

**Leki blokujące interleukinę 17: znaczenie we współczesnym leczeniu łuszczycy plackowatej –
stanowisko ekspertów**

Adam Reich¹, Zygmunt Adamski², Grażyna Chodorowska³, Andrzej Kaszuba⁴, Dorota Krasowska³, Aleksandra Lesiak⁴, Joanna Maj⁵, Joanna Narbutt⁴, Agnieszka Osmola-Mańkowska², Agnieszka Owczarczyk-Saczonek⁶, Witold Owczarek⁷, Waldemar Placek⁶, Jacek Szepietowski⁵, Lidia Rudnicka⁸

¹*Zakład i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Rzeszowskiego w Rzeszowie*

²*Katedra i Klinika Dermatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu*

³*Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Dermatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie*

⁴*Katedra i Klinika Dermatologii, Dermatologii Dziecięcej i Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi*

⁵*Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu*

⁶*Katedra i Klinika Dermatologii, Chorób Przenoszonych Drogą Płciową i Immunologii Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie*

⁷*Klinika Dermatologii*

⁸*Katedra i Klinika Dermatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego*

Łuszczycą jest przewlekłą chorobą zapalną skóry dotyczącą około 1-2% ogólnej populacji. Jest to choroba nie tylko widoczna dla otoczenia chorego, wywołująca poczucie stygmatyzacji, istotnie obniżająca jakość życia, zarówno fizycznego, jak i psychospołecznego [1,2], ale, jak dowodzą obserwacje ostatnich lat, może także powodować zwiększoną śmiertelność chorujących na nią osób. Przewlekły proces zapalny obserwowany w łuszczycy przyspiesza proces miażdżycowy, przyczyniając się do wzrostu ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych, w tym udaru mózgu czy zawału mięśnia sercowego [3]. Chorzy na łuszczycę charakteryzują się także zwiększonym ryzykiem zachorowania na depresję, cukrzycę, otyłość oraz może rozwinąć się u nich łuszczycowe zapalenie stawów. Wykazano, że łuszczycą w istotny sposób ogranicza możliwości wykonywania pracy zarobkowej, przyczyniając się do

zwiększonej absencji w pracy, a w niektórych przypadkach doprowadza wręcz do inwalidztwa [4]. Zgodnie z danymi Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w pierwszym kwartale 2017 roku łączna liczba dni absencji chorobowej z powodu łuszczycy wyniosła 63.879, stawiając pod tym względem łuszczycę na drugim miejscu spośród wszystkich chorób skóry w Polsce. Zatem skuteczne leczenie łuszczycy ma na celu nie tylko spowodowanie ustąpienia zmian skórnych, ale także poprawę jakości życia pacjentów i najbliższych im osób, przywrócenie pacjentowi zdolności do wykonywania pracy zarobkowej oraz ograniczenia ryzyka wystąpienia chorób jej towarzyszących. Wobec powyższego chorzy na łuszczycę powinni mieć możliwość otrzymania skutecznego leczenia przeciwluszczycowego, na miarę swoich potrzeb, uwzględniającego nasilenie procesu chorobowego, współistnienie zmian stawowych czy też innych chorób ogólnoustrojowych, a także biorącego pod uwagę dobrostan psychofizyczny pacjenta.

