

NOVÁ IMAGE ANTIPSORIATIK

LÁTKY VE II. A III. FÁZI KLINICKÉHO HODNOCENÍ

Horkou novinkou, jež byla ve druhé polovině roku 2009 schválena Úřadem pro potraviny a léčiva USA (FDA – Food and Drug Administration) je molekula **anthralinu**, působící jako buněčný inhibitor. Je určena pro lokální podání a v Evropě prozatím není dostupná. Z dalších lokálně působících látek jsou to **NYC 0462** či **LEO80190**. Pro perorální užití je určena látka **voclosporin**, působící podobně jako jí příbuzná a dobře známá látka cyklosporin – tj. jako inhibitor kalcineurinu. Velké změny nás však čekají v oblasti injekčních přípravků, kde teprve nedávno byl schválen **ustekinumab** (v ČR dostupný pod obchodním označením Stelara). A ve III. fázi se v současné době nachází i další látka s analogickým mechanismem účinku, **briakinumab (ABT874)**, a také **certolizumab**, jenž je u nás již registrován v indikaci léčby revmatoidní artritidy (Cimzia). Pro úplnost připomeňme, že z dalších biologik, která jsou již v léčbě psoriázy využívána, jde o anti-TNF- α látky infliximab (Remicade), adalimumab (Humira), golimumab (Simponi) a etanercept (Enbrel) – všechny v injekční formě.

K dalším velmi nadějným molekulám, ovšem teprve ve II.–III. fázi klinického hodnocení, patří abataceptu příbuzná látka **alefacept** (i. v. aplikace) či např. **apremilast**, nový inhibitor fosfodiesterázy PDE-4, tedy zástupce lékové skupiny, jež se prozatím snažila prosadit především v léčbě chronické obstrukční plicní nemoci (roflumilast či cilomilast). Apremilast vede k potlačení prozánětlivých cytokinů a chemokinů (TNF- α , IL-23, CXCL9 či CXCL10). Na rozdíl od biologik působících neutralizačně na již vzniklé proinflamační působky, apremilast přímo moduluje jejich tvorbu; interferuje rovněž s tvorbou leukotrienu LTB₄, inducibilní syntázy NO (iNOS) či metaloproteinázy (MMP).

STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA VYBRANÝCH ZÁSTUPCŮ

Alefacept zabraňuje interakci mezi CD2 a leukocytárním funkčním antigenem LFA-3, jež je nezbytná pro optimální funkci T-lymfocytů. V dosavadních klinických studiích, které netrvaly déle než 3 měsíce, bylo při jeho intravenózním^{1,2} nebo intramuskulárním³ podání dosaženo počínaje 2. týdnem klinicky významného zlepšení, které zůstalo zachováno po celý zbytek trvání studie. Metaanalýzou⁴ bylo zjištěno, že nejčastěji zaznamenanými nežádoucími účinky (pozorovány byly u cca 9% nemocných) byly závratě, nauzea, faryngitida, bolest hlavy

MUDr. Jiří Slíva, Ph. D.
Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Lupénka (psoriáza) je chronické autoimunitní onemocnění kůže, které je v populaci poměrně běžné. I navzdory řadě dnes dostupných terapeutických postupů jsou stále vyvíjena nová léčiva s cílem dosažení vyšší účinnosti či lepšího bezpečnostního profilu, a přirozeně i lepší adherence nemocného. Ve vývoji, respektive v různé fázi klinického zkoušení, je dnes celá řada nadějných molekul s nejrůznějšími mechanismy účinku.

či pruritus, přičemž vyšší výskyt se týkal intravenózního způsobu aplikace. Výskyt protilátek proti alefaceptu byl pozorován ve všech třech studiích, ovšem nepřesáhl 4% osob. Zjištěné protilátky přitom neměly neutralizační charakter.

Ustekinumab je prvním zástupcem nové skupiny biologik, jejichž účinek spočívá v zabránění účinkům interleukinů IL-12 a IL-23 vazbou na jejich podjednotku p40. Každý z těchto interleukinů se uplatňuje v patogenezi psoriázy jakožto významné molekuly v diferenciaci naivních T-lymfocytů na buňky Th1 a Th17. IL-23, jenž je ve zvýšené míře tvořen keratinocyty a dendritickými buňkami v psoriatických placích, navíc stimuluje přežití a proliferaci buněk Th17 a sehrává významnou roli v tvorbě dalších zánětlivých cytokinů (IL-17, IL-22, IL-21, IL-6, TNF- α). Vzniklé buňky Th1 v důsledku působení IL-12 zvýšeně exprimují TGF- β , IFN- γ , TNF- α či IL-2.⁵ S ustekinumabem byly provedeny dvě zásadní studie III. fáze, ve kterých při subkutánním podání poskytoval signifikantně vyšší účinnost než placebo, přičemž PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*) 75 ve 12. týdnu bylo dosaženo u 67% nemocných při dávce 45 mg a přibližně u 71% nemocných při dávce 90 mg, zatímco u placebo se jednalo o pouhé 3,5%.^{6,7} Léčba ustekinumabem však na rozdíl od alefaceptu byla prováděna rozvojem neutralizačních protilátek, který by tak mohl být do určité míry limitující při dlouhodobějším trvání léčby. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla reakce v místě vpichu.

Briakinumab má obdobný mechanismus účinku jako výše zmíněný ustekinumab. Při podávání 1x za 4 týdny v dávce 200 mg bylo PASI 75 ve 12. týdnu dosaženo dokonce u 90% léčených osob. Nežádoucí účinky byly obdobné, ovšem nebyl pozorován vznik neutralizačních protilátek.⁸

ZÁVĚR

S rozvojem molekulární biologie se nabízejí stále větší možnosti využití biologické léčby. Její aplikace je sice spojena velmi často s výrazným klinickým zlepšením, ovšem problematická zůstává otázka dlouhodobé léčby (tvorba neutralizačních protilátek a potřeba eskalace dávky), nežádoucích účinků a samozřejmě i ceny. Třebaže se nově zmiňovaná skupina inhibitorů IL-12/23 aktuálně jeví jako velmi nadějná, prozatím nám scházejí – na rozdíl od anti-TNF- α látek – data o dlouhodobé účinnosti/bezpečnosti. Vyvíjeny jsou přitom současně další látky, jež disponují opět inovativními účinky (např. inhibice IL-21 či IL-22), ovšem zda se některá z nich stane běžnou součástí terapeutických postupů, ukáže teprve čas...

Literatura

- Ellis CN, Krueger GG. Alefacept Clinical Study Group. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001;345:248–255.
- Krueger GG, Papp KA, Stough DB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:821–833.
- Lebwohl M, Christophers E, Langley R, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of intramuscular alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:719–727.
- Brimhall AK, King LN, Licciardone JC, Jacobe H, Menter A. Safety and efficacy of alefacept, efalizumab, etanercept and infliximab in treating moderate to severe plaque psoriasis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Dermatol* 2008;159:274–285.
- Koutruba N, Emer J, Lebwohl M. Review of ustekinumab, an interleukin-12 and interleukin-23 inhibitor used for the treatment of plaque psoriasis. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:123–41.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371:1675–1684.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1) *Lancet* 2008;371:1665–1674.
- Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, et al. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: Results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008;144:200–207.

