

New Challenges in Psoriasis Disease to Better Control Safety and Efficacy of IL-17 Receptor A Blockade



Moderator and Speaker

ศ.คลินิก พญ.ณัฐฐา รัชตะเทวสิน

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล



Speaker

Asst.Prof.Rei Watanabe

Department of Dermatology
Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Japan



Speaker

ศ.ดร.พญ.ประวิตร อิศวานนท์

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

27

กุมภาพันธ์ 2563

Centara Grand at CentralWorld



“Skin resident memory T cells in psoriasis From the aspect of blocking IL-17 receptor A”

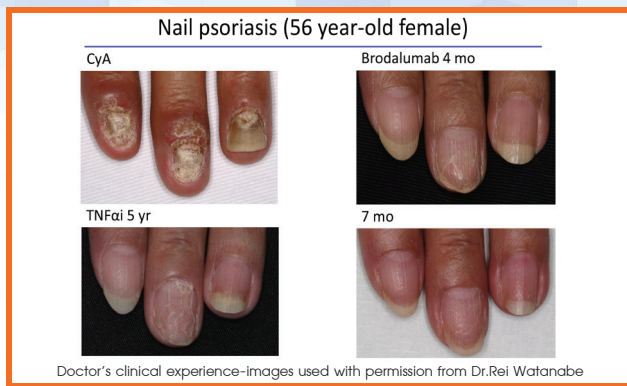
Asst.Prof.Rei Watanabe

ในปี 2007 ได้มีการศึกษาจาก Conrad และคณะ พบว่าการปลูกถ่ายผิวหนังของผู้ป่วยสะเก็ดเงิน โดยนำส่วนผิวหนังที่ไม่มีผื่นสะเก็ดเงินมาปลูกถ่ายที่ผิวหนังของหนูที่เป็น immuno-deficient mice เฉพาะบางตำแหน่ง สามารถทำให้เกิดผื่นสะเก็ดเงินเฉพาะตรงตำแหน่งผิวหนังที่ปลูกถ่ายของหนูนั่นได้ ซึ่งเป็นการแสดงให้เห็นว่า T cells จากผิวหนังปกติของผู้ป่วยสะเก็ดเงินที่มีการปลูกถ่ายเฉพาะที่ยังหนู มีความสามารถเพียงพอที่จะกระตุ้นให้เกิดผื่นสะเก็ดเงินได้ ต่อมาในปี 2016 การศึกษาโดย Di Meglio P และคณะ พบว่าการฉีด anti-human CD8 T cell antibodies ที่ผิวหนังของหนูตรงบริเวณตำแหน่งที่มีการปลูกถ่ายผิวหนังปกติของผู้ป่วยสะเก็ดเงินแล้วนั้น สามารถยับยั้งการเกิดผื่นสะเก็ดเงินบริเวณนั้นได้เหมือนกับการรักษาผื่นสะเก็ดเงินโดยใช้ยา anti-TNF จึงสามารถทำให้พิสูจน์ได้ว่า CD8 T cells ที่ผิวหนังปกติของผู้ป่วยสะเก็ดเงินมีความสำคัญในการทำให้เกิดผื่นสะเก็ดเงิน

ในปี 2019 ได้มีการศึกษาโดย Asst.Prof.Rei Watanabe และคณะ พบว่าที่ผิวหนังของผู้ป่วยสะเก็ดเงินทั้งตรงตำแหน่งที่มี

