

Co je nového v biologické léčbě psoriázy

MUDr. Alena Machovcová, Ph.D., MBA

Dermatovenerologické oddělení FN v Motole, Praha

Klinika nemocí z povolání UK 1. LF a VFN, Praha

Psoriáza, i přes nesporné pokroky dosahované v léčbě tohoto onemocnění, stále zůstává nevléčitelným onemocněním. Biologická léčba znamenala revoluci v léčbě psoriázy. Stále probíhají klinické výzkumy a objevují se nové léčebné možnosti těžké psoriázy a psoriatické artritidy. Nově se začaly používat v léčbě psoriázy a psoriatické artritidy protilátky proti interleukinu (IL) 17.

Klíčová slova: ložisková psoriáza, biologická léčba psoriázy, interleukin 17, protilátky proti IL-17.

Advances in biological therapy for psoriasis

In spite of indisputable progress achieved in treating this condition, psoriasis still remains an incurable disease. Biological therapy has brought a revolution in the treatment of psoriasis. Clinical trials are still being carried out and new treatment options for severe psoriasis and psoriatic arthritis are emerging. Recently, anti-interleukin 17 antibodies have begun to be used in treating psoriasis and psoriatic arthritis.

Key words: plaque psoriasis, biological therapy for psoriasis, interleukin 17, anti-IL 17 antibodies.

Úvod

Psoriáza je chronické T-lymfocyty zprostředkované autoimunitní onemocnění, které postihuje 2–3% celosvětové populace; od 0,9% (v USA) do 8,5% (v Norsku). Prevalence psoriatické artritidy se uvádí mezi 2–26% (1–3). U 80% pacientů se vyskytuje mírná až středně těžká forma psoriázy, pro které jsou lokální léčba a fototerapie obvykle dostatečně účinné. Nicméně 20–30% pacientů trpí závažnějšími formami psoriázy, které vyžadují systémovou léčbu. Pokud primárně nasazená konvenční systémová léčba ztratí účinnost, objeví se nežádoucí účinky nebo léčba není dostatečně efektivní, je indikována léčba cílená, biologická (4).

V současné době se psoriáza považuje za multisystémové onemocnění, u řady pacientů je doprovázená dalšími závažnými chorobami, které mají podobnou patogenезi nebo jsou důsledkem chronického zánětu. Mezi tyto tzv. komorbidity patří např. kardiovaskulární onemocnění, metabolický syndrom (hypertenze,

obezita, dyslipidemie, inzulinová rezistence nebo diabetes mellitus), cerebrovaskulární choroby, chronická obstrukční choroba plicní a další. Klinické projevy lupénky často doprovází deprese, úzkostné stavy a sebevražedné tendence. Těžké formy psoriázy mohou zkrátit průměrnou délku života nemocného (u muže o 3,5 roku, u ženy o 4,4 roku) (1, 2, 5–7). Nemoc v negativním smyslu ovlivňuje kvalitu života a bývá velkým problémem v každodenním životě.

Až do zavedení biologické terapie byla k dispozici pouze konvenční systémová léčba psoriázy zahrnující methotrexát, cyklosporin a acitretin (7). Další léčebnou možností byla fototerapie PUVA nebo úzkopásmové UVB 311 nm. Ačkoliv tyto léčebné metody mohou být v řadě případů dostatečně účinné, jsou často doprovázeny celou řadou nežádoucích účinků nebo jsou pro pacienta nedostupné. Na fototerapii musí pacienti docházet několik měsíců nejméně třikrát týdně (což není pro

všechny dostupné), u PUVA metody je zvýšené riziko výskytu kožních nádorů a oxoralen není registrován v České republice. Podávání cyklosporinu je limitováno maximálně na 1–2 roky. Důvodem jsou závažné vedlejší účinky při dlouhodobém podávání (nefrototoxicita, hypertenze, riziko maligních nádorů, infekční komplikace). Při dlouhodobé terapii methotrexátem se neřídko objeví hepatotoxicita, méně často dřeňový útlum. Problémem bývá jeho špatná tolerance v důsledku rozvoje horního dyspeptického syndromu. Acitretin má řadu nežádoucích účinků mukokutánní povahy, ale nejzávažnějším je teratogenní efekt (7–11).

