Secukinumab v terapii těžké formy psoriázy

MUDr. Jan Šternberský, Ph.D., MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Secukinumab řadíme mezi tzv. biologická léčiva, tedy biotechnologickým postupem vyráběné preparáty. Jedná se o plně humánní protilátku proti interleukinu 17 A, jenž hraje jednu z klíčových rolí v patogenezi psoriázy. Preparát je indikován pro pacienty trpící středně těžkou až těžkou formou psoriázy charakterizovanou hodnotami PASI > 10. Secukinumab vykazuje velmi rychlý nástup účinku a výbornou terapeutickou odezvu. Příznivé jsou dosavadní údaje o bezpečnosti přípravku. Předkládáme kazuistiku pacienta s těžkou formou chronické ložiskové psoriázy dokumentující výborný efekt tohoto preparátu.

Klíčová slova: secukinumab, ložisková psoriáza, interleukin 17 A.

Secukinumab in the treatment of severe form of psoriasis

Secukinumab belongs to the type of treatment called biologics, products of biotechnological engineering. It is fully humanized antibody against interleukin 17A, which play one of the key roles in the pathogenesis of psoriasis. Secukinumab is indicated for the treatment of severe forms of psoriasis, which are characterised by values of PASI > 10. Secukinumab has got very fast onset of effect, excellent therapeutic response and up to date safety data are also very favorable. The case report describes excellent effect of secukinumab in the treatment of severe form of psoriasis in an older man

Key words: secukinumab, psoriasis, interleukin 17 A.

Úvod

Secukinumab je plně humánní protilátka (imunoglobulin) namířená proti interleukinu 17 A (IL-17 A), patřícímu ke klíčovým cytokinům uplatňujícím se v patogenezi psoriázy. Selektivní vazbou tohoto prozánětlivého cytokinu dochází k jeho neutralizaci, která vede k zastavení aktivity a proliferace keratinocytů v ložiscích psoriázy. Secukinumab je u nás dostupný v podobě předplněného pera, určeného pro subkutánní aplikaci, které obsahuje 150 mg účinné látky. Sérové koncentrace léku dosahují vrcholu 5–6 dnů od aplikace. Secukinumab je metabolizován, stejně jako jiné endogenní imunoglobuliny, intracelulárně na malé peptidy a aminokyseliny. Jaterní metabolismus tak není vůbec ovlivněn, což snižuje možnost lékových interakcí, které se dějí často na podkladě kompetice o jaterní enzymy. Eliminační poločas secukinumabu dosahuje cca 27 dní a jeho vy-

loučení z organismu je nezávislé na pohlaví, rase a závažnosti psoriázy. Nepředpokládá se, že by metabolismus a exkrece secukinumabu byly ovlivněny hepatálním či renálním poškozením (1). V indikaci psoriázy se podávají vždy 2 dílčí dávky (300 mg). Zpočátku aplikace probíhá po dobu prvních 4 týdnů 1x týdně (5 aplikací), poté se aplikuje 1x za měsíc. Aplikace léku mohou být prováděny samotným pacientem po předchozí edukaci ošetřovatelským personálem i mimo zdravotnické zařízení.

V terapeutických možnostech psoriázy se obecně řadí biologická léčba mezi nejúčinnější, ale také nejnákladnější způsoby terapie. Indikována je v případech středně těžké až těžké ložiskové formy psoriázy, které jsou charakterizovány hodnotami PASI > 10 a u nichž selhaly minimálně dvě metody konvenční systémové terapie zahrnující fototerapii, terapii methotrexátem, cyklosporinem A či acitretinem (2, 3).

Předkládáme případ biologicky naivního pacienta, u něhož byla navozena dlouhodobá remise při terapii secukinumabem.

