

Guselkumab v terapii velmi těžké formy psoriázy u polymorbidního pacienta

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

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Guselkumab je jedno z nejnovějších biologických léčiv určených k terapii psoriázy. Jedná se o plně humánní protilátku proti interleukinu 23, který je klíčovým iniciačním cytokinem v patogenezi psoriázy. Guselkumab vykazuje výbornou terapeutickou odezvu s dlouhodobým přetrváváním účinku jak v klinických studiích, tak v reálné praxi. Příznivé jsou i dosavadní údaje o bezpečnosti přípravku. Předkládáme kazuistiku polymorbidního pacienta s velmi těžkou formou chronické ložiskové psoriázy dokumentující výborný efekt tohoto preparátu i u problematických případů.

Klíčová slova: guselkumab, ložisková psoriáza, polymorbidní pacient, interleukin 23.

Guselkumab in the treatment of severe form of psoriasis in polymorbid patient

Guselkumab is one of the newest biologic drugs aimed for the treatment of psoriasis. It is fully humanized antibody against interleukin 23, which is the key initiating cytokine in the pathogenesis of psoriasis. Guselkumab has got excellent therapeutic response with longterm effect not only in clinical trials, but also in the real clinical practice. Up to date safety data are also very favorable. The case report describes excellent effect of guselkumab in the treatment of severe form of psoriasis in polymorbid patient.

Key words: guselkumab, psoriasis, polymorbid patient, interleukin 23.

Úvod

Guselkumab je plně humánní monoklonální protilátka (imunoglobulin G) namířená proti interleukinu 23 (IL-23), který je klíčovým iniciačním cytokinem uplatňujícím se v patogenezi psoriázy. Guselkumab se s vysokou specificitou a afinitou selektivně váže na podjednotku p19 interleukinu 23, čímž brání IL-23 v navázání na jeho receptor. Výsledkem je normalizace tvorby prozánětlivých cytokinů a zastavení aktivity a proliferace keratinocytů v ložiscích psoriázy. Guselkumab je u nás dostupný v podobě předplněné injekce nebo pera s obsahem 100 mg účinné látky (1). Preparát je určený pro subkutánní aplikaci v indikaci středně závažné až závažné plakové psoriázy u dospělých, u kterých selhaly minimálně 2 formy systémové konvenční terapie (fototerapie, methotrexát, cyklosporin A, acitretin a apremilast), případně, u nichž je

konvenční systémová léčba kontraindikována (2, 3). Předkládáme případ biologicky naivního pacienta s velmi těžkou formou psoriázy a mnoha komorbiditami, u něhož byla navozena dlouhodobá remise při terapii guselkumabem.

Popis případu

Příznivý efekt terapie guselkumabem prezentujeme na případě 49letého polymorbidního pacienta s plně rozvinutým metabolickým syndromem. Pacient byl výrazně obézní (BMI 41), léčil se s cukrovkou 2. typu, hypertenzí, smíšenou hyperlipidemií, ischemickou chorobou srdeční, diabetickou nefropatií, jaterní steatózou a dušností kombinované etiologie (kuřácká bronchitida a Pickwickův syndrom). V roce 2015 pacient prodělal infarkt myokardu. V březnu 2019 byla u pacienta zjištěna *Neisseria meningitidis* ve sputu, což bylo mikrobiologem

zhodnoceno jako chronické nosičství bez nutnosti specifické terapie.

