

Nové poznatky o biologické léčbě ložiskové psoriázy etanerceptem

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK v Hradci Králové

Etanercept je biologikum, které inhibuje TNF α a je určeno mimo jiné k léčbě ložiskové lupénky. Jeho efektivita je prověřena řadou studií: při běžném dávkování (50 mg/týdně inj. s. c.) téměř polovina nemocných zaznamená 50% zlepšení do půl roku. Etanercept je účinný i při opětném nasazení a lze ho použít i u těžké psoriázy v dětském věku.

Etanercept je poměrně bezpečným lékem, velmi se diskutují rizika dlouhodobé léčby biologiky (možnost aktivace tbc, vznik lymfomů aj.).

Klíčová slova: etanercept, ložisková psoriáza.

New findings on biological therapy of plaque psoriasis with etanercept

Etanercept is a biological agent inhibiting TNF α and is used, among other things, for the treatment of plaque psoriasis. Its effectiveness has been confirmed in a number of studies: with routine dosage (50 mg/week by subcutaneous injection), nearly half of the patients experience a 50% improvement within six months. Etanercept is effective even when readministered and can be used to treat severe psoriasis in children.

Etanercept is a relatively safe drug; risks of long-term therapy with biologics including possible activation of TB or development of lymphomas are discussed.

Key words: etanercept, plaque psoriasis.

Dermatol. praxi 2009; 3(1): 29–30

Úvod

Etanercept je lidský rekombinantní fúzní protein Fc fragmentu IgG1 receptoru a extracelulární domény receptoru tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α), který funguje jako kompetitivní inhibitor vůči cirkulujícímu TNF α tím, že brání jeho vazbě na receptor na povrchu buněčné membrány. Je dodáván v přípravku Enbrel® inj.: po 25 mg a 50 mg (1). Nejobvyklejší dávka činí 50 mg/týden v subkutánní injekci bez ohledu na tělesnou hmotnost.

Účinnost léčby

Účinnost léčby ložiskové lupénky byla hodnocena v řadě studií (2), zkušenosti již přesahují 10 let. Ve velkých studiích fáze III, které zahrnovaly více jak 1700 nemocných, byla zkoumána účinnost krátkodobé léčby etanerceptem (3, 4). PASI 75 bylo dosaženo u 34–49% nemocných po 12 týdnech léčby (PASI je index závažnosti klinického nálezu u lupénky, při kterém se hodnotí velikost postižené plochy, zarudnutí, infiltrace, šupení a olupování ložisek). PASI 50 (resp. 75) znamená pokles indexu o 50% (resp. o 75%), tedy vylepšení klinického stavu. Tyto výsledky se projevily nejen ve zlepšení celkového hodnocení stavu nemocných jak lékaři, tak pacienti, ale také ve zlepšení kvality života. V jedné studii dokonce léčba etanerceptem vedla k poklesu skóre depresí a únavy (4). Odpověď na léčbu etanerceptem se jevila jako závislá na dávce:

PASI 75 dosáhlo za 12 týdnů více nemocných ve skupině s dávkováním 50 mg 2x týdně než s 25 mg 2x týdně. Prodloužení léčby na 24 týdnů také zlepšovalo odpověď léčby a to u 44–45% nemocných s 25 mg 2x týdně a u 59% s 50 mg 2x týdně (3, 5). V jiné studii (6) ve 24. týdnu léčby 71% nemocných dosáhlo PASI 75 a též kvalita života se zlepšila o 71% při dávkování 50 mg 1x týdně.

Také údaje o dlouhodobější léčbě (60 týdnů) etanerceptem byly již publikovány: otevřená pokračovací část studie III. fáze prokázala, že pokračující léčba zlepšila odpovědi u nemocných, kteří zpočátku nedosáhli PASI 50 (3, 7). Tito „non-respondéři“ z první části studie (n = 157) pokračovali v léčbě etanerceptem 25,50 nebo 100 mg/týden (7). V 36. týdnu ze 145 původních „non-respondérů“ 43% dosáhlo PASI 50 a 12% dosáhlo PASI 75. V 60. týdnu (n = 112) pak 55% mělo PASI 50 a 23% mělo PASI 75. Tyto údaje svědčí pro to, že pokračování léčby etanerceptem u osob s počáteční špatnou odpovědí může být výhodné v dlouhodobějším výhledu.

V jiné dlouhodobé otevřené studii s podáváním etanerceptu 50 mg týdně je popsáno u 63% nemocných z celkového počtu 591 ve 48. týdnu zlepšení s PASI 75. Avšak mírné snížení odpovědi bylo shledáno při prodloužení léčby na 96 týdnů, kdy PASI 75 bylo zaznamenáno jen u 51% nemocných (8).

Pro denní praxi je důležité, zda v určitých situacích (např. operacích, jiných těžších onemocněních) je možné etanercept vysadit a zda při opětném nasazení je účinný. Ve studii z Malagy (9) bylo sledováno 66 nemocných (v průměru po 3, 4 roky), u kterých po počátečních 12 týdnech 50 mg 2x týdně byla dávka zredukována na 2x25 mg/týden (někteří začínali na této dávce) a po 24 týdnech ukončena. Jeden cyklus mělo 37,9%, dva 27,3%, tři 28,8% a čtyři 3,0% nemocných. Pokles PASI skóre byl větší u vyšší počáteční dávky etanerceptu, nicméně podobný léčebný úspěch byl zaznamenán u nemocných i v druhém a třetím cyklu léčby etanerceptem (téměř všichni dosáhli PASI 50 a asi polovina z nich PASI 90). Délka navozené remise po prvním cyklu byla v průměru 3,7 měsíců při nižším dávkování a 6,1 měsíců při vyšším dávkování etanerceptu.

