



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Eugeniusz J. Kucharz¹, Marcin Stajszyk², Bogdan Batko³, Marek Brzosko⁴, Sławomir Jeka⁵,
Anna Kotulska¹, Piotr Leszczyński⁶, Maria Majdan⁷, Włodzimierz Samborski⁸, Jacek Szepietowski⁹,
Jerzy Świerkot¹⁰, Piotr Wiland¹⁰

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

²Oddział Reumatologii i Chorób Autoimmunologicznych Śląskiego Centrum Reumatologii, Rehabilitacji i Zapobiegania Niepełnosprawności im. Gen. Jerzego Ziętka w Ustroniu

³Oddział Reumatologii Małopolskiego Centrum Reumatologii, Immunologii i Rehabilitacji Szpitala Specjalistycznego im. Józefa Dietla w Krakowie

⁴Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

⁵Klinika Reumatologii i Chorób Tkanki Łącznej Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Jana Bizuela w Bydgoszczy

⁶Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Oddział Reumatologii i Osteoporozy Wielospecjalistycznego Szpitala Miejskiego im. Józefa Strusia w Poznaniu

⁷Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

⁸Katedra Reumatologii i Rehabilitacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, Ortopedyczno-Rehabilitacyjny Szpital Kliniczny im. Wiktora Degi w Poznaniu

⁹Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

¹⁰Katedra i Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Zastosowanie sekukinumabu w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów — stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego

Application of secukinumab in management of patients with psoriatic arthritis — a standpoint of the Polish Society for Rheumatology and Polish Society of Dermatology

STRESZCZENIE

Sekukinumab jest lekiem biologicznym, ludzkim monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko interleukinie 17A stosowanym w leczeniu chorych na łuszczycowe zapalenie stawów. Lek może być stosowany po nieskuteczności metotreksatu lub leków biologicznych a u chorych na postać osiową choroby jako pierwszy lek, po nieskuteczności niesteroidowych

leków przeciwzapalnych. Ze względu na mechanizm działania odmienny od dotychczas stosowanych leków, znaczącą skuteczność i duże bezpieczeństwo stosowania wprowadzenie sekukinumabu do leczenia chorych na łuszczycowe zapalenie stawów istotnie poszerzy możliwości dostępnej farmakoterapii tej choroby.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 119–125

Słowa kluczowe: sekukinumab; interleukina 17A; łuszczycowe zapalenie stawów

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Eugeniusz J. Kucharz
Katedra i Klinika Chorób
Wewnętrznych i Reumatologii
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Ziołowa 45/47,
40–635 Katowice
e-mail: ejkucharz@poczta.onet.pl

WPROWADZENIE

Łuszczycowe zapalenie stawów (*psoriatic arthritis*) (ŁZS) jest przewlekłą układową chorobą zapalną, cechującą się zapaleniem stawów prowadzącym do ich uszkodzenia strukturalnego, zapaleniem przyczepów ścięgniastych, zapaleniem palców i występowaniem łuszczycy skóry oraz paznokci. Obraz kliniczny i przebieg ŁZS jest bardzo różnorodny, ale prawie zawsze choroba powoduje wyraźne zmniejszenie jakości życia, inwalidztwo oraz skrócenie życia pacjentów w porównaniu z całą populacją. Zróżnicowany obraz kliniczny choroby łączy się z odmienną skutecznością i tolerancją poszczególnych rodzajów stosowanej terapii oraz różnymi potrzebami chorych w tym zakresie. Przyczyna ŁZS jest nieznana a patogeniza poznana tylko fragmentarycznie [1–3]. Leczenie chorych na ŁZS ma charakter kompleksowy, ale wiodącą w nim rolę odgrywa farmakoterapia [4]. Farmakoterapia ŁZS w ostatnich latach ulega istotnym zmianom wynikłym z wprowadzenia nowych leków o odmiennym mechanizmie działania. Ogólna strategia leczenia ŁZS została opisana w aktualnych zaleceniach *European League Against Rheumatism* (EULAR) (ogłoszonych 7 grudnia 2015) [5] i zaleceniach *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* (GRAPPA) (ogłoszonych w maju 2016 r.) [6]. Od czasu złożenia do druku wymienionych wytycznych ogłoszono kolejne prace dokumentujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków, które są wymienione w zaleceniach, ale w czasie opracowania zaleceń ich znaczenie w terapii było mniej poznane [7]. Poszukiwanie nowych i bardziej skutecznych opcji terapeutycznych ma swoje uzasadnienie w obserwowanym, u niektórych pacjentów, braku pożądanego efektu klinicznego i występującej czasem oporności na leczenie. Celem niniejszego opracowania było przedstawienie znaczenia i miejsca sekukinumabu w farmakologicznym leczeniu chorych na ŁZS.