ผื่นสะเก็ดเงินและตรงตำแหน่งที่ไม่มีผื่นสะเก็ดเงิน มีปริมาณของ CD103+ CD8 resident memory T cells เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับผิวหนังของผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคสะเก็ดเงิน ซึ่ง CD103+ CD8 resident memory T cells ทั้งตรงตำแหน่งที่มีผื่นสะเก็ดเงินและตรงตำแหน่งที่ไม่มีผื่นสะเก็ดเงิน จะสร้างสาร IL-17 เป็นปริมาณที่มากกว่าผิวหนังของคนปกติอีกด้วย และเมื่อนำมาสัมพันธ์กับลักษณะทางคลินิก พบว่าผิวหนังบริเวณที่ไม่มีรอยโรคของผู้ป่วยสะเก็ดเงินจะสร้าง IL-17 ในปริมาณที่มากแปรผันตามระยะเวลาของการเป็นโรคอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย cells สำคัญที่เป็นตัวสร้าง IL-17 ในตำแหน่งที่ไม่มีรอยโรคนี้คือ CD103+ CD8 resident memory T cells จากการศึกษาจึงทำให้สรุปได้ว่าการสร้างของ IL-17 จาก CD103+ CD8 resident memory T cells มากขึ้นเรื่อย ๆ ในตำแหน่งที่ไม่มีรอยโรคของผู้ป่วยสะเก็ดเงิน โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อโรคเป็นยาวนานมากขึ้น

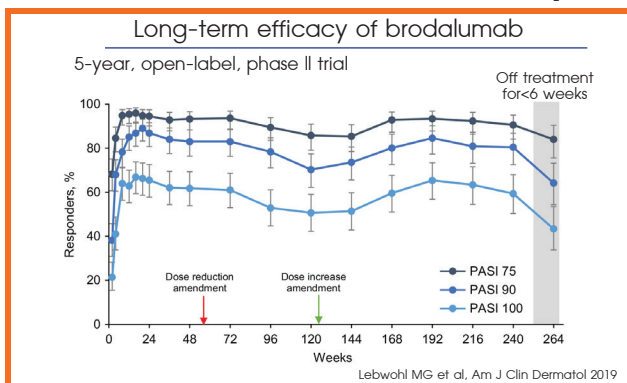
นอกจากนี้ Asst.Prof.Rei Watanabe ยังได้กล่าวถึงประสิทธิภาพของยา brodalumab ในแง่ของ short-term efficacy โดยการแสดงตัวอย่างผู้ป่วย psoriasis vulgaris ที่ไม่ตอบสนองต่อ



รูปที่ 1

การรักษาด้วยยา anti-IL-17A แล้วเปลี่ยนมาให้การรักษาด้วยยา brodalumab ว่าได้ประสิทธิภาพที่ดี ทำให้ผื่นหายไปได้ภายใน 1-2 สัปดาห์ ส่วนในแง่ของ long-term efficacy ได้แสดงตัวอย่างผู้ป่วยที่ได้รับยา brodalumab เป็นเวลายาวนานถึง 2 ปี ก็ยังมีการตอบสนองที่ดีอยู่ และผู้ป่วยที่มีเล็บสะเก็ดเงินร่วมด้วย ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา ciclosporin หลังจากนั้นมีการเปลี่ยนไปรักษาด้วย anti-TNF มีการตอบสนองของเล็บที่ดีขึ้น แต่ก็ยังมีบางเล็บที่ได้รับการตอบสนองที่ไม่ดี ถึงแม้จะรักษาด้วย anti-TNF มาแล้วเป็นเวลา 5 ปี จึงได้มีการเปลี่ยนแปลงการรักษาเป็น brodalumab ซึ่งให้ประสิทธิภาพที่ดี เล็บกลับมาดีขึ้นมาก ตั้งแต่ 4 เดือนหลังการรักษา จนขณะนี้ผู้ป่วยใช้ยา brodalumab มาเป็นเวลา 1 ปีแล้วก็ยังได้ประสิทธิภาพที่ดีอยู่ (รูปที่ 1)

ซึ่งในส่วนของ long-term efficacy ยังมีข้อมูลสนับสนุนจากผลงานตีพิมพ์เมื่อปี 2019 โดย Lebwohl และคณะ พบว่า brodalumab ยังให้ประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน ถึงแม้ว่าจะใช้ยาติดต่อกันมาเป็นเวลานานถึง 5 ปี (รูปที่ 2)