Popis případu

Pozitivní účinek terapie secukinumabem prezentujeme na případě 60letého pacienta, učitele, který se kromě psoriázy léčil s hypertenzí a poruchou metabolismu tuků (hypercholesterolemií). Pacient měl psoriázu od svých 52 let. Projevy byly nejprve lokalizované v obličeji a ve kštici a pacienta značně stigmatizovaly. Vlivem intenzivní zevní terapie a fototerapie došlo k regresi projevů v oblasti hlavy, ale projevy se šířily na celé tělo až takřka do podoby erythrodermie. Kromě postižení kůže byly lupénkou postižené i nehty pacienta. Z důvodu selhání fototerapie, neúčinnosti zevní terapie a pokračující progresi onemocnění byla zahájena terapie methotrexátem. Terapeutická odezva byla zpočátku pří-

Obr. 1, 2. Klinický obraz před zahájením léčby secukinumabem **Obr. 3, 4.** Klinický obraz po 12 týdnech terapie secukinumabem

znívá, ale v průběhu dvou let došlo k rozvoji rezistence a objevily se nežádoucí účinky léčby v podobě hepatálního postižení. Z těchto důvodů byla léčba po dvou letech trvání ukončena. Do tří měsíců po ukončení terapie methotrexátem došlo k výrazné progresi psoriázy (PASI 26,6, BSA 70 %, NAPSI 80, DLQI 20) (Obrázek 1 a 2). Vzhledem k dosavadnímu průběhu onemocnění rezistentnímu ke dvěma konvenčním systémovým metodám terapie a s ohledem na velký rozsah postižení, které značně snižovalo kvalitu života pacienta, bylo rozhodnuto o zahájení biologické léčby secukinumabem. Po iniciační 4týdenní fázi terapie došlo k výraznému zklidnění kožního nálezu (PASI 4,6; BSA 20 %, DLQI

3) s redukcí PASI o více než 80 %. Ve 12. týdnu léčby bylo dosaženo úplné remise psoriázy, a to včetně nehtového postižení (Obrázek 3 a 4). Nyní pacient pokračuje v terapii secukinumabem standardně v dávce 300 mg s. c. 1x za 4 týdny. V 72. týdnu od zahájení léčby přetrvává výborná terapeutická odpověď bez projevů psoriázy na těle i na nehtech. Léčbu pacient snáší bez problémů, aplikace injekcí do podkoží zvládá, vedlejší účinky léčby nepozoroval.

Diskuze a závěr

Zavedení biologické léčby do klinické praxe zásadně ovlivnilo perspektivu nemocných s těžkými formami psoriázy. Na rozdíl od systémové

konvenční terapie methotrexátem, acitretinem či cyklosporinem A, biologická léčba není tak často zatížena rozvojem nežádoucích účinků (4–7). Nejčastějšími nežádoucími účinky, které byly v klinických studiích popisovány v souvislosti s terapií secukinumabem, byly katary horních cest dýchacích a kandidové infekce kůže či sliznic. Jednalo se o nezávažné reakce nevyžadující přerušování terapie (8, 9).

Účinek terapie secukinumabem je ve většině případů setrvalý a dlouhodobý. Současně nebyly zaznamenány žádné negativní signály z hlediska bezpečnostních parametrů. Ukazatelem účinnosti terapie, kterou zohledňují plátcí péče pro pokračování či změnu léčby, je redukce

hodnoty PASI minimálně o 50 % (tzv. PASI 50) ve srovnání s hodnotami PASI před zahájením biologické léčby. Díky pokračujícímu vývoji na poli biologických přípravků se posouvají i terapeutické cíle, a tak dosažení PASI 50 již přestává být adekvátním ukazatelem účinnosti biologika. Účinky secukinumabu byly zkoumány v mnoha studiích. V prodloužené studii SCULPTURE trvající 5 let byla prokázána jeho vysoká účinnost a bezpečnost (10). Studie SCALP, TRANSFIGURE a GESTURE prokázaly výborný efekt secukinumabu v terapii psoriázy kůže, nehtů i palmoplantární psoriázy (11–13). V prodloužení studie CLEAR

