Secukinumab – zkušenosti s dlouhodobou terapií

MUDr. Olga Filipovská

Kožní oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, o.z., Krajská zdravotní, a.s.

Psoriáza je chronické onemocnění, které má výrazný negativní dopad na kvalitu života pacientů a často vyžaduje dlouhodobou, někdy celoživotní účinnou a bezpečnou terapii. Postupně se rozšiřující nabídka biologických léčivých přípravků umožňuje výrazně zlepšit efekt léčby pacientů a dlouhodobě omezit nebo zcela vyloučit negativní dopad nemoci na kvalitu jejich života.

Klíčová slova: psoriáza, anti-TNF- α terapie, inhibitor IL-17A, etanercept, secukinumab.

The experience with long-term secukinumab treatment

Psoriasis is a chronic disease that has a significant negative impact on life quality of patients and often requires long-term, sometimes lifelong, effective and safe therapy. The gradually expanding range of biological products makes it possible to significantly improve the treatment effect and to limit or completely eliminate the negative impact of disease on the quality of their lives.

Key words: psoriasis, anti-TNF alpha therapy, IL-17A antagonist, etanercept, secukinumab.

Pacient, 17 let, byl v roce 2014 odeslán na naše pracoviště ke zvážení biologické terapie těžké ložiskové psoriázy. V rodinné anamnéze uváděl psoriázu u matky, otce a u otčovy matky. Osobní anamnéza byla bez pozoruhodností, alergie pacient negoval.

Psoriázu měl od roku 2008, první projevy se objevily na bérkách, postupně došlo k progresi na celé tělo. Zhojen od té doby nebyl. Před návštěvou na našem pracovišti byl léčen spádovým dermatologem lokálními přípravky – silně účinnými kortikosteroidy a cignolinem. V letech 2013–2014 absolvoval 30 sezení fototerapie UVB 311nm, celková dávka UVB záření nebyla v dokumentaci uvedena. Fototerapie měla minimální efekt, navíc se opakovaně přerušovala pro nežádoucí účinky – zarudnutí a pálení kůže. Od prosince roku 2013 do září 2014 užíval celkově acitretin v dávce 25 mg denně, pouze s přechodným efektem. Subjektivně uváděl svědění, matka při prvním vyšetření v naší ambulanci upozorňovala na výrazné zhoršení synova psychického stavu, depresivní myšlenky, které matka přisuzovala kožním projevům.

V říjnu 2014 byl pacient krátkodobě hospitalizován na kožním odd. MNUL, za hospi-

talizace byla zahájena terapie etanerceptem v dávce 50 mg s.c. 1x týdně. Při přijetí měl pacient mnohočetná polycyklická ostře ohraničená infiltrovaná ložiska s nánosy stříbřitých šupin na povrchu na trupu a končetinách, ve křtici, hodnota BSA byla 14, PASI 11,6. S odstupem 4 týdnů od zahájení terapie měl pacient hodnoty BSA 9 a PASI 9,6. Při kontrole po 12 týdnech terapie etanerceptem došlo k výraznému zlepšení stavu, ke zhojení projevů ve křtici a většiny projevů na trupu a končetinách, redukcí PASI na 3,0, BSA na 3,5. V dalších měsících terapie etanerceptem probíhala bez komplikací, hodnoty PASI se pohybovaly mezi 2,8 a 4,2, k úplnému zhojení však v celém průběhu terapie nedošlo. Efekt léčby nebyl zcela optimální, v roce 2014 však úhradová kritéria v konkrétním případě tohoto pacienta neumožňovala switch na jiné biologikum, proto se v léčbě pokračovalo. Jeho psychický stav se zlepšil, psychiatrické vyšetření proto nebylo provedeno.

Dne 17. 11. 2015 byl pacient zavalen padající zdí, následkem závalu došlo k fraktuře sakra a k oboustranným zlomeninám dolních a horních ramének kosti stydky. Byl transporto-

ván vrtulníkem na oddělení úrazové chirurgie Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, ve stejný den proběhla operace – repozice úlomků, externí fixace. Následně byl hospitalizován na odděleních JIP a úrazové chirurgie MNUL, pro myoglobinemii absolvoval forsírovanou diurézu, po překladi na standardní lůžka následovala rehabilitace. Extrakce externí fixace proběhla za hospitalizace na stejném oddělení v prosinci 2015. Po celou dobu léčby zlomenin si pacient i přes naše vyslovené upozornění o nutnosti vysazení biologické léčby před a během rekonvalescence po operačním výkonu dále aplikoval etanercept, vynechal pouze jednu injekci v prosinci 2015 po extrakci zevní fixace. K žádným pooperačním komplikacím nedošlo, o proběhlém úrazu a následných výkonech jsme se dozvěděli až na další kontrole v lednu 2016.