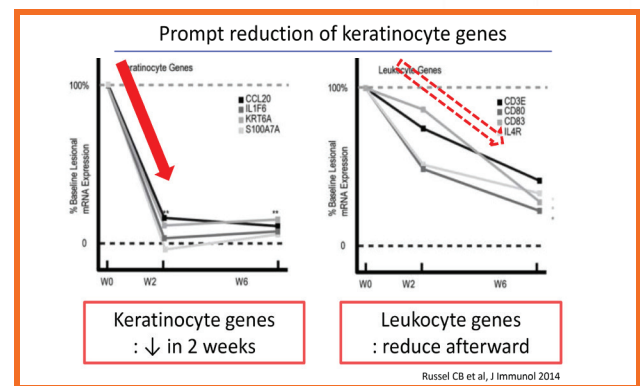


รูปที่ 2

เนื่องจากยา brodalumab ออกฤทธิ์ด้านการทำงานของ IL-17 receptor จึงทำให้มีความกังวลว่าอาจมีการสะสมของ IL-17 ขึ้น แต่จากการศึกษาของ Russell และคณะ พบว่าไม่ได้เป็นเช่นนั้น โดยการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา brodalumab จะยังมี IL-17 ในปริมาณที่สูงอยู่ และผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา brodalumab จะมีปริมาณของ IL-17 ที่ต่ำ ดังนั้น การศึกษานี้จึงพบว่าถึงแม้ brodalumab จะออกฤทธิ์โดยจับกับ receptor ของ IL-17A แต่ก็ไม่ได้

ทำให้เกิดการสะสมหรือการค้างของ IL-17 นอกจากนั้น การศึกษาของ Russell และคณะ ยังพบว่า brodalumab ออกฤทธิ์ลดการ expression ของ keratinocyte genes และ leukocyte genes ด้วย โดยออกฤทธิ์ที่รวดเร็วกับ keratinocyte genes (ภายใน 2 สัปดาห์) มากกว่า leukocyte genes (รูปที่ 3)

ซึ่ง keratinocytes นี้ถึงแม้ว่าจะถูกจัดว่าเป็น downstream ของกลไกการเกิดโรคสะเก็ดเงินแล้ว แต่ตัวมันเองก็ยังสามารถทำหน้าที่เป็น "disease primer" คือออกฤทธิ์ทำให้เกิดการกระตุ้นเซลล์ต่าง ๆ และมีการหลั่ง chemokines, cytokines, antimicrobial peptides ที่ทำให้เกิดโรคสะเก็ดเงิน ดังนั้น brodalumab จึงไม่ได้จัดเป็นยาที่ยับยั้งแค่ปลายทางของการเกิดโรค แต่การที่ยับยั้ง IL-17 และ keratinocytes จึงทำให้สามารถยับยั้งทางปลายทางและต้นทางของการเกิดโรคสะเก็ดเงินได้