Pacient měl psoriázu od svých 40 let. Projevy byly nejprve lokalizované na bérkách s postupnou generalizací na celé tělo. Vlivem intenzivní zevní terapie a fototerapie došlo vždy pouze ke krátkodobé regresi projevů. Pacient nevykazoval postižení kloubů v rámci psoriatické artritidy. Z důvodu nedostatečného efektu fototerapie, neúčinnosti zevní terapie a s ohledem na pokračující progresi onemocnění (PASI 51, BSA 70 %) byla zahájena terapie methotrexátem iniciálně v dávce 10 mg 1x týdně. Vzhledem k nedostatečnému efektu byla dávka methotrexátu postupně navyšována až na 20 mg 1x týdně. Na této dávce byl kožní nález přibližně 5 let celkem příznivý (PASI 8,2). V posledních měsících začalo docházet k postupné ztrátě účinnosti terapie (PASI 26, BSA 30 %). Z tohoto důvodu byla léčba



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Šternberský, Ph.D., Jan.Sternbersky@fnol.cz
Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2020; 14(2): 99–102
Článek přijat redakcí: 7. 5. 2020
Článek přijat k publikaci: 27. 5. 2020

methotrexátem ukončena. Po čtyřech měsících od vysazení methotrexátu došlo k další progresi psoriázy (PASI 36, BSA 40 %, DLQI 15) (obrázek 1, 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 guselkumabem. Po čtyřech týdnech od zahájení terapie došlo ke zmírnění infiltrace, erytému i deskvamace ložisek psoriázy (PASI 28,4, BSA 40 %, DLQI 8) a k subjektivní úlevě od svědění. Ve 12. týdnu terapie guselkumabem došlo k dalšímu zklidnění zánětlivé aktivity psoriázy (PASI 14,8, BSA 20 %, DLQI 5). Ve 20. týdnu od zahájení terapie guselkumabem bylo docíleno žádoucí remise onemocnění v podobě dosažení PASI 90 (PASI 3,6, BSA 5 %). V 62. týdnu od zahájení léčby pokračuje další regrese kožního nálezu (dosaženo zlepšení PASI o 95 % ve srovnání s původním stavem), na těle přetrvávají již jen minimální reziduální projevy lupénky (PASI 1,6, BSA 2 %, DLQI 1) (obrázek 3, 4). Léčbu pacient snášel bez problémů, je velmi spokojen s efektem terapie, žádné vedlejší účinky léčby nepozoroval.

Diskuze a závěr

Guselkumab se řadí k moderní generaci biologických léčiv určených k terapii psoriázy. Mechanismus účinku spočívá v inhibici iniciačního regulačního cytokinu IL-23. Účinnost a bezpečnost guselkumabu byla prověřena v několika klinických studiích. Ve studii VOYAGE 1 a VOYAGE 2 byla prokázána jeho vysoká účinnost ve srovnání s adalimumabem. Ve studii VOYAGE 1 dosáhlo PASI 90 v 24. týdnu 80 % pacientů léčených guselkumabem a 53 % pacientů léčených adalimumabem (4). Vysoká míra účinnosti byla zachována až 4 roky nepřetržité léčby guselkumabem v klinické studii VOYAGE 1, bez ohledu na metodu analýzy. Nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály (5). Podobné výsledky byly dokumentovány také ve studii VOYAGE 2, ve které PASI 90 dosáhlo v 24. týdnu 75 % pacientů léčených guselkumabem ve srovnání s 55 % pacientů léčených adalimumabem (4). Ve studii ECLIPSE, která trvala 56 týdnů, byla porovnávána účinnost se secukinumabem. V 48. týdnu od zahájení terapie bylo dosaženo PASI 90 u 84 % pacientů léčených guselkumabem, ve srovnání se 70 % pacientů léčených secukinumabem. Ve studii ECLIPSE

Obr. 1, 2. Klinický obraz před zahájením léčby guselkumabem



Obr. 3, 4. Remise onemocnění v 62. týdnu terapie guselkumabem



byla prokázána výborná terapeutická odpověď u obézních pacientů s vysokými hodnotami BMI indexu. Guselkumab u této kategorie pacientů vykazoval numericky vyšší výsledky než komparátor secukinumab (6, 7).

