

dr n. med. Dorota Wielowieyska-Szybińska

Centrum Medyczne LUX MED w Krakowie

Leki biologiczne w chorobach dermatologicznych – najnowsze doniesienia

Stosunkowo nową grupą leków mających zastosowanie w dermatologii są leki biologiczne. Pojawiły się one dzięki szybkiemu rozwojowi biotechnologii, inżynierii genetycznej oraz znacznie lepszemu zrozumieniu patogenezы chorób skóry. Mechanizm działania leków biologicznych opiera się na naśladowaniu lub blokowaniu funkcji naturalnych białek organizmu. Na dzień dzisiejszy do leczenia wprowadzono kilka cząsteczek, ale kilkadziesiąt innych produktów przechodzi aktualnie różne fazy badań klinicznych.

Można się więc spodziewać, że w ciągu najbliższych kilku lat leki biologiczne będą coraz częściej stosowane, będzie rosła liczba wskazań dla tego typu terapii, poprawi się skuteczność leczenia, a przy tym, być może, ostatecznie obniżą się koszty tego rodzaju procedur. Na polskim rynku jest aktualnie zarejestrowanych kilka leków biologicznych o różnej budowie cząsteczkowej: przeciwciała monoklonalne, białka fuzyjne i ludzkie rekombinowane cytokiny. Przeciwciała monoklonalne, w zależności od zawartości białka mysiego, dzieli się na chimeryczne (25% białka mysiego), humanizowane (10% białka mysiego) oraz ludzkie (nie zawierające białka mysiego). Mają one zdolność łączenia i blokowania specyficznych białek organizmu, odpowiedzialnych za mediowanie określonej reakcji immunologicznej. Białka fuzyjne skła-

dają się z domen, rozpoznających białka receptorowe, oraz z fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny, która ma stabilizować całą strukturę. Cechuje je zazwyczaj niska immunogenność. Rekombinowane ludzkie białka (cytokiny, mediatory) są kopiami ludzkich białek lub ich fragmentów i działają za pomocą specyficznych receptorów komórkowych^[1, 2].

Zastosowanie leków biologicznych w łuszczycy i w łuszczycowym zapaleniu stawów

Łuszczycą jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, o niepoznanej do końca etiologii i trudnym do przewidzenia przebiegu. Szacuje się, że choruje na nią 1-3% populacji rasy kaukaskiej, a choroba może pojawić się w każdym wieku. Występuje z taką samą

częstością u obu płci. Etiologia schorzenia nie jest wyjaśniona, ale z całą pewnością udział w niej biorą czynniki genetyczne, a także immunologiczne, psychogenne, środowiskowe, infekcyjne oraz jatrogenne^[3]. Ze względu na szczególny obraz kliniczny i lokalizację zmian, łuszczyca jest chorobą, która w istotny sposób obniża jakość życia pacjentów i powoduje ich stygmatyzację.

Łuszczycowe zapalenie stawów zaliczane jest do tzw. seronegatywnych zapaleń stawów. Ze względu na różnorodny obraz kliniczny i przebieg choroby, rozpoznanie może stanowić bardzo istotny problem kliniczny. Zmiany stawowe w przebiegu łuszczycy obserwuje się u około 25% chorych. W większości przypadków zmiany stawowe są wtórne w stosunku do zmian skórnych, co może znacząco przyspieszyć postawienie rozpoznania. Jednakże istnieją pacjenci, u których albo brak jakichkolwiek zmian skórnych (izolowana łuszczyca stawowa) albo zmiany skórne są bardzo dyskretne. Bardzo często zdarza się, że łuszczycowemu zapaleniu stawów towarzyszą tylko zmiany w obrębie płytek paznokciowych^[4]. W Polsce do leczenia biologicznego kwalifikowani są pacjenci o dużym nasileniu zmian, u których nie uzyskano poprawy po włączeniu przynajmniej dwóch metod tradycyjnej terapii ogólnej lub mają przeciwwskazania do stosowania tych metod (po wykluczeniu innych przeciwwskazań do leczenia biologicznego).