รูปที่ 3

ยังไม่มีข้อมูลที่ชัดเจนที่สามารถระบุระยะเวลาการกำเริบของโรคสะเก็ดเงิน หลังจากผู้ป่วยสะเก็ดเงินหยุดการรักษาด้วยยา brodalumab ปัจจุบันได้มีการศึกษาและพบว่าปริมาณ Interferon- γ และ IL-10 ที่มากขึ้น และปริมาณ IL-17 ที่น้อยลง จะสัมพันธ์กับความสงบของโรคสะเก็ดเงินอย่างมีนัยสำคัญ ทางสถิติ Asst.Prof.Rei Watanabe ได้ยกตัวอย่างผู้ป่วยชายอายุ 54 ปี ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยา etanercept ที่ยังมีผื่นสะเก็ดเงินอยู่ จึงเปลี่ยนการรักษามาเป็น brodalumab นานเป็นระยะเวลา 6 เดือน ทำให้ผู้ป่วยไม่มีผื่นสะเก็ดเงินเลย ผู้ป่วยจึงตัดสินใจหยุดยา และมีผื่นเกิดขึ้นใหม่เมื่อหยุดยาไปได้ 8 สัปดาห์ แต่หลังจากกลับมารับการรักษาด้วย brodalumab พบว่ายังได้รับการตอบสนองที่ดีอยู่เหมือนเดิม และขณะนี้ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา brodalumab มานานแล้วเป็นเวลา 15 เดือน ผู้ป่วยตัวอย่างที่ 2 เป็นผู้ป่วยที่มีโรคสงบไปได้นานถึง 1.5 ปี หลังจากหยุดยา brodalumab ถ้าอ้างอิงจากข้อมูลที่ได้รับการตีพิมพ์โดย Regnault และคณะในปี 2017 ระยะเวลาที่ผู้ป่วยจะขอกลับมาเริ่มการรักษาด้วย brodalumab อีกครั้ง หลังหยุดยา brodalumab ไปแล้ว มีค่ากลางอยู่ที่ 46 วัน ดังนั้น Asst.Prof.Rei Watanabe จึงได้กล่าววาระยะเวลาที่ผื่นจะเห่อขึ้น หลังจากหยุดยา brodalumab ไปแล้ว น่าจะขึ้นอยู่กับปัจจัยในแต่ละบุคคล



“The broader and the higher bar”

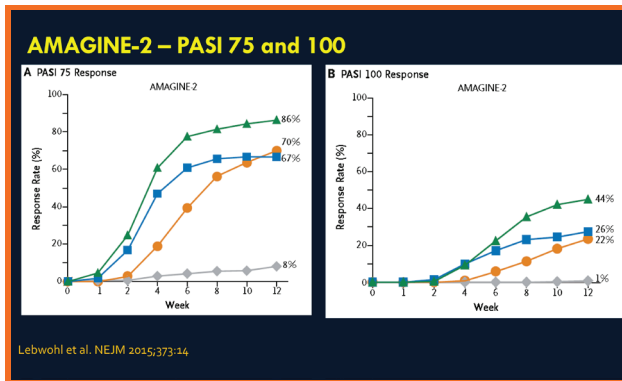
ศ.ดร.นพ.ประวิตร อิศวานนท์

Cytokines ที่สำคัญในการเกิดโรคสะเก็ดเงิน

IL-17A และ IL-17F ได้รับความสนใจมากในการเกิดโรคสะเก็ดเงิน แต่ในขณะเดียวกัน IL-17C ก็มีความสำคัญเช่นเดียวกัน เนื่องจาก IL-17C สามารถกระตุ้น Th17 cells ให้มีการหลั่ง IL-17A/F และ IL-22 ที่มากขึ้น และนอกจากนี้ IL-17C ยังเป็น IL ที่ถูกสร้างเป็นจำนวนมากโดย keratinocytes โดยถูกสร้างมากกว่า IL-17A ถึง 100 เท่า

ปัจจุบันเป้าหมายในการรักษาได้ถูกยกระดับให้สูงขึ้นเรื่อย ๆ เป็นคะแนน PASI ของผู้ป่วยที่ลดลงมากกว่าหรือเท่ากับ 75% (PASI 75), 90% (PASI 90) หรือ 100% (PASI 100) และถ้าศึกษาจากข้อมูลที่ดีพิมพ์เพิ่มเติมก็จะพบว่า number needed to treat ของผู้ป่วยที่ได้รับยา biologics ก็จะได้ค่าใกล้เคียง 1 คือมีโอกาสที่ผู้ป่วยเกือบทุกรายจะตอบสนองต่อการรักษาด้วย biologics ซึ่งในปัจจุบัน ยา biologics กลุ่ม IL-17 inhibitors ให้ประสิทธิภาพที่ดีมากในการรักษาโรคสะเก็ดเงิน

