

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Wydział Lekarski

Irmina Olejniczak-Staruch

**Wpływ długoterminowej terapii biologicznej łuszczycy na wybrane markery
stanu zapalnego i parametry gospodarki metabolicznej**

The effect of long-term biological therapy of psoriasis on selected markers of
inflammation and metabolic parameters

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Aleksandra Lesiak

Łódź 2019

STRESZCZENIE

Łuszczyca jest przewlekłą dermatozą dotykającą blisko 125 mln osób na całym świecie. W ostatnich latach znacznie zmieniło się jej postrzeganie, nie tylko jako schorzenia skóry, ale także jako choroby ogólnoustrojowej. Jak pokazały liczne badania czas przeżycia chorych na łuszczycę jest krótszy niż w populacji ogólnej. Wynika to z częstszego niż w populacji ogólnej występowania w tej grupie pacjentów zespołu metabolicznego, cukrzycy, schorzeń układu sercowo-naczyniowego, nałogów, a także incydentów sercowo-naczyniowych. Lepsze zrozumienie patogenezы choroby umożliwiło stworzenie skutecznych terapii – w tym terapii biologicznej. Badania pokazały, że stężenia lipidów i adipokin o działaniu prozapalnym u pacjentów z łuszczycą, szczególnie o ciężkim przebiegu, są wyższe niż u osób zdrowych. Udowodniono jednak, że mogą one ulec modyfikacji pod wpływem leczenia systemowego łuszczycy. Większość obserwacji na temat wpływu leków na gospodarkę lipidową w tej dermatozie jest jednak krótkoterminowych i ich wyniki są niespójne.

Celem pracy była ocena skuteczności długoterminowej terapii biologicznej (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem) poprzez zbadanie jej wpływu na: wskaźnik nasilenia zmian skórnych – PASI, BMI, stężenia adipokin: adiponektyny, rezystyny i leptyny, parametry gospodarki lipidowej: cholesterolu całkowitego, LDL, HDL, TG, stężenie homocysteiny, kwasu foliowego, cytokin prozapalnych będących jednymi z kluczowych elementów patogenetycznych łuszczycy: IL-6 i IL-22.

Grupę badaną stanowiło 42 chorych z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, leczonych biologicznie w Klinice Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi od których pobrano próbki krwi przed i w 3., 12., 24 i 36. miesiącu terapii. 19 chorych było leczonych adalimumabem (5K, 14M, wiek $48,6 \pm 13,4$ lat), 11 etanerceptem (5K, 6M, wiek $50,6 \pm 11,5$), 7 infliksymabem (5K, 2M, wiek $49,9 \pm 12,5$) oraz 5 ustekinumabem (3K, 2M, wiek $47 \pm 15,3$). Grupę kontrolną stanowiło 30 ochotników bez łuszczycy dobranych pod względem wieku i płci. W 0., 3., 12., 24. i 36. miesiącu terapii biologicznej określono BMI pacjentów, oceniono nasilenie zmian skórnych za pomocą wskaźnika PASI, oraz jakość życia DLQI i pobrano krew celem oznaczenia stężeń cholesterolu całkowitego, trójglicerydów, stężenia cholesterolu frakcji LDL, HDL, rezystyny, adiponektyny, leptyny, kwasu foliowego, homocysteiny, IL-6, IL-22.

Wskaźnik PASI chorych leczonych adalimumabem wynosił początkowo $15,12 \pm 4,01$, etanerceptem - $13,9 \pm 3,41$, infliksymabem - $13,51 \pm 3,73$, ustekinumabem - $14,76 \pm 2,50$. Po 3-miesięcznym okresie obserwacji u pacjentów otrzymujących leczenie biologiczne obserwowano istotne zmniejszenie nasilenia zmian skórnych wyrażonego wskaźnikiem PASI we wszystkich badanych grupach kolejno: leczonej adalimumabem - $3,13 \pm 2,74$, etanerceptem - $3,81 \pm 3,44$, infliksymabem $5,1 \pm 4,97$ i ustekinumabem $2,72 \pm 3,56$. Efekt kliniczny utrzymywał się do 36. miesiąca terapii wszystkimi lekami (PASI kolejno: $2,98 \pm 1,78$, $2,52 \pm 0,60$, $2,84 \pm 2,13$ i $2,3 \pm 1,44$)

