Rezistentní forma těžké ložiskové psoriázy úspěšně zvládnutá secukinumabem

MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Secukinumab, inhibitor IL 17A, patří k novější generaci biologických preparátů určených pro terapii psoriázy. Výsledky klinických studií i dosavadní praktické zkušenosti prokazují jeho velmi dobrou účinnost i příznivé bezpečnostní parametry. Slibné výsledky přináší i v terapii rezistentních a komplikovaných forem psoriázy, což dokumentujeme na prezentovaném případě.

Klíčová slova: secukinumab, rezistentní psoriáza, interleukin 17.

Resistant form of severe plaque psoriasis successfully managed with secukinumab

Secukinumab, IL 17A inhibitor, belongs to the newer group of biological agents which are registered for therapy of severe plaque psoriasis. The results of clinical trials and present clinical experience show very good efficacy and safety of secukinumab. Good experience in the therapy of resistant and complicated forms of psoriasis is documented on concrete clinical case.

Key words: secukinumab, resistant psoriasis, interleukin 17.

Úvod

Secukinumab je plně lidská IgG1k monoklonální protilátka, která selektivně váže a inhibuje prozánětlivý cytokin IL17A (1). Pro léčbu těžké ložiskové psoriázy je v České republice schválený od ledna 2015 pod obchodním názvem Cosentyx a je první monoklonální protilátkou proti IL 17A registrovanou u nás v této indikaci. Přestože již v dohledné době bude možné secukinumab indikovat v první linii biologické léčby, stávající úhradové podmínky umožňovaly nasadit terapii tímto preparátem nejdříve ve druhé, případně dalších liniích biologické léčby. Dosavadní klinické zkušenosti jsou tak získány od pacientů, kteří již selhali alespoň na jednom biologickém preparátu, a často jde o pacienty velmi komplikované. O to více potěšující je, že i u většiny těchto nemocných převládají pozitivní reference o výsledcích léčby. Kazuistiku jednoho komplikovaného případu předkládáme.

Popis případu

61letý muž s anamnézou metabolického syndromu a rozvojem psoriázy II. typu s prvními příznaky od 50 let věku byl odeslán pro generalizovanou rezistentní psoriázu na naše pracoviště. Jednalo se o pacienta obézního, s nespokojivě kompenzovanou hypertenzí a diabetem II. typu, který byl léčen na revmatologii chorobu modifikujícími léky pro asociovanou polyartikulární formu psoriatické artritidy (PsA) s dominujícím postižením drobných kloubů, se střední klinickou a humorální aktivitou. Průběh PsA se dařilo kombinací konvenčních preparátů (leflunomid, methylprednisolon, methotrexát) udržovat pod kontrolou, ale kožní nález rychle progredoval i při uvedené systémové léčbě a intenzivní zevní terapii až do obrazu celotělového postižení, výrazně omezujícího běžné aktivity. Možnosti další konvenční terapie byly limitovány výše uvedenými komorbiditami, fototerapii pacient netoleroval. Proto byla na našem

pracovišti zahájena biologická léčba biosimilárním infliximabem (Remsima) ve standardním terapeutickém režimu. V kombinaci byl na doporučení revmatologa ponechán methotrexát per os v dávce 25 mg 1x týdně. Účinek léčby byl velmi dobrý, ve 14. týdnu bylo dosaženo PASI 75 (týden 0–14 PASI 34,6–8,4). Částečná remise přetrvávala přibližně 6 měsíců, poté se objevila postupně zvýšená aktivita onemocnění a ani podpůrná zevní léčba nezabránila plnému relapsu onemocnění včetně zhoršení projevů PsA (obr. 1, 2). Indikovali jsme terapii adalimumabem, která však byla zcela bez efektu a ve 12. týdnu byla ukončena. V dubnu 2016 jsme zahájili terapii secukinumabem ve zvyklém režimu – 300 mg s.c. v 0., 1., 2., 3. a 4. týdnu a poté každé 4 týdny, terapie methotrexátem per os v dávce 25 mg 1x týdně dále pokračovala. Již v 8. týdnu terapie bylo dosaženo PASI 75, v 16. týdnu PASI 90 (obr. 3, 4). Byla tedy navozena prakticky úplná remise onemocnění korelující s významnou subjektivní

úlevou a tento stav přetrvává i ve 44. týdnu léčby (týden 0-8-16-44 PASI 37,6 – 9,8 – 3,6 – 0,8).