Zásadní obrat v léčbě psoriázy přinesla biologická léčba, která je k dispozici pro pacienty s chronickou stacionární psoriázou od roku 2004, v České republice od roku 2006 (4). Biologické přípravky cílí na specifické molekuly imunitního systému. V léčbě se používají antagonisté tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF- α) (etanercept, adalimumab, infliximab),

protilátky proti interleukinu (IL) 12/23 (ustekinumab) a nově registrované protilátky proti IL-17 (secukinumab, ixekizumab). Zaregistrován byl také apremilast, inhibitor fosfodiesterázy 4, který se jako první biologikum užívá perorálně (4, 7, 8, 12–17).

Role IL-17 v patogenezi psoriázy

Výsledky klinických studií dokazují pozitivní terapeutický účinek inhibice IL-17A nebo receptoru pro IL-17A (IL-17RA). To svědčí o ústřední roli IL-17 v patogenezi psoriázy. Cytokiny z rodiny IL-17 produkují hlavně Th17 lymfocyty, které se diferencují z naivních CD4+ lymfocytů v přítomnosti transformačního růstového faktoru beta (TGF-β), IL-6 a IL-1. Jejich přežití a aktivace jsou řízeny zejména IL-23. Produkce IL-17 tedy úzce souvisí a závisí na přítomnosti IL-23. Ostatní buňky, které také vytvářejí IL-17, jsou Tc17 lymfocyty, žírné buňky, neutrofilové a natural killer (NK) buňky (3, 8, 13–18).

Rodina IL-17 se skládá ze šesti cytokinů (IL-17A až IL-17F) a pěti receptorů (IL-17RA až IL-17RE). IL-17A je jejím prototypem. Jedná se o dimerní glykoprotein, který se vyskytuje buď jako homodimer dvou řetězců (IL-17A, IL-17F), nebo jako heterodimer (IL-17A s IL-17F). Homodimery IL-17A a IL-17F a heterodimer IL-17A / F sdílejí pro signalizaci společnou receptorovou podjednotku (IL-17RA) (4, 15, 16, 19). Význam IL-17 v patogenezi psoriázy potvrzuje fakt, že hladiny IL-17 (17A, 17C, 17F) jsou zvýšené v psoriatických lézích, v krvi pacientů s psoriázou a hladiny korelují se závažností onemocnění (18–23).

Kromě keratinocytů ovlivňuje IL-17A a IL-17F i další buňky (např. endoteliální buňky, synoviální buňky, fibroblasty, chondrocyty, osteoblasty, monocytů). IL-17A a IL-17RA hrají proto důležitou roli v patogenezi některých dalších chorob, jako jsou revmatoidní artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, uveitida, Crohnova choroba, roztroušená skleróza (3).

Biologické přípravky blokuje IL-17

Secukinumab (Cosentyx) je plně humaní monoklonální protilátka IgG1/κ blokuje IL-17A. Je registrována (v USA i v Evropě v lednu 2015) pro léčbu středně těžké až těžké formy psoriázy (léčba je hrazená ve 2. linii). V listopadu 2015 byly indikace secukinumabu rozšířené o psoriatickou artritidu a ankylozující

Tab. 1. Hodnocení účinku léčby v týdnech 12, resp. v týdnu 16. (upraveno dle citací 19, 24–28)

Látka	Studie	Dávka	PASI 75 %	PASI 90 %	PASI 100 %
secukinumab	ERASURE	150 mg	71,6	39,1	12,8
		300 mg	81,6	59,2	28,6
	FIXTURE	300 mg	67,0	41,9	14,4
		300 mg	77,1	54,2	24,1
ixekizumab	UNCOVER-1	80 mg Q2W	89,1	70,9	35,3
		80 mg Q4W	82,6	64,6	33,6
	UNCOVER-2	80 mg Q2W	89,7	70,7	40,5
		80 mg Q4W	77,5	59,7	30,8
	UNCOVER-3	80 mg Q2W	87,3	68,1	37,7
		80 mg Q4W	84,2	65,3	35,0