W ostatnich latach dokonano istotnego postępu w zrozumieniu patogenezy łuszczycy. Istotnym przełomem w badaniach nad jej patomechanizmem było odkrycie w 2005 roku limfocytów Th17, produkujących i wydzielających znaczne ilości interleukiny 17, oraz powiązanie tej subpopulacji limfocytów z rozwojem łuszczycy. Obecnie uważa się, że interleukina 17 jest główną cytokiną stymulującą keratynocyty do nadmiernej proliferacji, która odpowiada za rozwój blaszek łuszczycowych [5]. Istnieją również dowody związku interleukiny 17 zarówno z chorobami sercowo-naczyniowymi, jak i otyłością i pozostałymi komponentami zespołu metabolicznego [6]. Powyższe obserwacje zaowocowały rozpoczęciem badań nad opracowaniem leków skutecznie blokujących tę cytokinę. Prace nad rozwojem leków blokujących interleukinę 17 zaowocowały w ostatnich kilku latach dopuszczeniem do stosowania trzech nowych leków przeciwluszczycowych (w kolejności rejestracji): sekukinumabu, iksekizumabu oraz bradalumabu. Zarówno sekukinumab, w pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne, jak i iksekizumab (monoklonalne przeciwciało humanizowane) bezpośrednio wiążą się z interleukiną 17 uniemożliwiając jej połączenie się z odpowiednim dla niej receptorem [7]. Z kolei bradalumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko receptorowi dla interleukiny 17 [7]. Skuteczność leków blokujących interleukinę 17 potwierdzono w wielu wielośrodkowych, randomizowanych badaniach klinicznych, obejmujących nierzadko kilkudziesięczne populacje chorych [8-11]. Wszystkie leki blokujące IL-17 cechują się wysoką skutecznością (ponad 80% osób stosujących leki z tej grupy uzyskiwało redukcję współczynnika PASI przynajmniej o

75%, a około 70% o przynajmniej 90%) i dobrym profilem bezpieczeństwa. Uzyskiwane obiektywne wyniki z realizowanych badań klinicznych wskazują na wyższy odsetek chorych uzyskujących poprawę rzędu PASI-75 w trakcie kuracji inhibitorami interleukiny 17 niż podczas terapii inhibitorami TNF-alfa lub interleukiny 12/23 [8-12]. Dostępne są też wyniki badań wieloletnich, w których wykazano utrzymywanie się wysokiej skuteczności i korzystnego profilu bezpieczeństwa przez cały okres obserwacji dla inhibitorów interleukiny 17. Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność leków blokujących interleukinę 17, przy jednoczesnym podobnym koszcie terapii tymi lekami w porównaniu do innych leków biologicznych, warto zaznaczyć, że terapia taka ma także uzasadnienie farmakoeconomiczne.

Niezależnie od potwierdzonej wysokiej skuteczności i bardzo dobrego profilu bezpieczeństwa w badaniach klinicznych leków blokujących interleukinę 17, należy podkreślić, że działają one w specyficznym tylko dla siebie mechanizmie, przez co stanowią odrębną grupę leków przeciwłuszczycowych. Dostęp do tych preparatów nie tylko zapewnia szansę na uzyskanie dużej poprawy klinicznej znacznej grupie chorych wcześniej nieleczonych innymi lekami biologicznymi, ale przede wszystkim poszerza możliwości terapeutyczne i stanowi alternatywę we wszystkich tych przypadkach, u których inne leki, zarówno klasyczne, jak i biologiczne, nie spowodowały istotnej poprawy klinicznej lub też ich stosowanie było przeciwwskazane. Dużą zaletą leków blokujących interleukinę 17 jest też dobry profil bezpieczeństwa. Częstość występowania większości zdarzeń niepożądanych obserwowanych wśród chorych stosujących leki z tej grupy nie różniła się istotnie od częstości obserwowanej w grupie stosującej placebo. W trakcie prowadzenia wieloletnich badań obserwacyjnych z jednym z blokerów interleukiny 17 nie zaobserwowano, by stosowanie takiego leczenia wiązało się z istotnym wzrostem ryzyka jakichkolwiek groźnych dla pacjentów zdarzeń niepożądanych. Wśród działań w istotny sposób powiązanych z inhibitorami interleukiny 17 należy jedynie wymienić zakażenia grzybami drożdżopodobnymi błon śluzowych, rzadziej skóry, przy czym jak dotąd raportowane zakażenia miały charakter łagodny do umiarkowanego i były w pełni kontrolowane dostępnymi lekami przeciwgrzybiczymi. Biorąc zatem pod uwagę wysoką skuteczność leczenia oraz korzystny profil bezpieczeństwa, należy uznać, że leki hamujące interleukinę 17 powinny na stałe zagościć w lekospisie i być szerzej dostępne dla chorych na łuszczycę w Polsce.

