

Dlouhodobá bezpečnost adalimumabu a nové indikace pro dermatologii

MUDr. Veronika Slonková, Ph.D., prof. MUDr. Vladimír Vašků, CSc.

I. dermatovenerologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Adalimumab je rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF-alfa). Je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, u kterých došlo k selhání odpovědi na jinou systémovou léčbu včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA, nebo pokud je u nich tato terapie kontraindikována nebo ji netolerují. Nově je indikace rozšířena i pro léčbu středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy rukou a/nebo nohou, a to na základě studie REACH. V této studii bylo prokázáno, že léčba adalimumabem vede ke snížení bolesti, zlepšuje psoriatické postižení nehtů a výrazně tím zlepšuje kvalitu života pacientů s palmoplantární psoriázou. Adalimumab je účinný a zároveň bezpečný lék pro dlouhodobou léčbu chronické ložiskové psoriázy.

Klíčová slova: adalimumab, bezpečnost, palmoplantární psoriáza.

Adalimumab – long-term safety and new indications in dermatology

Adalimumab is a recombinant human monoclonal antibody against tumour necrosis factor alfa (TNF-alfa). It is indicated for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in adults in whom other systemic treatment is not efficacious or it is contraindicated or not tolerated. Now, based on REACH study, adalimumab is also indicated in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of hands and/or feet. REACH study proved that treatment with adalimumab resulted in better quality of life because of reduced pain and nail improvement. Adalimumab is efficacious and safe drug for a long-term treatment of chronic plaque psoriasis.

Key words: adalimumab, safety, palmoplantar psoriasis.

Dermatol. praxi 2015; 9(2): 67–68

Úvod

Adalimumab je rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF-alfa). Je produkován ovariálními buňkami čínských křečků. Mechanismus účinku adalimumabu spočívá v tom, že váže solubilní TNF-alfa a blokuje jeho interakci s povrchovými receptory (1).

Indikace v dermatologii

Adalimumab je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, u kterých došlo k selhání odpovědi na jinou systémovou léčbu včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA, nebo pokud je u nich tato terapie kontraindikována nebo ji netolerují (1). O nových možnostech léčby adalimumabem v dermatologii bude pojednáno později.

Další indikace adalimumabu

Adalimumab je v současné době kromě psoriázy indikován k léčbě revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy (polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy a entezopatické artritidy), axiální spondylartritidy, ankylozující spondylitidy (AS), axiální spondylartritidy bez radiologického průkazu AS, psoriatické artritidy, Crohnovy choroby (včetně pediatrických pacientů od 6 let věku) a ulcerózní kolitidy (1).

Dávkování

Doporučená úvodní dávka adalimumabu (přípravek Humira) pro léčbu psoriázy pro dospělé pacienty je 80 mg podaných subkutánně, po níž následuje dávka 40 mg subkutánně každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce.

Pokračování v léčbě po dobu delší než 16 týdnů je nutno pečlivě zvážit u těch pacientů, u kterých nedošlo k během této doby k odpovědi (1).

Bezpečnost

Bezpečnost a účinnost adalimumabu byla studována u dospělých pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou ($\geq 10\%$ BSA a Psoriasis Area and Severity Index (PASI) ≥ 12 nebo ≥ 10), kteří byli kandidáty pro systémovou léčbu nebo fototerapii v několika randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích (1). Psoriatická studie I (REVEAL) hodnotila 1 212 pacientů ve třech fázích léčby a porovnávala adalimumab s placebem. Psoriatická studie II (CHAMPION) porovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu oproti methotrexátu a placebo u 271 pacientů. V těchto studiích byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi PASI 75 v týdnu 16 od výchozího stavu. Ve studii REVEAL dosáhlo PASI 75 v týdnu 16 téměř 71 % pacientů léčených adalimumabem, v porovnání s 6,5 % pacientů léčených placebem. Ve studii CHAMPION dosáhlo PASI 75 v týdnu 16 téměř 80 % pacientů léčených adalimumabem, ale jen

35,5 % pacientů léčených methotrexátem a 19 % pacientů léčených placebem.

Významné zlepšení v týdnu 16 oproti výchozímu stavu v porovnání s léčbou placebem (studie I a II) a MTX (studie II) bylo prokázáno v DLQI (Dermatology Life Quality Index). Ve studii I došlo také k významnému zlepšení fyzické a mentální části celkového skóre SF-36 v porovnání s placebem.