byl porovnáván secukinumab s ustekinumabem. U 76 % pacientů léčených secukinumabem bylo dosaženo 90% zlepšení psoriázy (PASI 90), ve srovnání s 61 % pacienty léčenými ustekinumabem. Kompletního zhojení bez projevů psoriázy (PASI 100) bylo dosaženo u 46 % pacientů léčených secukinumabem, respektive u 36 % pacientů léčených ustekinumabem (14, 15). V multicentrické retrospektivní studii byl analyzován účinek secukinumabu s ohledem na dosažení 90%, respektive 100% zlepšení psoriázy. PASI 90 bylo ve 12. týdnu dosaženo u 67,5 % pacientů, Kompletní zhojení (PASI 100) bylo pozorováno ve 12. týdnu studie

u 55 % pacientů. Výborný účinek secukinumabu s kompletním zhojením a dosažením PASI 100 u námi prezentovaného pacienta je tak ve shodě s dostupnými literárními údaji. S rozšiřujícím se spektrem moderních a stále účinnějších biologik se otevírá i otázka aktualizace terapeutických cílů u psoriázy, kdy dosažení úplné remise v podobě PASI 90–100 je stále reálnější u vysokého procenta pacientů. U určitého procenta komplikovaných a na terapii rezistentních případů je ale často limitem zlepšení v podobě PASI 50–75, tudíž výzvy v oblasti dalšího výzkumu moderních léčiv určených pro léčbu psoriázy stále zůstávají otevřené.

LITERATURA

1. Frieder J, Kivelevitch D, Menter A. Secukinumab: a review of the anti-IL-17 A biologic for the treatment of psoriasis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018 Jan; 9(1): 5–21.
2. Hercogová J. Léčba psoriázy v dermatologické praxi. *Čes. Dermatovenerol*. 2018; 8: 47–51
3. Cetkovská P et al. Přehled současných doporučených postupů pro systémovou „nebiologickou“ léčbu psoriázy. *Čes.-slov Derm* 2017; 92: 1–52
4. Puig L. The role of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2017 Feb; 152(1): 28–35.
5. Dogra S, Krishna V, Kanwar AJ. Efficacy and safety of systemic methotrexate in two fixed doses of 10 mg or 25 mg orally once weekly in adult patients with severe plaque-type psoriasis: a prospective, randomized, double-blind, dose-ranging study. *Clin Exp Dermatol*. 2012 Oct; 37(7): 729–734.
6. Borghi A, Corazza M, Bertoldi AM, Caroppo F, Virgili A. Low-dose acitretin in treatment of plaque-type psoriasis: descriptive study of efficacy and safety. *Acta Derm Venereol*. 2015 Mar; 95(3): 332–336.
7. Singh K, Argáez C. Cyclosporine for Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Adults: A Review of Clinical Effectiveness and Safety [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018 Apr 3.
8. Reich K, Blauvelt A, Krueger J, et al., Candidiasis in Secukinumab-Treated Patients Is Non-serious and Transient: A Pooled Analysis of Data from 10 Phase 2 and 3 Clinical Trials in Psoriasis. Federation of Clinical Immunology Societies (FOCIS) Annual Meeting; 25–28 June 2014 Chicago Illinois USA: 2014 2014
9. Mease PJ, McInnes IB, Reich K, Andersson M, Tao A, Fox T, Karyekar C. Consistent Safety and Tolerability of Secukinumab over Long-Term Exposure in Patients with Active Psoriatic Arthritis and Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Updated Pooled Safety Analyses [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10)
10. Bissonnette R, Luger T, Thaci D, Toth D, Lacombe A, Xia S, Mazur R, Patekar M, Charef P, Milutinovic M, Leonardi C, Mrowietz U. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Sep; 32(9): 1507–1514.
11. Bagel J, Duffin KC, Moore A, Ferris LK, Siu K, Steadman J, Kianifard F, Nyirady J, Lebwohl M. The effect of secukinumab on moderate-to-severe scalp psoriasis: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 b study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Oct; 77(4): 667–674.
12. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, Parneix A, Regnault P, You R, Milutinovic M. Effect of secukinumab on clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2018 Oct 26
13. Gottlieb A, Sullivan J, van Doorn M, Kubanov A, You R, Parneix A, Hugot S, Milutinovic M. Secukinumab shows significant efficacy in palmoplantar psoriasis: Results from GESTURE, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan; 76(1): 70–80.
14. Thaci D, 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.
15. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K et al. Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371(4): 326–338.