INTERLEUKINA-17 I JEJ ROLA W PATOGENIEZIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

Interleukina-17 (IL-17) jest grupą cytokin tworzących odrębną podklasę. Opisano sześć cytokin zaliczanych do podklasy IL-17 oznaczanych kolejnymi literami alfabetu (IL-17A do IL-17F). Najlepiej poznana jest rola IL-17A i wydaje się, że ta cytokina dominuje w regula-

cji odpowiedzi immunologicznej. Interleukina 17A jest zbudowana z 177 reszt aminokwasowych, posiada aminoterminalny peptyd sygnałowy i grupy węglowodanowe przyłączone wiązaniem N-glikozydowym oraz reszty cysteinowe. Interleukina 17A wykazuje największą homologię z IL-17F (ok. 50%). Pozostałe cytokiny z omawianej grupy mają mniejszą homologię. Mimo różnic w sekwencji reszt aminokwasowych, budowa przestrzenna (struktura drugorzędowa) IL-17 jest zbliżona, szczególnie w zakresie czterech łańcuchów o strukturze α , a struktura trzeciorzędowa cechuje się tak zwanym węzłem cysteinowym, opisanym w czynniku wzrostu nerwów (*nerve growth factor*) [8]. Interleukina 17 reaguje z pięcioma receptorami tworzącymi odrębną grupę receptorów, odmienną od receptorów pozostałych cytokin. Są to receptory IL-17RA, IL17RB/IL-25R, IL-17RC, IL-17RD/SEF i IL-17RE.

Interleukina 17A zwana początkowo antygenem 8 limfocytów cytotoksycznych (*cytotoxic T lymphocyte antigen 8*) jest wytwarzana przez limfocyty Th17 (podgrupa limfocytów pomocniczych T-CH4+), limfocyty T z grupy CD8+, limfocyty $\gamma\delta$ -T, komórki *natural killer* oraz komórki indukujące tkankę limfatyczną (*lymphoid tissue inducer*). Interleukina 17A wiąże się z receptorem IL-17RA i z dużo mniejszym powinowactwem z receptorem IL-17RC [9].

Uważa się, że główną funkcją biologiczną IL-17A jest rozwój zjawisk autoimmunologicznych oraz udział w odporności przeciwbakteryjnej i przeciwgrzybiczej. Wykazano, że IL-17A pobudza wydzielanie takich prozapalnych cytokin jak TNF- α , interleukina-1 α i interleukina-6 przez chondrocyty, synowioocyty, makrofagi i osteoklasty. Co więcej, tworzy to dodatnie sprzężenie zwrotne, ponieważ interleukina 6 ułatwia proliferację limfocytów Th17. Poza tym IL-17A pobudza sekrecję takich chemokin, jak IL-8/CXCL8, CXCL2, CCL20, CCL2. Są one odpowiedzialne za gromadzenie granulocytów obojętnochłonnych i makrofagów w zmienionej zapalnie błonie maziowej. Interleukina 17A bierze także udział w aktywacji metaloproteinaz odpowiadających za rozwój uszkodzeń narządu ruchu. W skórze rozwój zmian łuszczycowych wiąże się z IL-17A. Bierze ona udział w regulacji ekspresji genu dla interleukiny 22 i razem z nią zwiększa ekspresję skórnych peptydów przeciwbakteryjnych (m. in. α -defenzyny-2, psoriasisyny-S100A7 i kalprotektyny). Przypisuje się im rolę w rozwoju zmian skóry i paznokci,

a także w powstaniu zaburzeń tolerancji immunologicznej.