Tab. 2. Hodnocení účinku léčby v týdnu 52, resp. v týdnu 60 (upraveno dle citací 19, 24–28)

	Studie	Dávka	PASI 75 %	PASI 90 %	PASI 100 %
secukinumab	CLEAR	300 mg		76,0	46,0
ixekizumab	UNCOVER-1, 2	80 mg Q2W	83,3*	76,5*	57,5*
		80 mg Q4W	74,4*	66,7*	49,7*
	UNCOVER-3	80 mg Q2W	83,0	73,0	55,0
		80 mg Q4W	80,0	71,0	52,0

*dávkování shodné pro studie UNCOVER-1, UNCOVER-2 (liší se indukční léčbou 12 týdnů), poté je dávkování 80 mg každé 4 týdny

spondylitidu. Standardní dávkování pro ložiskovou psoriázu je 300 mg podávané podkožně jednou týdně (v týdnech 0, 1, 2, 3, 4) a poté 300 mg každé čtyři týdny. Účinnost secukinumabu byla hodnocena v několika klinických studiích (ERASURE, FIXTURE) (24). Výsledky z uvedených studií jsou shrnuty v tabulce (tab. 1) (24). Ve studii CLEAR se secukinumab srovnával s ustekinumabem (25, 26). Po 16 týdnech, PASI 90 (90% zlepšení) dosáhlo 79% pacientů léčených secukinumabem a 58% pacientů léčených ustekinumabem. V 52. týdnu uvedené studie PASI 90 dosáhlo 76% pacientů ve skupině secukinumabu ve srovnání s 61% ve skupině ustekinumabu (25, 26). Výsledky po 52 týdnech léčby jsou uvedené v tabulce (tab. 2).

Ixekizumab (Taltz) je humanizovaná monoklonální protilátka IgG4 proti IL-17A, která byla registrována v USA v březnu 2016 a v Evropě v dubnu 2016 k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých (podmínky úhrady dosud nebyly stanoveny). Standardní dávkování pro ixekizumab je 160 mg v týdnu 0, následované dávkou 80 mg v týdnu 2, 4, 6, 8, 10 a 12. Následně se aplikuje 80 mg každé čtyři týdny. Výsledky klinických studií jsou uvedeny v tabulce (tab. 1) (27, 28). Ve studiích UNCOVER-2 a UNCOVER-3 byl srovnáván ixekizumab (80 mg každé dva týdny po

160 mg počáteční dávce, resp. 80 mg každé čtyři týdny po úvodní dávce 160 mg) s etanerceptem v dávce 50 mg dvakrát týdně (28). Ve studii UNCOVER-2 ve 12. týdnu dosáhlo PASI 75 90% pacientů (ixekizumab 80 mg každé dva týdny), resp. 78% pacientů (ixekizumab 80 mg každé čtyři týdny) a 42% pacientů léčených etanerceptem.

Nežádoucí účinky

IL-17A a IL-17F jsou významné v ochraně před extracelulárními bakteriálními a houbovými patogeny, jako jsou *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter rodentium*, *Candida albicans*, v menší míře proti *Staphylococcus aureus*. V menší míře Th17 lymfocyty produkující IL17 hrají roli v ochraně proti intracelulárním bakteriím, jako jsou *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica* a *Mycobacterium tuberculosis*. Bylo prokázáno, že genetický defekt IL-17RA u lidí je spojen s recidivující nebo chronickou mukokutánní kandidózou nebo infekcí způsobenou *Staphylococcus aureus* (14–19). Žádné z invazivních plísňových infekcí nebyly v klinických hodnoceních se secukinumabem nebo ixekizumabem hlášeny (19, 24–28). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly zánět nosohltanu, infekce horních cest dýchacích, bolesti kloubů, zarudnutí v místě injekce, nevolnost, bolesti hlavy a svědění (14–19, 24–28).