Etanercept začal být používán i k léčbě psoriázy u dětí, např. v chicagské dětské nemocnici (10). Dvojitě slepé studie se účastnilo 211 pacientů ve věku 4–17 let, dávka etanerceptu byla 0,8 mg/kg s. c. 1x týdně. Po 12 týdnech léčby dosáhlo hodnoty PASI 75 celkem 57% pacientů a ve 36. týdnu to bylo 68% pacientů.

Bezpečnost

Ačkoliv bezpečnost léčby etanerceptem je zásadní věcí, většina dat je získána ze studií s jinými diagnózami než je ložisková psoriáza,

především s diagnózou revmatoidní artritidy. Dostupná data z psoriatických studií svědčí pro to, že etanercept je všeobecně dobře snášen. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi jsou lokální reakce po injekci (5, 11, 12). Jinými obvyklými nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy, záněty horních cest dýchacích a chřipce podobné příznaky (4, 5, 11).

Jako blokátor TNF α je etanercept kontraindikován u nemocných s těžkým srdečním selháváním nebo s demyelinizačním onemocněním v anamnéze. Jeho podávání může být také spojeno s reaktivací hepatitidy B a latentní tuberkulózy, popř. výskytem nového infektu tuberkulózou (12). Další údaje o komplikacích blokády TNF α etanerceptem jsou získány ze studií s léčbou revmatoidní artritidy (tam je vyšší výskyt lymfomů i bez léčby anti-TNF α , závislý na aktivitě onemocnění) a zahrnují zvýšené riziko těžkých infekcí a lymfomu, ale nikoliv jiných malignit (13, 14).

Objasnění problematiky vzniku či aktivace nádorového onemocnění při léčbě biologiky je natolik potřebné, že se pozorně sbírají jakékoliv kazuistiky na toto téma. Nejnověji autoři z Detroitu (15) popsali případ 59letého muže s 12letou anamnézou lupénky a psoriatické artritidy, u kterého se v r. 1980 vyvinul primární B-lymfom mozku a následně ozařováním provokovaný meningiom. Jeho těžká psoriáza (BSA > 10) nezabírala na fototerapii, methotrexat a acitretin. Proto bylo přistoupeno k léčbě etanerceptem – po 3 měsíce 2 $\times$ 50 mg/týden, pak 2 $\times$ 25 mg/týden pokračováno. Po 22 měsících kontinuální léčby zůstává jen několik zarudlých

šupících se ložisek na dolních končetinách. Pravidelné kontroly mozku vykazují normální nález, nicméně autoři vyzývají k maximální obezřetnosti.

Velmi zajímavá je analýza randomizovaných, kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií s jednotlivými biologiky. Celkem 16 studií zahrnujících 7931 nemocných bylo hodnoceno z hlediska výskytu jednoho nebo více nežádoucích účinků i vážné nežádoucí příhody během 10–30 týdnů léčby (16). Bylo zjištěno (což dosud nebylo nikde zveřejněno) vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků u alefaceptu, efalizumabu a infliximabu.

Závěr

Z přehledu dosud publikovaných studií vyplývá, že etanercept se jeví jako účinné a poměrně bezpečné biologikum v léčbě ložiskové lupénky.

Literatura

1. Thaci D. Long-term data in the treatment of psoriasis. *Brit. J. Derm.* 2008; 159(Suppl. 2): 18–24.
2. Benáková N, Štork J. Novinky v léčbě psoriázy biologiky a standardními systémovými léky. *Čes-slov. Derm.* 2008; 83(4): 191–202.
3. Leonardi CI, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 2014–2022.
4. Tying S, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29–35.
5. Papp KA, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Brit. J. Derm.* 2005; 152: 1304–1312.
6. van der Kerkhof PCM, et al. Once weekly administration of etanercept 50 mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomi-

zed controlled trial with open-label extension. *Brit. J. Derm.* 2008; 159: 1177–1185.

7. Krueger GG, et al. Patients with psoriasis respond to continuous open-label etanercept treatment after initial incomplete response in a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Acad. Derm.* 2006; 3(Suppl. 2) 112–119.

8. Tying S, et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch. Derm.* 2007; 143: 719–726.

9. Barrera MV, et al. Etanercept in the treatment and retreatment of psoriasis in daily clinical practice. *Eur. J. Derm.* 2008; 18: 683–687.

10. Paller AS, et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 241–251.

11. Gottlieb AB, et al. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch. Derm.* 2003; 139: 1627–1632.

12. Smith CH, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Brit. J. Derm.* 2005; 153: 486–497.

13. Bongartz T, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infection and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275–2285.

14. Geborek P, et al. Tumour necrosis factor blockers do not increase overall tumour risk in patients with rheumatoid arthritis but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 699–703.

15. Chong BF, Wong HK. Treatment of psoriasis with etanercept in a patient with a history of primary B-cell lymphoma. *Clin. Exp. Derm.* 2008, v tisku.

16. Brimhall AK, et al. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Brit. J. Derm.* 2008; 159: 274–285.

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

*Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
ettler@fnhk.cz*