Doporučená dávka guselkumabu je 100 mg subkutánně v nultém a čtvrtém týdnu, následuje udržovací dávka každých 8 týdnů. U pacientů, kteří po 16 týdnech léčby nevykazují

dostatečnou terapeutickou odezvu, je nutno zvážit ukončení léčby. Aplikace léku může být prováděna samotným pacientem po předchozí edukaci ošetřovatelským personálem i mimo zdravotnické zařízení. Sérové koncentrace léku dosahují vrcholu za 5–6 dnů od aplikace. Metabolismus guselkumabu není zcela přesně znám. Předpokládá se, že dochází k degradaci na malé peptidy a aminokyseliny stejnými

INZERCE

katabolickými cestami, jako je tomu u endogenních imunoglobulinů. Eliminační poločas guselkumabu činí 15–18 dní. Renální i jaterní eliminace intaktního guselkumabu nemá větší význam, protože monoklonální protilátky typu IgG se eliminují hlavně intracelulární katabolizací. Onemocnění jater a ledvin nejsou proto striktní kontraindikací k terapii guselkumabem (1). Bezpečnost preparátu byla prokázána v několika registračních studiích, mezi nejčastějšími nežádoucími účinky souvisejícími s terapií guselkumabem byly pozorovány katary horních cest dýchacích (4, 6).

Obezitou trpí významné procento pacientů s psoriázou, přesný mechanismus vzájem-

né souvislosti není znám. Některé hypotézy uvažují o vlivu adipocytů na modulaci aktivity prozánětlivých cytokinů souvisejících s patogenezí psoriázy. Ve srovnání s běžnou populací mají pacienti s psoriázou vyšší riziko incidence a prevalence obezity. U pacientů se závažnou formou psoriázy riziko vzniku obezity stoupá oproti skupině pacientů s lehčími formami psoriázy (8, 9).

Spojení obezity a těžké formy psoriázy je patrné také u námi prezentovaného pacienta, u kterého se nám podařilo díky guselkumabu dostat průběh psoriázy pod kontrolu. Prezentovaný případ kromě výborné účinnosti guselkumabu dokumentuje i jeho výborný bez-

pečnostní profil. I když se jednalo o rizikového polymorbidního pacienta včetně chronického nosičství *Neisseria meningitidis*, nedošlo u něj v průběhu terapie k významnému zhoršení celkového stavu.

Guselkumab se řadí k moderní generaci biologických preparátů zasahujících do osy IL-23/Th17. Má stabilní a dlouhodobou terapeutickou odpověď s vysokou mírou pravděpodobnosti dosažení terapeutického cíle (PASI 90/100) i u velmi komplikovaných případů, jak dokumentujeme v předkládaném sdělení. Pohodlný aplikační interval a ověřený bezpečnostní profil jsou vedle účinnosti neméně významnými devízami guselkumabu (10).

LITERATURA

1. Tremfya 100 mg, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce a předplněné pero; Souhrn údajů o přípravku, datum poslední revize textu 14. 2. 2019.
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. Gordon KB, Blauvelt A, Foley P, et al. Efficacy of guselkumab in subpopulations of patients with moderate-to-severe

- plaque psoriasis: a pooled analysis of the phase III VOYAGE 1 and VOYAGE 2 studies. Br J Dermatol. 2018 Jan; 178(1): 132–139.
5. Griffiths CEM, et al. Fall Clinical Dermatology Conference; October 17–20, 2019; Las Vegas, NV.
6. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet. 2019 Sep 7; 394(10201): 831–839.
7. Armstrong A, et al. 28th EADV Congress 9–13 October 2019, Madrid, Spain: P1631.

8. Kong Y, Zhang S, Wu R, et al. New insights into different adipokines in linking the pathophysiology of obesity and psoriasis. Lipids Health, DiS. 2019; 18(1): 171.
9. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Nutr Diabetes. 2012 Dec 3; 2(12): e54.
10. López-Sánchez C, Puig L. Guselkumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. Immunotherapy 2020 Apr; 12(6): 355–371.