Opisane mechanizmy biorą udział w rozwoju ŁZS przede wszystkim w aspekcie indukcji zapalenia, w jego różnych lokalizacjach i przejawach klinicznych. Mimo braku aktualnych danych patofizjologicznych, udowodniono na modelach zwierzęcych i obserwacjach klinicznych, że zmniejszenie czynnej biologicznie IL-17A łączy się z zahamowaniem procesu zapalnego i jego następstw klinicznych [10].

SEKUKINUMAB

Sekukinumab jest lekiem biologicznym o budowie ludzkiego monoklonalnego przeciwciała klasy G1 z łańcuchami lekkimi klasy kappa, które jest przeciwciałem przeciwko IL-17A. Pozwala to na istotne zmniejszenie ilości czynnej biologicznie IL-17A w organizmie leczonego. Lek stosowany jest u chorych na łuszczycę, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa [11] oraz ŁZS, co jest przedmiotem niniejszego opracowania. Czynione są próby zastosowania sekukinumabu u chorych na inne choroby, między innymi reumatoidalne zapalenie stawów, chorobę Behçeta oraz zespoły autozapalne [12].

WYSTĘPOWANIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

Powszechnie uważa się, że ŁZS występuje rzadziej niż reumatoidalne zapalenie stawów czy zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa. Brakuje jednak wiarygodnych danych dotyczących epidemiologii ŁZS. Wynika to z różnorodności obrazu klinicznego choroby, a co za tym idzie, braku prostych kryteriów rozpoznawczych przydatnych do badań populacyjnych. Należy przy tym podkreślić, że ŁZS nie jest prostym współistnieniem łuszczycy i dolegliwości stawowych [4] i dlatego nie można przenosić danych epidemiologicznych dotyczących występowania łuszczycy do oceny chorobowości na ŁZS. Dostępne dane epidemiologiczne są bardzo rozbieżne. Niewątpliwym faktem wydaje się występowanie ŁZS z różną częstością w poszczególnych regionach świata. Chorobę stwierdza się stosunkowo rzadko w Azji Środkowej i Wschodniej (0,01% populacji), podczas gdy w Europie występuje u 0,19% całej populacji [4]. Nie jest to jednak stała częstotliwość, ponieważ ŁZS częściej stwierdza się w krajach Europy Północnej niż południowych obszarach kontynentu. Bezpo-

średnie badania epidemiologiczne przeprowadzone w Danii wykazały chorobowość 0,14% [13], a dane z Czech tylko 0,05% [14]. Zachorowalność w Grecji wynosiła 6,59/100 000 osób na rok, natomiast w Finlandii opisano zachorowalność wynoszącą aż 23/100 000 osób na rok [15]. Zbiorcza zachorowalność na ŁZS u osób chorujących na łuszczycę wynosi 1,7% po 5 latach trwania choroby skóry [16].

OBRAZ KLINICZNY ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

Łuszczycowe zapalenie stawów jest chorobą o złożonym i zmiennym przebiegu, z zaostrzeniami i okresami remisji. W starszych opisach ŁZS wyróżniano następujące postacie choroby:

- postać asymetryczna nielicznostawowa,
- postać symetryczna wielostawowa,
- postać z zajęciem stawów międzypaliczkowych dalszych,
- postać osiowa
- postać okaleczająca [2].

Obecnie, wskazuje się na złożoność obrazu klinicznego ŁZS, na który składają się zapalenie stawów obwodowych, zmiany skóry i paznokci, zapalenie palców i zapalenie przyczepów ścięgnistych. U chorych z postacią osiową, mniej są zaznaczone objawy zapalenia stawów obwodowych, a dominują objawy zapalenia stawów kręgosłupa i stawów krzyżowo-biodrowych. U części chorych stwierdza się ponadto objawy ogólne (osłabienie, uczucie zmęczenia, depresję), nawracające zapalenie błony naczyniowej oka i wady zastawki aortalnej.

Zapalenie stawów obwodowych może dotyczyć różnych stawów (dużych i małych) częściej bywa niesymetryczne. Zapalenie często prowadzi do trwałego uszkodzenia stawów. Zapalenie stawów kręgosłupa cechuje się bólem zapalnym pleców, ograniczeniem ruchomości kręgosłupa i zapaleniem stawów krzyżowo-biodrowych, często niesymetrycznym [1, 3].