Výše zmíněné studie prokázaly, že adalimumab je účinný a zároveň bezpečný lék pro dlouhodobou léčbu chronické ložiskové psoriázy.

Nové možnosti léčby adalimumabem v dermatologii

Loni byla rozšířena indikace adalimumabu pro dermatologii i na **středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázu rukou a/nebo nohou**. Toto rozšíření bylo schváleno na základě randomizované, dvojitě zaslepené studie REACH, která proběhla v USA a Kanadě a jejíž výsledky byly publikovány v roce 2011. **Studie REACH** (Randomized controlled Evaluation of Adalimumab in the treatment of CHronic plaque psoriasis of the hands and feet) srovnávala účinnost a bezpečnost adalimumabu v porovnání s placebem (1, 2). Do studie bylo zařazeno celkem 72 pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou kdekoli na kůži a současně středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou na rukou a/nebo nohou, kteří byli kan-

didáty pro systémovou léčbu. Pacienti s palmo-plantární pustulózou nebyli do studie zahrnuti. Závažnost postižení rukou a nohou byla hodnocena pomocí Physician's Global Assessment of the hands and/or feet (hPGA). Toto skóre hodnotí erytém, desquamaci, hyperkeratózu, ragády a pustuly jak ve dlaních, tak na ploskách. Pacienti byli léčeni po dobu 16 týdnů buď adalimumabem (v úvodní dávce 80 mg, po níž následovala dávka 40 mg každý druhý týden) nebo placebem. V týdnu 16 byl v obou skupinách hodnocen podíl pacientů, kteří dosáhli hPGA „čisté“ (úplné vymizení lézí) nebo „téměř čisté“ (téměř úplné vymizení lézí). Pacienti, kteří byli léčeni adalimumabem, dosáhli hPGA skóre „čisté“ nebo „téměř čisté“ v 30,6%, zatímco pacienti, kteří dostávali placebo, jen ve 4,3%. Studie pak pokračovala dalších 12 týdnů, přičemž všichni pacienti byli léčeni adalimumabem. V týdnu 28 od začátku studie se opět hodnotila účinnost a bezpečnost adalimumabu, přičemž hPGA skóre „čisté“ nebo „téměř čisté“ přetrvávalo u 25% pacientů léčených od začátku adalimumabem. Lepší efekt byl prokázán u psoriázy rukou než u postižení nohou, což může být dáno např. tím, že opakované dráždění plosek při chůzi vede k opakovanému Koebnerovu fenoménu.

Současně v této studii byla hodnocena i **bolest**, která bývá u postižení rukou a nohou výrazná a významně snižuje kvalitu života pacientů. Bolest byla hodnocena pomocí vizuální analogové stupnice (VAS – visual analogue scale). V týdnu 16 byla průměrná hodnota VAS u pacientů léčených adalimumabem 26,6, zatímco u pacientů léčených placebem téměř dvakrát vyšší (4).

Velmi negativní dopad na kvalitu života pacientů má i psoriatické postižení nehtů, které je popisováno u 55% pacientů s kožními lézemi a téměř u 90% pacientů s psoriatickou artritidou. Proto byl dále hodnocen účinek léčby na **zlepšení psoriázy nehtů**, a to pomocí NAPSI skóre. V týdnu 16 dosáhlo 50% snížení NAPSI skóre 50% pacientů léčených adalimumabem, zatímco ve skupině pacientů, kteří dostávali placebo, to bylo jen 8%. V týdnu 28 došlo k dalšímu zlepšení psoriatického postižení nehtů, a to u 54% pacientů od začátku léčených adalimumabem a u 38% pacientů, kteří v 16. týdnu byli switchováni na adalimumab.

Mezi nejčastější **nežádoucí účinky** patřila nasopharyngitis (u 27% pacientů léčených adalimumabem a u 13% pacientů léčených placebem), dále bolesti hlavy, průjem a reakce v místě vpichu. Všechny reakce byly **mírné**. Nebyla zaznamenána žádná vážná infekce, tuberkulóza, demyelinizační onemocnění, lupus-like syndrome, lymfom ani melanomový kožní nádor. Rovněž jen u malého

procenta pacientů došlo během léčby ke zhoršení psoriázy (u 4% léčených adalimumabem a u 9% léčených placebem). V některých studiích bylo popsáno zhoršení či dokonce vznik psoriázy ve dlaních a na ploskách v souvislosti s léčbou anti TNF preparáty, ale tyto tzv. paradoxní reakce se většinou vyskytly u pacientů léčených pro další imunitní onemocnění.

