

Úspěšná terapie risankizumabem u pacientky s erytrodermickou psoriázou a asociovanou sklerodermií

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

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Risankizumab patří mezi nejnovější biologická léčiva určená k terapii psoriázy. Jedná se o humanizovanou monoklonální protilátku namířenou proti p19 podjednotce interleukinu 23, který je klíčovým iniciačním cytokinem v patogenezi psoriázy. Risankizumab prokazuje 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 pacientky s erytrodermickou formou psoriázy a asociovanou sklerodermií dokumentující výborný efekt tohoto preparátu i u pacientů se závažným přidruženým onemocněním.

Klíčová slova: risankizumab, erytrodermická psoriáza, sklerodermie, interleukin 23.

Risankizumab in the treatment of erythrodermic form of psoriasis in patient with associated sclerodermia

Risankizumab is one of the newest biologic drugs used for the treatment of severe forms of psoriasis. It is humanized antibody aimed against p19 subunit of interleukin 23, which is the key initiating cytokin in the pathogenesis of psoriasis. Risankizumab 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 risankizumab in the treatment of erythrodermic form of psoriasis in patient with associated sclerodermia.

Key words: risankizumab, erythrodermic psoriasis, sclerodermia, interleukin 23.

Úvod

Risankizumab je humanizovaná monoklonální protilátka (imunoglobulin G), která se selektivně váže na podjednotku p19 interleukinu 23 (IL-23) (1). V imunopatogenezi psoriázy hraje významnou roli osa IL-23/IL-17. Interleukin 23 je považován za klíčový iniciační cytokin, zatímco IL-17 je stěžejním efektorovým cytokinem. Interleukin 23 je zodpovědný za regulaci diferenciaci, přežívání a aktivity různých imunitních buněk, zejména Th-17 lymfocytů, Th-22 lymfocytů či přirozených lymfoidních buněk, které produkují prozánětlivé cytokiny (2). Risankizumab vazbou na podjednotku p19 interleukinu 23 brání ve

vazbě IL-23 na jeho receptor, čímž dochází k normalizaci tvorby prozánětlivých cytokinů a zastavení aktivace a proliferace keratinocytů v ložiscích psoriázy. Z pohledu bezpečnosti preparátu je důležité, že risankizumab neinhibuje tvorbu nepatogenních Th-17 lymfocytů, které produkují cytokiny zapojující se do slizniční ochrany a integrity bariérové tkáně (3).

Risankizumab je u nás dostupný v podobě předplněné injekce s obsahem 75 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, je-li u nich konvenční systémová léčba kontraindikována (3). Aplikační schéma preparátu je pro pacienty velmi komfortní – v dlouhodobé udržovací fázi se risankizumab aplikuje 1× za 12 týdnů, tedy prakticky pouze 4× ročně (1). Předkládáme případ úspěšné léčby risankizumabem u biologicky naivní pacientky s erytrodermickou formou psoriázy a asociovanou limitovanou formou systémové sklerodermie.

Popis případu

Příznivý efekt terapie risankizumabem prezentujeme na případě 70leté pacientky s erytrodermickou formou psoriázy. V osobní



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 185/6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2021; 15(2): 89–93
Článek přijat redakcí: 15. 4. 2021
Článek přijat k publikaci: 7. 5. 2021

anamnéze je pacientka vedena s diagnózou seropozitivní revmatoidní artritidy, pro kterou kontinuálně užívá nízkou dávku kortikosteroidů. Kožní choroby se v rodině pacientky nevyskytovaly. Pacientka dříve pracovala jako úřednice, je bezdětná a žije sama v bytě.

První kožní projevy se u pacientky objevily v březnu 2017 v oblasti bérků v návaznosti na prodělání střevní infekce. Postupně docházelo ke generalizaci onemocnění, pro kterou byla pacientka hospitalizována na naší klinice. Diagnóza psoriázy byla verifikována histologicky a následně byla zahájena terapie methotrexátem iniciálně v dávce 10 mg 1× týdně za pravidelných klinických i laboratorních kontrol. Po 4 měsících byla dávka methotrexátu redukována pro laboratorně zjištěný pokles počtu leukocytů a erytrocytů v krevním obraze. Vzhledem k dále progredující leukopenii a anémii byla terapie methotrexátem ukončena. Pro postupnou exacerbaci psoriázy byla v lednu 2018 zahájena systémová terapie acitretinem iniciálně v dávce 25 mg denně. Terapie retinoidy přinesla pouze nevýraznou odezvu, navíc byla doprovázena nežádoucími účinky charakteru výrazné suchosti očí, gastrointestinálních potíží, celkové únavy. Z těchto důvodů byla terapie acitretinem po 2 měsících ukončena. Poté docházelo ke střídání exacerbací a remisí psoriázy. V dubnu 2019 byla pacientce nově diagnostikována limitovaná forma systémové sklerodermie s projevy Raynaudova fenoménu s pozitivním kapilarskopickým nálezem, anamnézou digitálních ulcerací, postižením jícnu a laboratorním nálezem anticentromerových protilátek.