Zmiany skórne mające zróżnicowane nasilenie od drobnych umiejscowionych w okolicy pępka lub szpary międzypośladowej do rozległych, obejmujących dużą powierzchnię skóry (również owłosionej) i mających ciężki przebieg (erythrodermia łuszczycowa). Zmiany paznokci mogą być mylone z grzybicą i mogą też być różnie nasilone [2, 4].

Zapalenie palców objawia się jako tak zwane palce kielbaskowate i jest zapaleniem tkanek miękkich całego palca. Zmiany zapalne palców i stawów mogą prowadzić do znacznych

Tabela 1. Kryteria klasyfikacyjne łuszczycowego zapalenia stawów (kryteria CASPAR)¹

Kryteria duże Zapalenie stawu lub stawów obwodowych lub osiowych lub zapalenie przyczepów ścięgniastych
Kryteria małe — Występowanie łuszczycy: <ul style="list-style-type: none">• w chwili badania zmiany skóry nieowłosionej lub owłosionej określone przez specjalistę jako zmiany łuszczycowe*• łuszczycza w wywiadzie*• wywiad rodzinny łuszczycy u krewnego pierwszego lub drugiego stopnia* — Dystroficzne zmiany łuszczycowe paznokci (zmiany typowe) stwierdzone u chorego — Ujemny wynik oznaczania występowania czynnika reumatoidalnego, badanie wykonane dowolną metodą z wyjątkiem testu lateksowego — Zapalenie palców <ul style="list-style-type: none">• występujący w chwili badania obrzęk całego palca**• w wywiadzie, rozpoznane uprzednio przez reumatologa** — Radiologiczne dowody kostnienia wzdłuż brzegów stawów w badaniu rąk lub stóp
Spełnienie kryteriów wymaga spełnienia kryterium dużego i trzech lub więcej kryteriów małych

¹CASPAR — *Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*

Tekst polski według: Kucharz E.J., Kotulska A. Zastosowanie kliniczne etanerceptu w łuszczycowym zapaleniu stawów. W: Wiland P. (red.). Enbrel, zastosowanie kliniczne. Wydanie 2. Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2012: 70.

*do wyboru jedno z trzech wymienionych; **do wyboru jedno z dwóch wymienionych

uszkodzeń, między innymi wytworzenia palców teleskopowych i innych deformacji.

ROZPOZNANIE ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

Ocenę kliniczną chorego uzupełniają badania obrazowe (w tym radiologiczne — stawy krzyżowo-biodrowe, stawy rąk i stóp, kręgosłup oraz ultrasonograficzne — przyczepy ścięgnowe, zapalenie palców, zapalenie stawów). Badanie techniką rezonansu magnetyczno-jądrowego może być pomocne w ocenie stawów krzyżowo-biodrowych. U 60–70% chorych na ŁZS występuje antygen HLA B27, wskaźniki zapalne mogą być zwiększone. Zaleca się stosowanie kryteriów CASPAR (tab. 1) [17, 18].

OGÓLNE ZASADY LECZENIA

Leczenie chorych na ŁZS winno być kompleksowe. Wiodącą w nim rolę farmakoterapii uzupełniają: edukacja chorego i jego rodziny, kinezyterapia i fizykoterapia, rehabilitacja i zaopatrzenie ortopedyczne [2].

Zalecenia GRAPPA i zalecenia EULAR wyróżniają ogólne zasady terapii i wskazania szczegółowe. W wielu punktach są one zbliżone. Nadrzędnym celem leczenia jest uzyskanie najmniejszej możliwej aktywności choroby w każdym jej aspekcie, zapewnienie w największym stopniu prewencji występowania uszkodzeń strukturalnych oraz zapobieganie powikłaniom związanym z chorobą i zastosowanym leczeniem (GRAPPA zalecenie ogólne 1, 4, EULAR zalecenie ogólne D, E). Istotne jest uwzględnienie chorób towarzyszących. Nie-

zbędna jest indywidualna strategia leczenia, szczególnie wobec niejednorodnego obrazu klinicznego i przebiegu choroby (GRAPPA zalecenie ogólne 5, EULAR zalecenie ogólne B). Wskazana jest okresowa ocena stanu chorego i skuteczności oraz bezpieczeństwa terapii, która powinna być prowadzona przez reumatologa przy współpracy dermatologa, a jej przebieg powinien być uzgodniony z chorym (EULAR zalecenie ogólne B, C, GRAPPA zalecenie ogólne — 2, 3).