Palmo-plantární psoriáza

Palmo-plantární psoriáza představuje závažný zdravotní i terapeutický problém (obrázek 1). Až 40% pacientů s psoriázou má současně psoriatické postižení dlaní a plosek (3). Klinicky se rozlišuje hyperkeratotický nebo pustulární typ, případně kombinace obou (4). Pacienti udávají výraznou bolest a často jsou značně omezeni v běžných denních aktivitách. Palmo-plantární psoriáza proto výrazně zhoršuje kvalitu života, přestože postihuje jen malou část celkového tělesného povrchu (BSA – body surface area) – méně než 5% BSA (2). Představuje značný terapeutický problém, protože lokální léčba a fototerapie je často nedostatečně účinná a celková terapie je limitována nežádoucími účinky.

Na základě posledních studií se doporučuje u pacientů s palmo-plantární psoriázou začít lokální terapií, a to silnými kortikosteroidy v kombinaci s calcipotriolem nebo tazarotenem. Pokud tato léčba není účinná, lze přidat fototerapii (lokální PUVA nebo UVB 311 nm) nebo systémovou léčbu (zejména retinoidy, ale lze zkusit i methotrexát či cyklosporin) (2). Celková terapie biologie byla popsána v několika studiích s dobrým efektem, ale klasická palmo-plantární psoriáza nesplňuje pravidlo 10, tzn. postihuje méně než 10% BSA, proto klinické údaje byly limitované. Byl popsán příznivý efekt efalizumabu, etanerceptu, adalimumabu, infliximabu i ustekinumabu (3, 5, 6, 7). Vzhledem k omezenému počtu léčených pacientů však byla doposud biologická léčba off-label. Od loňského roku byla na základě již zmíněné studie REACH rozšířena indikace adalimumabu pro dermatologii, a to středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy rukou a/nebo nohou. Léčba adalimumabem proto představuje pro tuto skupinu pacientů novou šanci na plnohodnotný život.

Nové indikace pro dermatologii

Od dubna tohoto roku je schválena léčba adalimumabem pro středně těžkou a těžkou chronickou ložiskovou **psoriázu dětí**, a to **od 4 let věku**. Léčba adalimumabem je indikována v případech neúspěšné lokální terapie a PUVA terapie, není nutná další systémová léčba vzhledem k jejím nežádoucím účinkům u dětí.

Obrázek 1. Palmo-plantární psoriáza – hyperkeratotický typ



Dále bude **koncem** tohoto **roku** schválena léčba adalimumabem u těžkých případů **hidradenitis suppurativa**, což je onemocnění často velmi refrakterní na léčbu a velmi zhoršující kvalitu života pacientů.

Závěr

Chronická ložisková psoriáza rukou a nohou výrazně zhoršuje kvalitu života pacientů, ačkoliv postihuje jen malou část celkového tělesného povrchu (BSA – body surface area). Představuje značný terapeutický problém, protože lokální léčba a fototerapie je často nedostatečně účinná a celková terapie je limitována nežádoucími účinky. Léčba adalimumabem proto představuje pro tuto skupinu pacientů novou šanci na plnohodnotný život.

Literatura

1. Humira, souhrn informací o přípravku, květen 2014.
2. Leonardi C, Langley RG, Papp K, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Arch Dermatol 2011; 147: 429–436.
3. Au SC, Goldminz AM, Kim N, et al. Investigator initiated, open-label trial of ustekinumab for the treatment of moderate to severe palmo-plantar psoriasis. J Dermatolog Treat 2013; 24: 179–187.
4. Farley E, Masrou S, McKey J, et al. Palmo-plantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 1024–1031.
5. Bissonnette R, Poulin Y, Guenther L, et al. Treatment of palmo-plantar psoriasis with infliximab: a randomized, double-blind placebo-controlled study. J Eur Acad Dermatol Venerol 2011; 25: 1402–1408.
6. Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C, et al. Etanercept in the treatment of palmo-plantar pustulosis. J Drugs Dermatol 2008; 7: 940–946.
7. Marsland AM, Chalmers RJ, Hollis S, et al. Interventions for chronic palmo-plantar pustulosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; (1): CD001433.

Článek přijat redakcí: 8. 3. 2015

Článek přijat k publikaci: 28. 4. 2015

MUDr. Veronika Slonková, Ph.D.
I. dermatovenerologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
veronika.slonkova@fnusa.cz