V lednu 2020 v návaznosti na virový infekce došlo k progresi psoriázy až do obrazu erytrodermie včetně postižení obličeje, pro kterou byla pacientka opět hospitalizována na naší klinice. Dle klinického nálezu byla zvažována i jiná etiologie exantému než psoriáza, zejména z oblasti systémových onemocnění pojiva. Z tohoto důvodu byla provedena biopsie k histologickému a imunofluorescenčnímu vyšetření. Imunofluorescenční vyšetření neprokázalo tkáňová imunodepozita, histologické vyšetření podporovalo diagnózu psoriázy. Proto byla navýšena dávka systémové kortikoterapie na 16 mg methylprednisolonu denně, ostatní systémová konvenční terapie psoriázy se jevila jako nevhodná vzhledem k předchozí anamnéze nežádoucích účinků (zejména útlumu krvetvor-

by) a její nízké efektivitě. Vlivem intenzivní zevní terapie za hospitalizace a navýšené dávky systémové kortikoterapie došlo ke zklidnění kožního nálezu. V květnu 2020 byla pacientka hospitalizována na interní klinice pro celkové zhoršení stavu se subfebriliemi, erytrodermií s výpadkem vlasů, progresí otoků dolních končetin a elevací markerů zánětu. Infekční agens nebylo detekováno, etiologie potíží byla přisuzována nedostatečné kompenzaci psoriázy. Pro laboratorně progredující leukopenii a anémii byla provedena sternální punkce, cytologické vyšetření neprokázalo hematologické onemocnění. Sekundárně byla zjištěna mykotická ezofagitida, která byla залечена systémovými antimykotiky. Následně byl stav pacientky ještě

komplikován rozvojem zánětu příušní žlázy s nutností antibiotické terapie.

Pro přetrvávající psoriatickou erytrodermií (PASI 20,4, BSA 90%) s velkým dopadem na celkový stav pacientky a anamnézu rozvoje nežádoucích účinků při systémové terapii methotrexátem, respektive acitretinem, a současně jejich neúčinnost, byla v červnu 2020 zahájena biologická terapie (obrázek 1 a 2). Vzhledem k velkému rozsahu postižení a s přihlédnutím k celé řadě komorbidit byl zvolen preparát s deklarovanou vysokou mírou efektivity a bezpečnosti – inhibitor IL-23 – risankizumab. Již po 4 týdnech od zahájení biologické terapie risankizumabem pacientka pozorovala ústup tvorby šupin a sníženou potřebu aplikace

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



INZERCE

většího množství extern. Začala také pozorovat zarůstání kůže. V 16. týdnu od zahájení terapie došlo ke kompletní remisi psoriázy (PASI 0, BSA 0%) bez známek aktivity onemocnění, pouze s nálezem pozánětlivých změn na kůži (obrázek 3 a 4). Poslední kontrolu na naší klinice pacientka absolvovala v březnu 2021 (40. týden terapie) se stále přetrvávající výbornou terapeutickou odpovědí (PASI 0). Po celou dobu terapie risankizumabem se neobjevily žádné komplikace, celkový stav pacientky je stabilizovaný i z pohledu komorbidit.