SEKUKINUMAB W LECZENIU ŁUSZCZYCOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

Zalecenia GRAPPA podzielone są na grupy objawów klinicznych ŁZS. W opracowanych w 2014 roku zaleceniach lek hamujący interleukinę 17 wymieniony jest w leczeniu obwodowego zapalenia stawów niereagującego na leczenie tradycyjnymi lekami modyfikującymi przebieg choroby lub niereagującego na inne leczenie biologiczne, leczeniu postaci osiowej choroby (zarówno jako pierwszy lek biologiczny, jak i po nieskuteczności innych leków biologicznych), leczeniu zapaleń przyczepów ścięgniastych, zapalenia palców oraz zmian skóry i paznokci.

Zalecenia EULAR mają charakter algorytmu postępowania uzupełnionego 10 zaleceniami szczegółowymi. Sekukinumab, jako inhibitor intereukiny 17 wymieniony jest wśród zalecanych leków biologicznych w fazie III terapii, tj. u chorych po nieskuteczności metotretksatu lub od razu u chorych z postacią osiową choroby i niedostateczną odpowiedzią na niesteroidowe leki przeciwzapalne, a także po nieskuteczności innych leków biologicznych [5, 6].

Należy zauważyć, że od ogłoszenia wspomnianych rekomendacji nagromadzono kolejne dane dotyczące leczenia sekukinumabem [19–21].

BADANIA KLINICZNE STOSOWANIA SEKUKINUMABU U CHORYCH NA ŁUSZCZYCOWE ZAPALENIE STAWÓW

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność sekukinumabu oceniano u 1003 pacjentów w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów z aktywną postacią łuszczycowego zapalenia stawów (≥ 3 obrzęknięte i ≥ 3 tkliwe stawy) pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych, glikokortykosteroidów lub syntetycznych leków modyfikujących przebieg choroby (badania FUTURE 1, FUTURE 2). Do badań klinicznych włączono pacjentów z każdym podtypem ŁZS, w tym wielostawowym zapaleniem stawów, zapaleniem stawów kręgosłupa przebiegającym z zapaleniem stawów obwodowych, asymetrycznym zapaleniem stawów obwodowych, zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk oraz okaleczającą postacią zapalenia stawów. U większości pacjentów występowały także aktywne łuszczycowe zmiany skórne lub mieli oni udokumentowaną łuszczycę plackowatą w wywiadzie oraz zapalenie przyczepów ścięgniętych i zapalenie palców, których ustąpienie obserwowano zarówno w 24., jak i 104. tygodniu. Statystycznie istotną różnicę w zmianie wskaźnika aktywności choroby ACR 20 w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo osiągnęto w tygodniu 3., natomiast redukcję bólu stawów obserwowano już w pierwszym tygodniu leczenia. W tygodniu 16. pacjenci leczeni sekukinumabem wykazywali istotne złagodzenie przedmiotowych i podmiotowych objawów choroby, w tym między innymi istotnie większy odsetek odpowiedzi wyrażonej wskaźnikiem ACR 20 (33,3%, 60,0% i 57,0% odpowiednio dla dawki 75 mg, 150 mg i 300 mg) w porównaniu z placebo (18,4%) [22–24].

U pacjentów obserwowano podobne odpowiedzi dotyczące pierwszorzędkowych i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, niezależnie od tego, czy przyjmowali oni jednocześnie metotreksat, czy nie. U pacjentów leczonych sekukinumabem, zarówno tych, którzy wcześniej nie otrzymywali leków będących antagonistami TNF- α , jak i pacjentów bez wystarczającej odpowiedzi na leczenie antagonistami TNF- α stwierdzano znamien-