V prvních týdnech po úrazu pozoroval pacient přechodné zhoršení kožního nálezu, následně však došlo k částečnému zlepšení. Při kontrole v 1/2016 byla hodnota PASI 3,6, v dalším průběhu však kožní projevy progredovaly a při kontrole v dubnu 2016 byly zaznamenány hodnoty PASI 7,9, BSA 6, DLQI 10. Pro pokles účinnosti pod PASI

50 byla terapie etanerceptem ukončena a dne 6. 4. 2016 byl u pacienta proveden switch na secukinumab.

Již po měsíci terapie došlo u pacienta k poklesu PASI na 1,2 (PASI 90) a BSA na 1, při kontrole v 8/2016 po 16 týdnech terapie secukinumabem byl pacient zcela zhojen s hodnotami PASI 0, BSA 0, DLQI 4. V průběhu další léčby došlo k dalšímu poklesu hodnoty DLQI na 0, hodnoty PASI a BSA zůstaly nadále nulové, k recidivě psoriázy od té doby nedošlo. Při poslední kontrole 7. 6. 2017, tedy 14 měsíců od zahájení terapie, byl pacient nadále zhojen, měl hodnoty PASI 0, BSA 0, DLQI 0 a byl s léčbou velice spokojen.

Diskuze

Secukinumab (Cosentyx) je rekombinantní anti-IL-17A lidská protilátka, v současné době je hrazen v České republice v léčbě středně těžké až těžké psoriázy dospělých, aktivní a progresivní psoriatické artritidy a závažné aktivní ankylozující spondylitidy. Od 1. 3. 2017 je možné použít secukinumab v první linii biologické terapie psoriázy, podmínkou k pokračování v léčbě je ale na rozdíl od jiných biologik v první linii dosažení hodnoty PASI 75 po úvodních 4 měsících léčby.

Doporučená dávka u psoriázy je 300 mg secukinumabu ve formě subkutánní injekce s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Každá dávka 300 mg je podána ve dvou dílčích subkutánních injekcích po 150 mg.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v rámci registračních studií byly dle SPC přípravku infekce horních cest dýchacích (nejčastěji nazofaryngitida, rinitida). Secukinumab má potenciál zvyšovat riziko infekcí. Objevil se i nárůst mukózních nebo kožních kandidóz, konzistentních s mechanismem účinku, jednalo se však o případy mírné nebo střední závažnosti, reagující na standardní léčbu a nevyžadující její přerušení. V klinických studiích fáze 3 u psoriázy byla neutropenie mnohem častěji pozorována u secukinumabu než u placebo, nicméně většina případů byla mírná, přechodná a reverzibilní. Neutropenie $< 1,0\text{--}0,5 \times 10^9/l$ byla hlášena u 0,5 % pacientů léčených secukinumabem, bez závislosti na dávce a ve většině případů bez časové souvislosti s infekcí. Případy závažnější neutropenie nebyly. V klinických studiích byla ve vztahu k přípravku Cosentyx pozorována kopřivka a vzácné případy anafylaktické reakce.

Obr. 1–4. Pacient před zahájením biologické terapie 16. 10. 2014. Foto – archiv autorky

K častým nežádoucím účinkům patřily orální herpes, průjem, k méně častým externí otitida, konjunktivitida, tinea pedis. Dle SPC se doporučuje pečlivé sledování pacientů s Crohnovou chorobou léčených přípravkem Cosentyx, protože v klinických hodnoceních byly pozorovány exacerbace Crohnovy choroby, v některých případech závažné. Uvedené případy se ale vyskytly ve skupinách jak s secukinumabem, tak i ve skupině s placebem.

Naše praktické zkušenosti se secukinumabem jsou v porovnání se „starší“ skupinou anti-TNF alfa preparátů a ustekinumabem sice o něco kratší vzhledem k jeho uvedení na trh v roce 2015, ukazují však výrazně rychlejší nástup účinku, někdy již po měsíci terapie, a těž ukazují vyšší účinnost při zachování výborného bezpečnostního profilu.