Etanercept to rekombinowane ludzkie białko fuzyjne, które składa się z dwóch rozpuszczalnych receptorów p75 TNF, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Dzięki swojej budowie, łączy się z krążącymi cytokinami TNF alfa i beta, zapobiegając wiązaniu z receptorami komórkowymi i blokując kaskadę reakcji zapalnych^[1]. Lek ten jest dopuszczony do leczenia łuszczycy zwyczajnej u dorosłych i u dzieci pomiędzy 8., a 18. rokiem życia oraz łuszczycowego zapalenia stawów. Jego

skuteczność – PASI 75 – ocenia się na około 40% przy dawce 50 mg na tydzień^[5, 7]. W wielu badaniach wykazano wysoką skuteczność i bezpieczeństwo etanerceptu nie tylko w monoterapii, ale także w terapii skojarzonej z fototerapią UVB, metotreksatem, cyklosporyną czy acytretyną. Badania wykazały również dobre efekty etanerceptu w leczeniu ropni mnogich pach^[7, 8].

W łuszczycowym zapaleniu stawów dawka wynosi 50 mg na tydzień podskórnie, w łuszczycy plackowatej 25 mg 2 razy w tygodniu lub 50 mg raz w tygodniu. W uzasadnionych przypadkach stosować można dawkę 50 mg 2 razy w tygodniu przez 12 tygodni podskórnie.

Inflixymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym, składającym się z mysiego zmiennego regionu Fab anty-TNF alfa oraz ze stałego fragmentu Fc ludzkiej immunoglobuliny IgG1. Ma on zdolność łączenia się z wolnym i związanym błoną komórkową TNF alfa. Indukuje apoptozę komórek, wykazujących nadekspresję TNF alfa. Zalecany jest do stosowania w łuszczycy zwyczajnej i w łuszczycowym zapaleniu stawów^[1, 5]. Produkt charakteryzuje wysoka skuteczność (PASI 75 uzyskuje około 80% pacjentów) i szybki początek działania, co potwierdziły liczne opublikowane wyniki badań. Inflixymab wykazywał także skuteczność w leczeniu ropni mnogich pach i w atopowym zapaleniu skóry^[7, 8, 9]. Jednakże ze względu na budowę, u niektórych pacjentów dochodzi do powstania przeciwciał neutralizujących, obniżających skuteczność terapii. W takich sytuacjach rekomendowane jest dołączenie do terapii metotreksatu w dawce do 25 mg na tydzień (w przypadku łuszczycowego zapalenia stawów dołączenie go, jeśli nie ma przeciwwskazań, jest obligatoryjne)^[5]. W czasie podawania leku zdarzają się reakcje niepożądane, takie jak: świąd, dreszcze, rumień na twarzy, ból głowy czy pokrzywka. Z tego powodu przed

podaniem leku wskazana jest premedykacja (paracetamol, hydrokortyzon, leki antyhistaminowe). Dawkowanie w łuszczycowym zapaleniu stawów i w łuszczycy plackowatej wynosi 5 mg na kilogram masy ciała dożylnie w dniach 0, 14, 42, a następnie co 8 tygodni.

Adalimumab jest pierwszym całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, mającym zdolność łączenia się z krążącym i związanym TNF alfa, co zapobiega wiązaniu się TNF alfa z receptorami TNFR1 i TNFR2 na powierzchni komórek. Wykazano także, że produkt ten ma zdolność obniżania stężenia białek ostrej fazy (CRP) oraz interleukiny 6 w surowicy, obniża również o 50% poziom metaloproteinaz (MMP-1 i MMP-3), biorących udział w procesach destrukcji stawów. W trakcie terapii nie obserwuje się powstawania przeciwciał neutralizujących. Skuteczność terapii (PASI 75) ocenia się na 53-80%^[5,7,10]. Efektywność adalimumabu wykazywano także w leczeniu ropni mnogich pach, *pyoderma gangrenosum*, zespołu Sweeta, sarkoidozy, zapalenia naczyń, pęcherzycy czy zapalenia błony śluzowej żołądka^[10]. Dawkowanie adalimumabu wynosi dla łuszczycowego zapalenia stawów: 40 mg podskórnym co 2 tygodnie, dla łuszczycy plackowatej: 80 mg podskórnym, a po upływie jednego tygodnia 40 mg podskórnym co drugi tydzień.

Ustekinumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem IgG1, hamującym działanie interleukiny 12 i 23 poprzez swoiste wiązanie się z podjednostką p40. Blokując to wiązanie się interleukiny 12 i 23 z receptorem błonowym komórek układu immunologicznego. Skuteczność ustekinumabu (PASI 75) szacuje się na 65-75% pacjentów^[5,6,7]. Ostatnie badania wykazały wysoką skuteczność i bezpieczeństwo tego leku nie tylko w ciężkiej łuszczycy plackowatej, ale także w łuszczycowym zapaleniu stawów. Poza dermatologią, ustekinumab wykorzystuje się w leczeniu choroby Crohna. Nadal prowadzone są badania nad poprawą skuteczności ustekinumabu

w stwardnieniu rozsianym^[12]. W opublikowanym w 2014 roku badaniu, opartym na danych z ogólnonarodowego rejestru DERMBIO (Dania), dowiedziono, że ustekinumab wykazuje znacznie dłuższą skuteczność u pacjentów leczonych pierwotnie niż pozostałe leki biologiczne (anty-TNF). W analizie wykazano też, że najczęstszą przyczyną zakończenia terapii był brak skuteczności (najwyższy dla etanerceptu, najniższy dla ustekinumabu). Najwyższy wskaźnik działań niepożądanych, prowadzących do przerwania leczenia, dotyczył infliksimabu, najniższy natomiast ustekinumabu. Najbardziej powszechnymi powikłaniami leczenia były infekcje – najczęstsze przy adalimumabie i infliksimabie, najrzadsze przy etanerceptie i ustekinumabie^[13]. Ustekinumab w łuszczycy plackowatej podaje się w dawce 45 mg lub 90 mg (waga powyżej 100 kg) podskórnym w dniu 0, potem po 4 tygodniach i co kolejne 12 tygodni.

W kwietniu 2009 roku zostało zaaprobowane w USA i Kanadzie kolejne ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1 anty-TNF alfa – golimumab. W Polsce jest ono zarejestrowane do leczenia łuszczycowego zapalenia stawów. Golimumab wiąże się z wysokim powinowactwem zarówno z rozpuszczalną, jak i związaną formą TNF alfa, blokując możliwość łączenia z receptorami TNF alfa. W badaniach wykazano wyraźne obniżenie w surowicy poziomów E-selektyny, interleukiny 18, metaloproteinaz tkankowych i CRP u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów. Wysoką skuteczność golimumabu wykazano także u pacjentów, którzy wcześniej zakończyli leczenie innym lekiem anty-TNF alfa z powodu braku efektu^[14,15]. Dawkowanie golimumabu wynosi 50 mg raz w miesiącu podskórnym.

Certolizumab – pegylowany (*polyethylene glycolylated*) fragment Fab-9 humanizowanego przeciwciała anty-TNF alfa. W przeciwieństwie do innych czynników

anty-TNF alfa, certolizumab nie indukuje procesu apoptozy. Dzieje się tak być może dlatego, że wiąże się z innym epitopem, co prowadzi do uruchomienia odmiennych sygnałów wewnątrzkomórkowych, a w konsekwencji do śmierci komórek wykazujących ekspresję TNF alfa. W badaniach wykazano, że certolizumab łatwiej niż adalimumab czy infliximab penetruje do tkanek wykazujących stan zapalny, niż do tych bez cech stanu zapalnego. Stopień kumulacji uzależniony jest od nasilenia stanu zapalnego i jest dłuższy niż innych czynników anty-TNF alfa^[15,16].

W wielu ośrodkach na całym świecie trwają badania nad nowymi cząsteczkami, które wykazują aktywność w leczeniu łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów. W fazie zaawansowanych badań są między innymi:

- Tildrakizumab – przeciwciało monoklonalne przeciwko podjednostce p19 interleukiny 23,
- Guselkumab – przeciwciało monoklonalne przeciwko podjednostce p19 interleukiny 23,
- Secukinumab – przeciwciało monoklonalne przeciwko interleukinie 17A,
- Ixekizumab – przeciwciało monoklonalne przeciwko interleukinie 17A,
- Brodalumab – przeciwciało monoklonalne antagonistą podjednostki receptora dla interleukiny 17A, 17E i 17F,
- Apremilast – inhibitor fosfodiesterazy 4,
- Tofacitinib – inhibitor kinazy janusowej 1 i 3^[17].