Diskuze

Komplikovaná patogeneze psoriázy je příčinou toho, že v současné době ani při prohlubujících se znalostech o podstatě tohoto onemocnění a neustálém vývoji nových účinných selektivních imunosupresiv nedokážeme predikovat u konkrétního pacienta terapeutickou odpověď na jednotlivé preparáty. V praxi je tedy nutné řešit jak primární rezistenci na konkrétní přípravek, jejíž podstata je obvykle nejasná, tak rezistenci sekundární, kde je situace čitelnější – důvodem je většinou vznik neutralizačních protilátek proti danému preparátu (ADA – anti-drug antibodies) (2, 3). Příčinou sekundárního selhání však mohou být i další faktory v podobě zhoršené adherence k léčbě nebo rozvoje komorbidit. Není výjimkou, že u některých pacientů již bylo nutné z výše uvedených důvodů vystřídat několik biologických preparátů pro udržení dlouhodobé remise. Vývoj nových originálních molekul je tedy nanejvýš žádoucí, protože rozšiřuje variabilitu terapeutických možností a i u těch nejkomplikovanějších případů dává naději, že se podaří chorobu udržovat dlouhodobě pod kontrolou.

Inhibitory IL 17, kam secukinumab patří, se ukazují být vysoce účinnou skupinou selektivních imunosupresiv s velmi dobrým bezpečnostním profilem (4). Zásadní kontraindikací pro zahájení léčby secukinumabem je pouze přecitlivělost na složky přípravku a klinicky významná aktivní infekce. Inhibice prozánětlivé aktivity IL17 přináší slibné výsledky (5). Výstupy klinických studií se secukinumabem dokonce otevírají otázku o nových terapeutických cílech u psoriázy v podobě dosažení minimální reziduální aktivity choroby korelující s PASI 90. Hodnoty PASI 90, tzn. prakticky úplné remise onemocnění, bylo v některých studiích dosaženo v 16. týdnu léčby až u 80% pacientů. Důležité je, že účinnost měla setrvalou tendenci i v týdnu 52, resp. 104 (6, 7, 8). Debata o nových terapeutických cílech se tedy zdá být oprávněná, protože i téměř dvouleté praktické zkušenosti jsou vesměs pozitivní. Na rozdíl od klinických studií byli doposud v České republice léčeni pouze pacienti ve vyšších liniích biologické léčby, často značně komplikovaní, a přesto většinou úspěšně – což dokumentuje i náš případ. Lze očekávat, že v první linii biologické léčby budou výsledky ještě lepší a mohly by kopírovat příznivé

Obr. 1. a 2. Těžká psoriáza s generalizovaným postižením a výraznou intenzitou zánětu, stav před zahájením terapie secukinumabem

Obr. 3. a 4. Remise onemocnění v 16. týdnu léčby secukinumabem, převládající pozánětlivé hyperpigmentace, minimální aktivita zánětu

zkušenosti z klinických studií. Pozitivní je i skutečnost, že kromě psoriázy vykazuje secukinumab velmi dobré výsledky i v terapii psoriatické artritidy, která v různých formách a závažnosti postihuje značné procento pacientů s psoriázou (9).

Na druhé straně je však třeba objektivně přiznat, že ani ve skupině inhibitorů IL 17 nelze

spatřovat léky naprosto „ideální“ pro terapii psoriázy. Naše krátké zkušenosti ukazují, že i u tohoto preparátu musíme v individuálních případech počítat s primární rezistencí na lék i se slábnoucí účinností v čase. To jen dokumentuje složitost patogeneze psoriázy. V dohledné době se zřejmě „ideálního léku“, který

by s jistotou navodil úplnou a trvalou remisi u všech pacientů bez rozdílu a byl současně v dlouhodobém horizontu vysoce bezpečný,

nedočkáme. I tak lze ale konstatovat, že výzkum přináší stále účinnější možnosti jak psoriázu do- stat u naprosté většiny pacientů dlouhodobě

a současně bez větších nežádoucích rizik pod kontrolu. Snad se tedy vývoji „ideálního léku“ pro terapii psoriázy alespoň blížíme.

LITERATURA

1. Reszke R, Szepietowski JC. Secukinumab in the treatment of psoriasis: an update. *Immunotherapy* 2017 Feb 6; Epub ahead of print.
2. Tichy M, Zapletalova J. Experience with systemic treatment of severe forms of psoriasis. *Biomed pap.* 2012; (1): 29–40.
3. Farhangian ME, Feldman SROV. Immunogenicity of biologic treatments for psoriasis: therapeutic consequences and the potential value of concomitant methotrexate. *Am J Clin Dermatol* 2015; 16(4): 285–294.
4. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of

- psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15(10): 1413–1420.
5. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin – 17 and its target genes: mechanisms of interleukin -17 function in disease. *Immunology* 2010; 129(3): 311–321.
 6. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp Ket al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371(4): 326–338.
 7. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, Kavanaugh A, Ritchlin CT, Rahman P et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FU-

- TURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386(9999): 1137–1146.
8. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73(3): 400–409.
 9. Mease P, McInnes IB. Secukinumab: A New Treatment Option for Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther* 2016; 3(1): 5–29.