V posledních letech provedené head-to-head klinické studie porovnávající účinnost secukinumabu s etanerceptem (FIXTURE) a us-

tekinumabem (CLEAR) prokázaly superioritu účinnosti secukinumabu nad uvedenými biologiky. Dle výsledků extenze klinické studie CLEAR secukinumab demonstroval vyšší účinnost oproti ustekinumabu i po roce terapie. V 52. týdnu léčby přetrvávalo PASI 90 (což znamená minimálně 90% zlepšení projevů hodnocených pomocí Psoriasis Area and Severity Index skóre oproti původnímu stavu) u 76 % pacientů na secukinumabu versus u 61 % pacientů léčených ustekinumabem, PASI 100 přetrvávalo u 46 % pacientů na secukinumabu oproti 36 % pacientů na ustekinumabu. Rovněž v 52. týdnu mělo 72 % pacientů léčených secukinumabem hodnoty DLQI 0/1 oproti 59 % pacientů léčeným ustekinumabem. Bezpečnost a tolerabilita byly dle výsledků studie u obou preparátů srovnatelné.

Další z analýz, která porovnávala dopad na kvalitu života pacientů ve dvou multicentrických randomizovaných dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studiích s paralelní-

Obr. 5–8. Pacient na terapii secukinumabem, po 14 měsících léčby 7. 6. 2017. Foto – archiv autorky

mi skupinami ERASURE a FIXTURE, prokázala superioritu secukinumabu oproti etanerceptu. Analýza byla zaměřena především na kvalitu

života pacientů, hodnocenou pomocí dotazníku DLQI. Dle výsledků medián dosažení DLQI 0/1 (bez dopadu na život pacienta) byl výrazně

rychlejší u secukinumabu než u etanerceptu (12 oproti 24 týdnům). Většina pacientů léčených secukinumabem, která dosáhla DLQI 0/1 v týdnu 24 (81,4 %), udržela tuto odpověď po sledovanou dobu 52 týdnů (85,8 %), současně s přetrvávající odpovědí PASI 90 a 100.

V rámci klinických studií jsou nyní k dispozici čtyřletá data potvrzující bezpečnost secukinumabu a dlouhodobé udržení efektu terapie tímto preparátem. 68,5 % (n = 165) pacientů ze studie SCULPTURE dosáhlo po prvním roce léčby secukinumabem PASI 90. Po 4. roce léčby bylo procento pacientů s PASI 90 66,4 % (n = 131). PASI 100 mělo po prvním roce léčby 43,8 % pacientů a po 4. roce léčby 43,5 % pacientů. Dlouhodobému udržení efektu léčby pravděpodobně napomáhá nízká imunogenita secukinumabu. I po třech letech léčby secukinumabem se uvádí tvorba protilátek nižší než 1 %. Ani případný výskyt protilátek nevede ke ztrátě jeho účinnosti nebo farmakokinetickým abnormalitám.

Závěr

Je prezentován případ mladého pacienta s těžkou ložiskovou psoriázou, déle než rok zhojeného na terapii secukinumabem. Přípravek byl nasazen v druhé linii po sekundárním selhání léčby etanerceptem – preparátem ze skupiny anti-TNF α . Dlouhodobá terapie psoriázy secukinumabem se ukazuje jako vysoce účinná a bezpečná, výrazně omezuje negativní dopad nemoci na kvalitu života pacientů, což potvrzují výsledky dlouhodobých extenzí klinických studií a postupně přibývající praktické zkušenosti.

LITERATURA

1. Strober B, Gottlieb AB, Sherif B, Mollon P, Gilloteau I, McLeod L, Fox T, Mordin M, and others. Secukinumab sustains early patient-reported outcome benefits through 1 year: Results from 2 phase III randomized placebo-controlled clinical trials comparing secukinumab with etanercept, J. Am. Acad. Dermatol. 2017; 76: 655–661.
2. van de Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis, J. Am. Acad. Dermatol. 2016; 75: 83–97.
3. Bissonnette RLT, Thačı D, Toth D, Letzelter K, Xia S, Mazur R, Milutinovic M, Leonardi C. Secukinumab demonstrates sustained high efficacy and a favorable safety profile in moderate to severe psoriasis patients through 4 years of treatment (extension of SCULPTURE study). Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 2016. 35, December 2016 (Supplement 7): p. S130 - S131.
4. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K,

Ziv M, Pinter A, Vender R, Hugot S, You R, Milutinovic M, Thačı D. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study, J. Am. Acad. Dermatol. 2017; 76(1): 60–69.

5. Reich K, et al. Secukinumab, a fully human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, exhibits minimal immunogenicity in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. Br J Dermatol, 2017; 176(3): p. 752–758.