Diskuze a závěr

Risankizumab patří k moderní generaci biologických léčiv určených k terapii psoriázy. Mechanismus účinku spočívá v inhibici regulačního cytokinu IL-23. Po subkutánní aplikaci risankizumabu byly maximální plazmatické koncentrace dosaženy po 3–14 dnech od podání. Biologický poločas eliminace činil 28 dní. Farmakokinetika risankizumabu u dospělých pacientů s ložiskovou psoriázou nebyla významně ovlivněna pohlavím, rasou, věkem ani tělesnou hmotností (1). Účinnost risankizumabu byla prověřena v několika klinických studiích. Ve studiích 3. fáze UltiMMA-1 a UltiMMA-2 byla prokázána výrazně vyšší účinnost risankizumabu ve srovnání s inhibitory IL-12/23 ustekinumabem. Dosažení odpovědi PASI 90 bylo v 16. týdnu dokumentováno u 75 % pacientů léčených risankizumabem ve srovnání s ustekinumabem, u kterého bylo zaznamenáno dosažení PASI 90 u 42 % pacientů (studie UltiMMA-1), resp. 48 % pacientů (UltiMMA-2). Úplného vymizení projevů psoriázy (PASI 100) dosáhlo v 16. týdnu ve studii UltiMMA-1 36 % pacientů léčených risankizumabem a 12 % pacientů léčených ustekinumabem. Po 16. týdnu dále terapeutická odpověď na risankizumab rostla a v 52. týdnu byla ve studii UltiMMA-1 dokumentována odpověď PASI 90 u 82 % pacientů a PASI 100 u 56 % pacientů ve srovnání s ustekinumabem, kde PASI 90 a PASI 100 dosáhlo 44 %, resp. 21 % pacientů (4). Ve studii IMMvent byla prokázána vyšší účinnost risankizumabu oproti TNF α blokátoru adalimumabu. V 16. týdnu dosáhlo terapeutické odpovědi PASI 90 72 % pacientů léčených risankizumabem ve srovnání se 47 % pacientů na adalimumabu (5). Ve studii IMMerge byla prokázána superiorita risankizumabu nad inhibitorem IL-17 secukinumabem,

v 52. týdnu dosáhlo léčebné odpovědi PASI 90 86,6 % pacientů ve skupině s risankizumabem oproti 57,1 % pacientů léčených secukinumabem (6). Dlouhodobá účinnost risankizumabu byla prokázána v rámci studie LIMMitless (extenze studií UltiMMA-1 a -2 a IMMvent), kdy i po více než 3 letech udrželo 85 % pacientů terapeutickou odpověď PASI 90 a 61 % pacientů PASI 100 (7). Dlouhodobá bezpečnostní data získaná ze studie LIMMitless dokumentovala výbornou tolerabilitu risankizumabu po dobu 208 týdnů trvajícího kontinuálního podávání. Po tuto dobu nebyl pozorován žádný výskyt systémové kandidózy, nespecifického střev-

ního onemocnění či reaktivity tuberkulózy. Výskyt malignity (mimo nemelanocytárních kožních nádorů), kardiovaskulárních příhod a závažných infekcí odpovídal výskytu těchto nemocí u běžné populace pacientů s psoriázou vhodných k systémové terapii (8, 9).

Risankizumab je bezpečným a vysoce účinným biologickým preparátem, což bylo prokázáno v mnoha klinických studiích. Naše zkušenosti s terapií risankizumabem jsou zatím limitované, nicméně prezentované sdělení naznačuje, že data z klinických studií mají potenciál realizace v reálné klinické praxi, a to i u velmi komplikovaných případů.

Obr. 3, 4. Kompletní remise onemocnění v 16. týdnu terapie risankizumabem



LITERATURA

1. Skyrizi, Souhrn informací o přípravu, datum poslední revize textu 15. 10. 2020.
2. Torres T. Selective Interleukin-23 p19 Inhibition: Another Game Changer in Psoriasis? Focus on Risankizumab. *Drugs*. 2017 Sep; 77(14): 1493–1503. doi: 10.1007/s40265-017-0794-1. PMID: 28770513.
3. Cetkovská P, Kojanová M, Arenberger P, Fabianová J. Současný stav moderní léčby psoriázy – aktualizovaná doporučení ČDS JEP k cílené léčbě závažné chronické psoriázy. *Cesko-Slovenska Dermatologie*. 2019; 94(4): 135–162. 28p.
4. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, Papp KA, Sofen H, Puig L, Foley P, Ohtsuki M, Flack M, Geng Z, Gu Y, Valdes JM, Thompson EH, Bachelez H. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018; 392(10148): 650–661. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6. Epub 2018 Aug 7. PMID: 30097359.
5. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, Tsai TF, Flack M, Gu Y, Williams DA, Thompson EH, Paul C. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10198): 576–586. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30952-3. Epub 2019 Jul 4. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jul 16: PMID: 31280967.
6. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, Geng Z, Paul C. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMmerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2021; 184(1): 50–59. doi: 10.1111/bjd.19341. Epub 2020 Sep 6. PMID: 32594522; PMCID: PMC7983954.
7. Papp KA, et al. 2020 Poster P1366 presented at the 29th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 29–31 October 2020, EADV Virtual Congress.
8. Gordon K, et al. Poster 16332, Pooled long-term safety analysis of risankizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis, presented at AAD 2020.
9. Leonardi C, et al. P9891, presented at the American Academy of Dermatology (AAD) Annual Meeting; 1–5 March 2019; Washington DC, US; 3. Gordon K, et al.

INZERCE