ยา brodalumab เป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม IL-17 inhibitors ซึ่งได้มีการศึกษาจาก Lebwohl และคณะ (AMAGINE-2 และ AMAGINE-3) โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ brodalumab ขนาด 210 มิลลิกรัม และ 140 มิลลิกรัม และยา ustekinumab 45 มิลลิกรัม และ 90 มิลลิกรัม สำหรับผู้ป่วยน้ำหนักตัวน้อยกว่าหรือเท่ากับ 100 กิโลกรัม และมากกว่า 100 กิโลกรัม ตามลำดับ

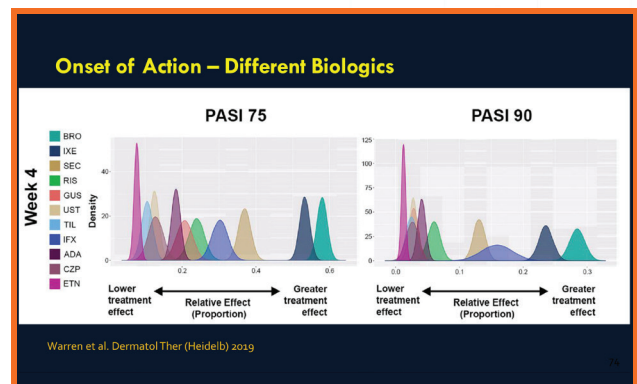


รูปที่ 4

(รูปที่ 4 สีเขียวแทน brodalumab 210 มิลลิกรัม, สีฟ้าแทน 140 มิลลิกรัม, สีส้มแทน ustekinumab) จากกราฟจะเห็นว่าไม่ว่าที่ PASI 75 หรือ PASI 100 brodalumab ทั้ง 2 ขนาดให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่า ustekinumab โดยกลุ่มคนไข้ที่ได้รับยา brodalumab มีค่า PASI 75 อยู่ที่ 86% และ 85% เมื่อเทียบกับกลุ่มคนไข้ที่ได้รับยา ustekinumab มีค่า PASI 75 อยู่ที่ 70% และ 69% จาก AMAGINE-2 และ AMAGINE-3 ตามลำดับ และกลุ่มคนไข้ที่ได้รับยา brodalumab มีค่า PASI 100 ที่ 44% และ 37% เมื่อเทียบกับกลุ่มคนไข้ที่ได้รับยา ustekinumab มีค่า PASI 100 ที่ 22% และ 19% จาก AMAGINE-2 และ AMAGINE-3 ตามลำดับ

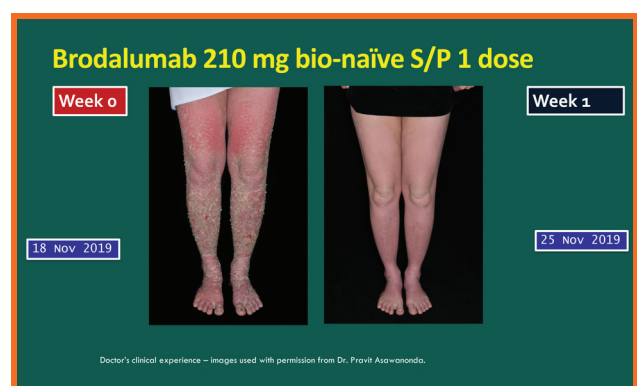
เมื่อเปรียบเทียบ brodalumab กับ biologics ตัวอื่น ๆ

มีการศึกษาโดยการทำ network meta-analysis พบว่าถ้าเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา brodalumab, secukinumab, ixekizumab, ustekinumab, guselkumab, tildrakizumab, และ risankizumab พบว่า ixekizumab และ brodalumab ให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่าตัวอื่น และเมื่อดูที่ PASI 100 พบว่า brodalumab ให้ประสิทธิภาพอันดับ 1 ตามมาด้วย ixekizumab นอกจากนี้ brodalumab ยังออกฤทธิ์เร็วมาก คือภายใน 2 สัปดาห์หลังการรักษา



