatnému zlepšení kožního nálezu. Z tohoto důvodu při dosažení **PASI 20.4** v **prosinci 2013** byla provedena záměna biologické léčby za přípravek **adalimumab**. Jde o přípravek s rychlým účinkem, vhodným i k dlouhodobé léčbě. Po 16 týdnech dosaženo PASI 75, od podzimu 2014 opět postupné selhávání léčby. V **prosinci 2014** při **PASI 35** proveden switch na lék **ustekinumab**. Je absorbován a eliminován pomalu s průměrným poločasem 15–45 dnů, což umožňuje podávání v delších intervalech. Po 16 týdnech dosaženo PASI 75, od podzimu 2015 postupná ztráta účinku, do kombinace přidán acitretin, který byl bohužel vysazen pro oční intoleranci. Od října 2015 nasazen do kombinace metotrexát v dávce 20 mg/týden, i přes tuto kombinovanou terapii nedošlo ke zmírnění kožního nálezu. Na základě splnění indikačních kritérií – **PASI 27**, v dotazníku **DLQI skóre 7**, selhání dosavadní biologické léčby, jsme v **dubnu 2016** zahájili aplikaci přípravku **secukinumab** v dávkovacím schématu – týden 0, 1, 2, 3 a 4 aplikace 300 mg ve dvou dílčích injekcích, dále každý čtvrtý týden. Během krátké doby došlo k promptnímu zlepšení a poklesu PASI skóre, viz obrazová dokumentace. Po 16 týdnech léčby bylo dosaženo PASI 90. Pacientovi ponechána nízká dávka metotrexátu 5 mg/týden (obr. 1, 2, 3, 4, 5, 6).

## Závěr

Popisovaná kazuistika zachycuje průběh velmi závažné psoriázy, během něhož jsme byli nuceni přistoupit k opakovaně prová-

## SDĚLENÍ Z PRAXE

LÉČBA PACIENTA S TĚŽKOU FORMOU CHRONICKÉ LOŽISKOVÉ PSORIÁZY, NAŠE ZKUŠENOSTI S PREPARÁTEM SECUKINUMAB

**Obr. 1.** Zahájení aplikace přípravku secukinumab v týdnu 0 – dolní končetiny



**Obr. 2.** Zahájení aplikace přípravku secukinumab v týdnu 0 – trup



**Obr. 3.** Týden 4 – dolní končetiny



**Obr. 4.** Týden 4 – trup



**Obr. 5.** Týden 16 – dolní končetiny



**Obr. 6.** Týden 16 – trup



děným změnám biologické léčby. Při změně biologického léku bývá další přípravek obecně účinný a bezpečný a selhání jednoho léku nepředpokládá nižší úroveň následující tera-

peutické odezvy. Důvody, proč jedna léčba u pacienta selhává a tentýž pacient dostatečně odpovídá na jinou, nejsou dosud uspokojivě objasněny. Vysvětlením může být fixní

dávkování u některých preparátů, přítomnost neutralizujících protilátek proti léku či farmakologické rozdíly a genetická predispozice nemocných (4).

## LITERATURA

1. Jůzlová K, Votrubová J, Krásová M, Šmerhovský Z, Hercogová J. Rizikové faktory komorbidit psoriázy využitelné v sekundární prevenci. *Čes.Dermatovenerol.* 2016; 6(2): 103–119.

2. Mattei PL. PASI and DLQI: The correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *J Eur Acad Dermatol Vener.* 2014; 28: 333–337.

3. Thon V. Biologická léčba secukinumabem. *Acta medicae* 2016; 1: 80–86.

4. Arenberger P, Cetkovská P, Kojanová M. Biologická léčba psoriázy. *Acta medicae* 2016; 1: 87–91.