Kolejną jednostką chorobową, w której coraz częściej sięga się po leki biologiczne, jest atopowe zapalenie skóry. Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą zapalną chorobą skóry, najczęściej rozpoczynającą się w dzieciństwie i nawracającą z różnym nasileniem przez całe życie. Często towarzyszy mu astma alergiczna, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa czy spojówek. Ce-

kuje się obecnością zmian rumieniowo-złuszczających z towarzyszącym silnym i uporczywym świądem. AZS jest wynikiem zaburzeń genetycznych z istotnym wpływem czynników środowiskowych i immunologicznych, nakładających się na zaburzenia bariery naskórkowej.

Omalizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, skierowanym przeciwko immunoglobulinie E, aktualnie zarejestrowanym do leczenia ciężkiej astmy IgE zależnej. Interakcja pomiędzy omalizumabem i wolną IgE przerywa kaskadę zapalenia, zapobiegając połączeniu się IgE z komórkami tucznyymi, bazoofilami, komórkami dendrytycznymi. Obniża też ekspresję receptorów dla IgE na komórkach biorących udział w rozwoju stanu zapalnego. Zaobserwowano, że w wielu przypadkach ciężkiego AZS poziomy IgE w surowicy są bardzo wysokie. Liczne badania potwierdziły poprawę stanu klinicznego i jakości życia u pacjentów z AZS, którzy mieli podawany omalizumab z powodu ciężkiej astmy alergicznej^[18]. Pojawiają się także publikacje potwierdzające skuteczność omalizumabu w leczeniu AZS w porównaniu z grupą placebo^[19].

Dupilumab to całkowicie ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciwko receptorowi alfa dla interleukiny 4, blokujące przekazywanie sygnałów zarówno na interleukiny 4, jak i 13. Skuteczność dupilumabu jest zależna od dawki, ale niezależna od poziomów IgE w surowicy^[20]. Lek podawany jest podskórnie. W badaniach klinicznych dobre efekty uzyskano w monoterapii, a także w terapii skojarzonej z miejscowymi glikokortykosteroidami. Efekty były obserwowane już po 4 tygodniach. Opisywano stosunkowo niewiele działań ubocznych leku – głównie bóle głowy oraz zapalenia nosa i gardła^[21].

Z całą pewnością znaczenie leków biologicznych w leczeniu chorób skóry będzie z roku na rok rosło. Prowadzone aktualnie

badania wykazują istotną statystycznie skuteczność nowych terapii w wielu jednostkach chorobowych, z którymi do tej pory istnieje wiele problemów terapeutycznych. Niewątpliwie trzeba jeszcze wielu lat obserwacji, aby można było pewnie wypowiedzieć się na temat długofalowych efektów leczenia i ewentualnych powikłań w trakcie stosowania leków biologicznych, ale dla wielu pacjentów leki te to nadzieja na normalne życie.

Piśmiennictwo:

- Huryń A., Bielecka-Grzela S., Klimowicz A. i wsp.: Rola leków biologicznych w dermatologii. *Ann Acad Med Stet*, 2007; 53: 8-13.
- Paluchowska E., Owczarek W., Jahnz-Rozyk K.: Leczenie biologiczne łuszczycy w Polsce. *Zdrowie Publiczne i Zarządzanie* 2013; 11: 69-78.
- Wielowieyska-Szybińska D.: Postępy w farmakoterapii łuszczycy. *Aestetica* 2015.
- Wielowieyska-Szybińska D., Wojas-Pelc A.: Psoriasis course of disease and treatment. *Postępy Dermatol Alergol* 2012; 29; 118-122.
- Szepietowski J., Adamski Z., Chodorowska G. i wsp.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego dotyczące stosowania leków biologicznych w łuszczycy zwyczajnej i stawowej (łuszczycowym zapaleniu stawów) *Przegl. Dermatol* 2010; 97: 1-13.
- Parastoo D., Michael SL., Faranak K i wsp.: Ustekinumab for the treatment of psoriatic arthritis: an update. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7: 243-249.
- Kivelevitch D., Mansouri B., Menter A.: Long term efficacy and safety of etanercept in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Biologics* 2014; 8: 169-182.
- Castelo-Soccio L., Van Voorhees A.: Long-trem efficacy of biologics in dermatology. *Dermatol Ther*. 2009; 22(1): 22-33.
- Saraceno R., Saggini A., Pietroleonardo L., i wsp.: Infliximab in the treatment of plaque type psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2009; 2: 27-37.
- Traczewski P., Rudnicka L.: Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66(5): 618-625.
- Gottlieb A., Narang K.: Ustekinumab in the treatment of psoriatic arthritis: latest findings and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2013; 5: 277-285.
- Cingoz O.: Ustekinumab. *MAbs* 2009; 1(3): 216-221.
- Gniadecki R., Bang B., Bryld LE., i wsp.: Comparison of long-term drug survival and safety of biologics agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2015; 172: 244-252.
- Mazumdar S., Greenwald D.: Golimumab. *MAbs* 2009; 1(5): 422-431.
- Weger W.: Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 810-820.
- Chimenti MS., Saraceno R., Choriccozzi A. i wsp.: Profile of certolizumab and its potential in the treatment of psoriatic arthritis. *Drug Des Devel Ther* 2013; 7: 339-348.
- Kofoed K., Skov L., Zachariae C.: New drugs and treatment targets in psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2014; 95: 133-139.
- Velling P., Skowasch D., Pabst S. i wsp.: Improvement of quality of life in patients with concomitant allergic asthma and atopic dermatitis: one year follow-up of omalizumab therapy. *Eur J Med. Res* 2011; 16: 407-410.
- Yalcin AD.: An overview of the effects of anti-IgE therapies. *Med. Sci Monit*. 2014; 20: 1691-1699.
- Mansouri Y., Guttman-Yassky E.: Immune pathways in atopic dermatitis and definition of biomarkers through broad and targeted therapeutics. *J Clin Med*. 2015; 4: 858-873.
- Beck LA., Thaci D., Hamilton JD. i wsp.: Dupilumab treatment in adults with moderate to severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014; 10: 130-139.

Wydawca:

Agencja Reklamowa LION-ART Dorota Piech
ul. Staromiejska 2/13, 40-013 Katowice
tel./fax: 32 253-02-88, 32 253-60-89
<http://www.lion-art.com.pl>
e-mail: office@lion-art.com.pl

Redakcja:

Redaktor naczelny: dr n. farm. Sławomir Wilczyński
Redaktorzy: Maria Zagdańska, Hanna Majewska
<http://www.aesthetica.com.pl>
e-mail: redakcja@aesthetica.com.pl

Dyrektor ds. wydawniczych:

Maria Zagdańska – tel. 514 962 496
mariazagdanska@aesthetica.com.pl

Sekretarz redakcji:

Aleksandra Gadzińska – tel. 32 201 60 17
aleksandragadzinska@aesthetica.com.pl

Specjalista ds. marketingu:

Joanna Kowalik – tel. 508 494 186
joannakowalik@aesthetica.com.pl

Skład komputerowy i opracowanie reklam:

Sławomir Jędrusiak, Eugeniusz Kotalczyk,
Krzysztof Lubos
e-mail: dtp@lion-art.com.pl

Współpraca:

Dr hab. n. med. Barbara Zegarska prof. UMK
Dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak
Dr n. med. Dalia Chrzanoska
Dr n. med. Magdalena Kolanko
Dr n. med. Jerzy Kolasinski
Dr n. med. Sebastian Kuczyński
Dr n. med. Wojciech Marusza
Dr n. med. Małgorzata Mazur
Dr n. med. Ewa Stypczyńska
Dr n. med. Dorota Wielowieyska-Szybińska
Dr n. med. Witold Woźniak, Dr n. med. Piotr Zawodny
Lek. med. Barbara Borkowska
Lek. med. Magdalena Jasińska, Lek. med. Kamila Kucharska
Lek. med. Beata Larczyńska-Rogowska
Lek. med. Marzena Lorkowska-Precht
Lek. med. Przemysław Styczeń
Mgr Paula Forys, Mgr Anna Kroma,
Mgr Iwona Micek, Lic. Anna Kuczyńska

Korekta:

Agnieszka Łapajka