รูปที่ 5

ประเด็นสุดท้าย คือยา brodalumab มีประสิทธิภาพที่แตกต่างไปในคนน้ำหนักตัวมากหรือไม่ จากข้อมูลที่ดีพิมพ์โดย Hsu และคณะ พบว่าประสิทธิภาพของ brodalumab ไม่ได้แตกต่างกันสำหรับผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกลายน้อยกว่า 30 หรือมากกว่าหรือเท่ากับ 30



รูปที่ 6

รูปที่ 6 ภาพตัวอย่างคนไข้ที่มีผื่นสะเก็ดเงินที่ลำตัวและขาช่วงล่างที่ไม่เคยได้รับยา biologic มาก่อน เมื่อได้รับยา brodalumab เพียง 1 เข็ม พบว่าผื่นสะเก็ดเงินค่อนข้างดีขึ้นอย่างชัดเจนภายใน 1 สัปดาห์ และมีการตอบสนองดีต่อเนื่องตลอดการรักษา ติดตามจนกระทั่งครบ 8 เข็ม

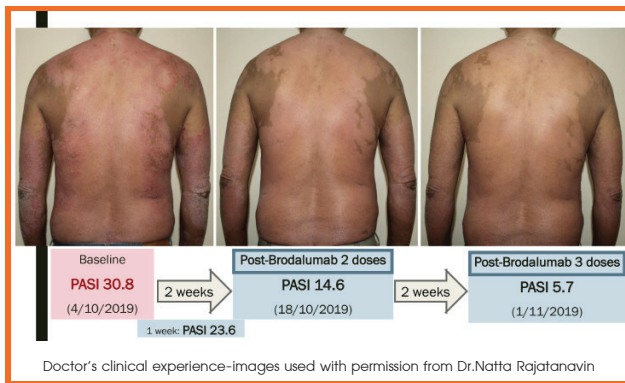


ประสบการณ์ในการใช้ brodalumab รักษาผู้ป่วยสะเก็ดเงิน

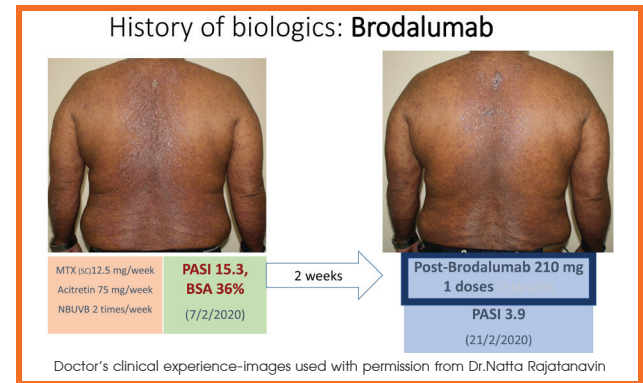
ศ.คลินิก พญ.ณัฐา รัชตะนาวิณ

ผู้ป่วยรายที่ 1 ผู้ป่วยชาย อายุ 50 ปี มีโรคประจำตัว เป็นสะเก็ดเงินและข้ออักเสบสะเก็ดเงินมานาน 17 ปี ร่วมกับโรค ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง เส้นเลือดในสมองอุดตันและ น้ำหนักเกิน (ดัชนีมวลกาย 27.4 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ดับอักเสบซี ได้รับการรักษาด้วยยา ledipasvir/sofosbuvir มีภาวะพังผืดที่ตับ ผู้ป่วยเคยได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate, ciclosporin, acitretin โดยไม่ได้รับการตอบสนองที่ดี จึงได้รับการรักษาด้วยยา etanercept 50 มิลลิกรัม/สัปดาห์ จำนวน 66 ครั้ง ร่วมกับการรับประทานยา methotrexate 20 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ciclosporin 300 มิลลิกรัมต่อวัน acitretin 175 มิลลิกรัมต่อ สัปดาห์ ผู้ป่วยยังคงมีผื่นสะเก็ดเงินรุนแรง คะแนน PASI 32.8 จึงได้รับการรักษาด้วยยา secukinumab 1 ครั้งร่วมกับยา ciclosporin 200 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ไม่ตอบสนอง ดังนั้น จึงได้ เปลี่ยนการรักษาเป็น brodalumab หลังจากการรักษาด้วย brodalumab คะแนน PASI score จาก 30.8 เหลือ PASI 5.7 โดยได้รับการตอบสนองที่ดีมากที่สุด ซึ่งเป็นตำแหน่งที่รักษายาก ในโรคสะเก็ดเงิน