nie większy odsetek odpowiedzi wyrażonej zmianą wskaźnika ACR 20 w 24. tygodniu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, przy czym odpowiedź ta była nieco większa wśród pacjentów niestosujących wcześniej leków będących antagonistami TNF- α (pacjenci nie otrzymujący wcześniej leków anty-TNF- α : 37%, 64% i 58% odpowiednio dla dawki 75 mg, 150 mg i 300 mg w porównaniu z 15,9% w grupie otrzymującej placebo; pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na leki będące antagonistami TNF- α : 15%, 30% i 46% odpowiednio dla dawki 75 mg, 150 mg i 300 mg w porównaniu z 14,3% w grupie placebo). Ponad 80% pacjentów nieleczonych wcześniej antagonistami TNF- α uzyskało odpowiedź ACR20 w 3-letniej obserwacji. W podgrupie pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie antagonistami TNF- α , stwierdzano znamienne większy odsetek odpowiedzi wyrażonej wskaźnikiem ACR 20 w porównaniu z placebo ($p < 0,05$) u pacjentów przyjmujących dawkę 300 mg (dawka rejestracyjna). Poprawę w odpowiedzi zmian skórnych mierzonej wskaźnikiem PASI 75 obserwowano w obu grupach chorych, a po podaniu dawki 300 mg odnotowano statystycznie znamienne poprawę zmian skórnych u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie antagonistami TNF- α . Niezwykle ważnym jest fakt, że u 80% pacjentów po dwóch latach leczenia sekukinumabem nie wykazano postępu zmian radiologicznych, czyli kosztnych uszkodzeń strukturalnych w kręgosłupie.

U pacjentów leczonych sekukinumabem stwierdzono znamienne ($p < 0,001$) poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, mierzoną za pomocą skróconego kwestionariusza oceny stanu zdrowia w wymiarze fizycznym (SF-36 PCS, *Short Form-36 Health Survey Physical Component Summary*).

W trzeciej fazie badań klinicznych najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zakażenia górnych dróg oddechowych (najczęściej zapalenia nosa i gardła, nieżyt nosa), które nie wymagały jednak przerwania leczenia. Większość działań niepożądanych miała nasilenie w stopniu łagodnym lub umiarkowanym. Istotnym jest fakt niemalże braku reakcji w miejscu podania leku [22–26].

W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycy plackowatej, ŁZS i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa mniej niż 1% pacjentów leczonych sekukinumabem wytworzyło przeciwciała przeciwko lekowi w okresie do 3 lat leczenia. Około połowę przeciwciał prze-

ciwko lekowi wytworzonych podczas leczenia stanowiły przeciwciała neutralizujące, jednak nie wiązało się to z utratą skuteczności leku lub zmianami farmakokinetycznymi.

PODSUMOWANIE

Leczenie chorych na ŁZS jest ciągle dużym wyzwaniem dla lekarza. Bogaty obraz kliniczny zmusza do poszukiwania leków działających na wszystkie aspekty choroby lub też stosowania terapii złożonej. Należy pamiętać, że część leków skuteczna w zapaleniu stawów obwodowych nie wykazuje efektywności w leczeniu postaci osiowej ŁZS. Współistnienie zmian skórnych i zmian narządu ruchu wskazuje na potrzebę współpracy reumatologa z dermatologiem w procesie terapeutycznym.

Ogłoszone zalecenia wzbogacone o publikacje uaktualniające są cennym, ale ogólnym ukierunkowaniem strategii leczenia. Jak podkreślają już same zapisy tych rekomendacji, terapia powinna być kompleksowa i indywidualizowana do stanu i potrzeb chorego. Nie zawsze dzieje się to wystarczająco skutecznie, tym bardziej, że patogenezę choroby ciągle nie jest znana.

Niewątpliwym przełomem w terapii było wprowadzenie leków biologicznych, które są „dobrze wycelowanymi” lekami oddziałującymi na proces zapalny odpowiedzialny za postęp choroby w różnych miejscach organizmu. Niestety, skuteczność tych leków nie dotyczy wszystkich chorych, co może wynikać zarówno z heterogenności choroby, jak i też różnic oso-