Zespół ekspertów postrzega sytuację przedłużającego się braku dostępności do leków z grupy inhibitorów IL-17 jako niepokojącą i ograniczającą dostępność najnowszych osiągnięć

medycyny dla polskich pacjentów. Należy podkreślić, że w prowadzonych badaniach klinicznych nad tymi lekami uczestniczyło wiele ośrodków polskich, a leki te w ramach tych badań otrzymało w Polsce kilka tysięcy chorych. Obecnie pacjenci ci, w przypadku których w czasie leczenia obserwowano nierzadko całkowite ustąpienie zmian łuszczycowych, nie mają możliwości kontynuowania terapii. Pragniemy podkreślić, że od wielu już lat dermatologia jest specjalnością, w przypadku której Narodowy Fundusz Zdrowia w niewielkim stopniu refunduje koszty leczenia ponoszone przez pacjentów. W 2015 łączna kwota refundacji leków dermatologicznych wyniosła 19.773.980 złotych, stanowiąc zaledwie 0,24% kwoty przeznaczanej na refundację leków [13].

Podsumowując, zespół ekspertów uważa, że istnieje pilna potrzeba rozszerzenia listy leków biologicznych dostępnych w ramach programu lekowego leczenia łuszczycy umiarkowanej do ciężkiej, tak aby lekarze i pacjenci w Polsce mieli dostęp do najnowszych i najbardziej skutecznych metod terapii przeciwłuszczycowej.

Piśmiennictwo

1. Hrehorów E., Salomon J., Matusiak L., Reich A., Szepietowski J.C.: Patients with psoriasis feel stigmatized. *Acta Derm Venereol* 2012, 92, 67-72.
2. Lesner K., Reich A., Szepietowski J.C., Dalgard F.J., Gieler U., Tomas-Aragones L. i wsp.: Determinants of psychosocial health in psoriatic patients: a multi-national study. *Acta Derm Venereol* 2017 Aug 10. doi: 10.2340/00015555-2760. [Epub ahead of print]
3. Coumbe A.G., Pritzker M.R., Duprez D.A.: Cardiovascular risk and psoriasis: beyond the traditional risk factors. *Am J Med* 2014, 127, 12-18.
4. Korman N.J., Zhao Y., Pike J., Roberts J.: Relationship between psoriasis severity, clinical symptoms, quality of life and work productivity among patients in the USA. *Clin Exp Dermatol* 2016, 41, 514-521.
5. Fitch E., Harper E., Skorcheva I., Kurtz S.E., Blauvelt A.: Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 2007, 9, 461-467.
6. Owczarczyk-Saczonek A., Placek W.: Interleukin-17 as a factor linking the pathogenesis of psoriasis with metabolic disorders. *Int J Dermatol* 2017, 56, 260-268.

7. Hohenberger M., Cardwell L.A., Oussedik E., Feldman S.R.: Interleukin-17 inhibition: role in psoriasis and inflammatory bowel disease. *J Dermatolog Treat* 2017, 31, 1-6.
8. Langley R.G., Elewski B.E., Lebwohl M., Reich K., Griffiths C.E., Papp K. i wsp.: Secukinumab in plaque psoriasis – results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014, 371, 326-338.
9. Griffiths C.E., Reich K., Lebwohl M., van de Kerkhof P., Paul C., Menter A. i wsp.: 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.
10. Gordon K.B., Blauvelt A., Papp K.A., Langley R.G., Luger T., Ohtsuki M. i wsp.: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016, 375, 345-356.
11. Lebwohl M., Strober B., Menter A., Gordon K., Weglowska J., Puig L. i wsp.: Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Engl J Med* 2015, 373, 1318-1328.
12. Thaçi D., Blauvelt A., Reich K., Tsai T.F., Vanaclocha F., Kingo K. i wsp.: 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.
13. <http://www.nfz.gov.pl/bip/dzialalnosc-nfz/>