Význam v léčbě

Secukinumab a ixekizumab představují nové možnosti léčby psoriázy. Posunuly se současně i hranice v hodnocení účinku léčby. Vyšší klinická účinnost pozorovaná u pacientů s psoriázou po léčbě přípravky blokujícími IL-17A nebo jeho receptor potvrzují hypotézu, že IL-17 signalizace má velmi významnou úlohu v patogenezi tohoto imunitně zprostředkovaného onemocnění. PASI 75 je nyní nejčastěji používaným měřítkem k vyhodno-

cení účinnosti léku v klinických studiích s psoriázou a aktuálním léčebným cílem. Dosažení PASI 90, popř. navození kompletní remise onemocnění při terapii novými biologickými preparáty jsou dosažitelným cílem pro větší počet pacientů. Secukinumab a ixekizumab byly obecně dobře snášeny ve studiích. Nicméně bude zapotřebí dlouhodobého sledování ke stanovení dlouhodobé účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti těchto dvou nových biologických přípravků.

Závěr

Biologická léčba je zásadním přínosem v terapii psoriázy a řady dalších imunitně podmíněných onemocnění. S prohlubujícími se znalostmi o patogenezi psoriázy se objevují stále nové, účinnější léčebné přípravky a současně se zvyšují nároky na účinnost biologické léčby. I když se jedná o finančně nákladnou léčbu, pro pacienty znamená výrazný benefit a umožňuje jim běžný život.

LITERATURA

1. Prey S, Pau C, Bronsard V, et al. (2010), Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *JEADV* 2010; 24(Suppl.2): 31–35.
2. Villani AP, Rouzaud M, Sevrain M, et al. Symptoms dermatologists should look for in daily practice to improve detection of psoriatic arthritis in psoriasis patients: an expert group consensus. *JEADV* 2014; 28(Suppl.5): 27–32.
3. Lønnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7: 251–259.
4. Cetkovská P, Kojanová M. Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. *Čes-slov Derm*, 2012; 87(1): 1–76.
5. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *JEADV* 2013; 27(Suppl. 3): 12–29.
6. Machado-Pinto JM, Diniz MS, Bavoso NC. Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol* 2016; 91(1): 8–16.
7. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *JDDG* 2012; 10: S1–S95.
8. Bachelez H. Interleukin-17 inhibition: a route to psoriasis clearance? *Lancet* 2015; 386: 510–512.
9. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *JEADV* 2010; 24: 2–9.
10. Machovcová A. Konvenční systémová léčba chronické plakové psoriázy v éře biologik. *Dermatol. praxi* 2013; 7(4): 152–155.
11. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* (2011); 303(1): 1–10.
12. Arenberger P, Cetkovská P, Kojanová M. Biologická léčba psoriázy. *Acta medicinae* 2012; 4(1): 44–49.
13. Lebwohl M. Do we need more psoriasis therapies? *Lancet* 2015; 386: 512–514.
14. Malakouti M, Brown GE, Wang E, et al. The role of IL-17 in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2015; 26(1): 41–44.
15. Lynde CW, Poulin Y, Vender R et al. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *JAAD* 2014; 71: 141–150.
16. Girolomoni G, Mrowietz U, Paul C. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol* 2012; 167: 717–724.
17. Farahnik B, Beroukhim K, Zhu TH, et al. Ixekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of Phase III Trials. *Dermatol Ther* 2016; 6(1): 25–37.
18. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1181–1189.
19. Gordon KB, Leonardi CL, Lebwohl M, et al. A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17a monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 1176–1182.
20. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1207–1211.
21. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204: 3183–3194.
22. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN-gamma: mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol* 2008; 181: 4733–4741.
23. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, et al. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1373–1383.
24. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326–338.
25. Thaci D, Blauvelt A, Reich 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: 400–409.
26. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 541–551.
27. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, et al. 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* 2016 Sep 20, pii: S0190–9622(16)30624–7. doi: 10.1016/j.jaad.2016.08.008. [Epub ahead of print].
28. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al. Phase 3 Trials of Ixekizumab in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 345–356.