bistych w powstawaniu alternatywnych, do zablokowanej lekiem, dróg metabolicznych rozwoju procesu zapalnego. Dlatego z uznaniem należy przyjąć wprowadzenie leku biologicznego o odmiennym od dotychczas dostępnych leków mechanizmie działania. Hamowanie IL-17 wydaje się mechanizmem nadrzędnym do innych procesów pobudzania rozwoju zapalenia i tym samym hamującym proces zapalny we wszystkich aspektach klinicznych choroby. To sprawia, że sekukinumab może być zastosowany na różnych etapach leczenia chorych na ŁZS, czyli jako pierwszy lek biologiczny, jako lek stosowany po nieskuteczności leków biologicznych o innym mechanizmie działania, a także na wczesnych etapach leczenia u chorych z dużym ryzykiem postępującej choroby. Dodatkowe atuty, które posiada sekukinumab to: mała immunogenność (szczególnie ważna w przypadku stosowania leku w monoterapii), duża skuteczność przy bardzo dobrym profilu bezpieczeństwa oraz hamowanie rozwoju zmian radiologicznych, szczególnie istotne dla uchronienia chorego od powstania nieodwracalnych zmian strukturalnych w narządzie ruchu. Nie bez znaczenia są obserwowane w praktyce klinicznej wyraźnie zaznaczone i szybko uwidaczniające się hamowanie obwodowych zmian zapalnych. Powyższe cechy leku, oczekiwane korzyści kliniczne oraz nadal istniejące potrzeby medyczne wskazują na znaczne rozszerzenie możliwości terapeutycznych, jakie stwarza zastosowanie w praktyce sekukinumabu u chorych na ŁZS.

ABSTRACT

Secukinumab is a biological disease-modifying anti-rheumatic drug, human monoclonal antibody against interleukin 17A applied in management of patients with psoriatic arthritis. The drug can be administered in patients with an inadequate response to methotrexate or biological drugs as well as in those with axial form of the disease with insufficient response to

non-steroidal anti-inflammatory drugs as the first line biologic therapy. Introduction of secukinumab, a drug with a new mechanism of activity, different from that of other biological agents, significant effectiveness and a high safety profile will significantly improve the range of therapeutic tools in patients with psoriatic arthritis.