ยา etanercept 50 มิลลิกรัม/สัปดาห์ จำนวน 12 ครั้งร่วมกับการรับประทานยา methotrexate 10 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ยังมี ผื่นสะเก็ดเงินที่รุนแรง จึงได้เปลี่ยนเป็น ustekinumab ซึ่งผู้ป่วย ได้รับการตอบสนองที่ดี หลังจากนั้นผู้ป่วยหยุดยา เนื่องจากมี ปัญหาเรื่องค่าใช้จ่าย ผื่นจึงเห่อกลับขึ้นมาอีกครั้ง ผู้ป่วยจึงได้รับการรักษาด้วยยา secukinumab 300 มิลลิกรัม จำนวน 13 ครั้ง เมื่อเวลาผ่านไป 10 เดือน คะแนน PASI ลดลง 60.8 เหลือ 6 แต่หลังจากหยุด secukinumab เนื่องจากมีปัญหาเรื่องค่าใช้จ่าย เช่นเดียวกันผู้ป่วยก็มีผื่นกลับขึ้นมาอีก จึงได้รับการรักษาด้วยยา ixekizumab โดยผู้ป่วยก็มีการตอบสนองที่ดีขึ้น PASI ลดลงจาก 22.4 เป็น 4.2 ภายใน 2 สัปดาห์ และหลังจากนั้น 3 เดือน PASI ได้ 5.4 หลังจากหยุด ixekizumab ผู้ป่วยมีผื่นเห่อขึ้นอีก จึงได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate 12.5 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ acitretin 75 มิลลิกรัมต่อสัปดาห์ ร่วมกับการฉายแสงอัลตราไวโอเล็ตบี ก่อนได้รับยา brodalumab คะแนน PASI 15.3 หลังจากการรักษาด้วย brodalumab 1 ครั้ง ภายใน 2 สัปดาห์ คะแนน PASI score ลดลงเหลือ 3.9



รูปที่ 7



รูปที่ 8

ผู้ป่วยรายที่ 2 ผู้ป่วยชาย อายุ 56 ปี มีโรคประจำตัว เป็นสะเก็ดเงินและสะเก็ดเงินที่เล็บมานาน 36 ปี ร่วมกับโรค ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง เส้นเลือดในสมองอุดตัน และน้ำหนักเกิน (ดัชนีมวลกาย 37 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) ไขมันพอกตับ ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง และได้รับการตัดถุงน้ำดีออกไปแล้ว ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยา methotrexate, ciclosporin, acitretin โดยไม่ได้รับการตอบสนองที่ดี จึงได้รับการรักษาด้วย

กล่าวโดยสรุป brodalumab ออกฤทธิ์ต้านการทำงานของ IL-17 receptor ที่ออกฤทธิ์เร็ว มีประสิทธิภาพดีทั้งในแง่ short-term efficacy และ long-term efficacy สามารถใช้ได้ดี ในผู้ป่วยโรคสะเก็ดเงิน มีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือน้อยกว่า 30 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ไม่แตกต่างกัน