Forum Reumatol. 2017, tom 3, nr 2: 119–125

Key words: secukinumab; interleukin 17A; psoriatic arthritis

1. Szechiński J, Kucharz EJ. Łuszczycowe zapalenie stawów [w:] Interna Szczeklika, Gajewski P. (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2015, s. : 1905–1010.
2. Kucharz EJ. Łuszczycowe zapalenie stawów [w:] Wielospecjalistyczne spojrzenie na spondyloartropatie. Zimmermann-Górska I. (red.), Poznań 2012, s. : 35–37.
3. Wiland P, Szepietowski J, Matusiak Ł, et al. Łuszczycowe zapalenie stawów. Podejście interdyscyplinarne. Content Ed Net. International Medical Publishing Solutions, Warszawa 2013, s. : 1–188.
4. Kucharz EJ. Łuszczycowe zapalenie stawów [w:] Postępy reumatologii klinicznej Zimmermann-Górska I. (red.), Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2014, s. : 293–306.
5. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(3): 499–510, doi: [10.1136/annrheumdis-2015-208337](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208337), indexed in Pubmed: [26644232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26644232/).
6. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68(5): 1060–1071, doi: [10.1002/art.39573](https://doi.org/10.1002/art.39573), indexed in Pubmed: [26749174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26749174/).
7. Kucharz EJ, Stąjszczyk M, Batko B, et al. Apremilast w leczeniu łuszczycowego zapalenia stawów – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego i Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. *Forum Reumatol.* 2016; 2: 97–105.
8. Zhang X, Angkasekwinai P, Dong C, et al. Structure and function of interleukin-17 family cytokines. *Protein Cell.* 2011; 2(1): 26–40, doi: [10.1007/s13238-011-1006-5](https://doi.org/10.1007/s13238-011-1006-5), indexed in Pubmed: [21337007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21337007/).
9. Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology.* 2010; 129(3): 311–321, doi: [10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2009.03240.x), indexed in Pubmed: [20409152](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20409152/).
10. Koenders MI, van den Berg WB. Secukinumab for rheumatology: development and its potential place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10: 2069–2080, doi: [10.2147/DDDT.S105263](https://doi.org/10.2147/DDDT.S105263), indexed in Pubmed: [27445458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445458/).
11. Stąjszczyk M, Kucharz EJ, Batko B, et al. Sekukinumab w leczeniu pacjentów z osiową spondyloartropatią – stanowisko ekspertów Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego. *Forum Reumatol.*;2017; 3(2): 112–120.
12. Speeckaert R, van Geel N, Lambert J, et al. Secukinumab: IL-17A inhibition to treat psoriatic arthritis. *Drugs Today (Barc).* 2016; 52(11): 607–616, doi: [10.1358/dot.2016.52.11.2526754](https://doi.org/10.1358/dot.2016.52.11.2526754), indexed in Pubmed: [28112279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28112279/).
13. Pedersen OBV, Svendsen AJ, Ejstrup L, et al. The occurrence of psoriatic arthritis in Denmark. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67(10): 1422–1426, doi: [10.1136/ard.2007.082172](https://doi.org/10.1136/ard.2007.082172), indexed in Pubmed: [18208866](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18208866/).
14. Hanova P, Pavelka K, Holcatova I, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and reactive arthritis in the first descriptive population-based study in the Czech Republic. *Scand J Rheumatol.* 2010; 39(4): 310–317, doi: [10.3109/03009740903544212](https://doi.org/10.3109/03009740903544212), indexed in Pubmed: [20476864](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20476864/).
15. Moll JMH, Wright V. cyt. wg Psoriatic arthritis. In: *Arthritis and Related Conditions*, McCarty DJ Jr (ed.). 9th Ed. Moll JMH, Wright V. ed., Lea and Febiger, Philadelphia 1979, s : 645.
16. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009; 61(2): 233–239, doi: [10.1002/art.24172](https://doi.org/10.1002/art.24172), indexed in Pubmed: [19177544](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19177544/).
17. Taylor WJ. Diagnostic criteria of psoriatic arthritis. [w:] *Psoriatic and reactive arthritis*. Ritchlin C.T., FitzGerald O. Taylor WJ. ed. (eds), Mosby-Elsevier, Philadelphia 2007: 19–28.
18. Kucharz EJ, Kotulska A. Zastosowanie kliniczne etanerceptu w łuszczycowym zapaleniu stawów. [w:] *Enbrel, zastosowanie kliniczne*. Wiland P. (ed.). Wydanie 2, Wydawnictwo Medyczne Górnicki, Wrocław 2012: 69–79.
19. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, et al. Second-line biologic therapy optimization in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.semarthrit.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.03.008), indexed in Pubmed: [28413099](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28413099/).
20. Merola JF, Lockshin B, Mody EA. Switching biologics in the treatment of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1016/j.semarthrit.2017.02.001](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.001), indexed in Pubmed: [28363434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28363434/).
21. D'Angelo S, Tramontano G, Gilio M, et al. Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. *Open Access Rheumatol.* 2017; 9: 21–28, doi: [10.2147/OARRR.S56073](https://doi.org/10.2147/OARRR.S56073), indexed in Pubmed: [28280401](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28280401/).
22. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, et al. FUTURE-1 Study Group. Secukinumab for Long-Term Treatment of Psoriatic Arthritis: A Two-Year Followup From a Phase III, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69(3): 347–355, doi: [10.1002/acr.23111](https://doi.org/10.1002/acr.23111), indexed in Pubmed: [27696786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27696786/).
23. Strand V, Mease P, Gossec L, et al. FUTURE 1 study group. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE 1). *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(1): 203–207, doi: [10.1136/annrheumdis-2015-209055](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-209055), indexed in Pubmed: [27169431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27169431/).
24. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. FUTURE 1 Study Group. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015; 373(14): 1329–1339, doi: [10.1056/NEJMoa1412679](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412679), indexed in Pubmed: [26422723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26422723/).
25. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Efficacy of Subcutaneous Secukinumab in Patients with Active Psoriatic Arthritis Stratified by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Use: Results from the Randomized Placebo-controlled FUTURE 2 Study. *J Rheumatol.* 2016; 43(9): 1713–1717, doi: [10.3899/jrheum.160275](https://doi.org/10.3899/jrheum.160275), indexed in Pubmed: [27307536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27307536/).
26. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. FUTURE 2 Study Group. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 386(9999): 1137–1146, doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)61134-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61134-5), indexed in Pubmed: [26135703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26135703/).