Jakość życia pacjentów z łuszczycą oceniona za pomocą kwestionariusza DLQI przed rozpoczęciem terapii biologicznej była znacznie obniżona (co najmniej 10 pkt.). Wartość wskaźnika DLQI spadła istotnie już po 3 miesiącach leczenia wszystkimi badanymi lekami ($p < 0,05$) i utrzymywała się na niskim poziomie do końca obserwacji.

Średni wskaźnik masy ciała pacjentów z łuszczycą przed rozpoczęciem terapii biologicznej we wszystkich badanych grupach był wyższy niż w grupie kontrolnej. W żadnej z badanych grup nie wykazano istotnej zmiany wskaźnika BMI w trakcie terapii biologicznej. Średnie stężenia adiponektyny w surowicy pacjentów z każdej z grup przed rozpoczęciem leczenia były niższe niż w grupie kontrolnej, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej ($p > 0,05$). Nie stwierdzono istotnego statystycznie wpływu żadnego z badanych leków na stężenie adiponektyny w surowicy pacjentów ($p > 0,05$).

Stężenie rezystyny w surowicy chorych z łuszczycą przed leczeniem adalimumabem było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej ($p = 0,0289$). W pozostałych grupach pacjentów różnice w stężeniach rezystyny nie wykazały istotności statystycznej ($p > 0,05$). Średnie stężenie tej adipokiny zmniejszało się istotnie w trakcie terapii wszystkimi lekami biologicznymi - adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem i ustekinumabem (kolejno: $p = 0,0033$; $p = 0,00121$, $p = 0,0106$, $p = 0,0391$).

Analiza statystyczna wykazała, że stężenie leptyny było znacząco wyższe u niemal wszystkich pacjentów przed leczeniem niż w grupie kontrolnej. W trakcie terapii wszystkimi badanymi lekami biologicznymi obserwowano spadek jej stężenia, jednak tylko w grupach leczonych etanerceptem i infliksymabem różnice te były istotne statystycznie (kolejno $p = 0,0011$, $p = 0,00234$).

Średnie stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy chorych przed terapią biologiczną było istotnie większe niż w grupie kontrolnej ($p < 0,05$) Zanotowano istotny wpływ

terapii inhibitorami TNF- α , nie zaś ustekinumabem ($p=0,21781$) na stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy chorych.

Wszystkie obserwowane grupy pacjentów wykazały istotnie wyższe stężenia trójglicerydów i LDL w surowicy przed rozpoczęciem terapii niż grupa kontrolna ($p<0,05$), Spadały one istotnie pod wpływem terapii biologicznej do końca obserwacji ($p <0,05$).

Większość pacjentów z grupy badanej (leczonych adalimumabem, etanerceptem i infliksymabem) wykazała znacznie obniżone stężenia HDL przed leczeniem w stosunku do grupy kontrolnej ($p<0,05$). Spośród badanych leków jedynie terapia etanerceptem i infliksymabem wpłynęły istotnie na wzrost stężenia HDL w surowicy chorych (kolejno: $p = 0,00226$, $p = 0,00174$). Stężenie homocysteiny w surowicy pacjentów było podobne w grupie badanej

jak i kontrolnej ($p>0,05$). Wykazano istotny wpływ terapii inhibitorami TNF- α , nie zaś ustekinumabu na stężenie homocysteiny w surowicy chorych ($p=0,29143$).

Analiza statystyczna wykazała istotnie mniejsze średnie stężenie kwasu foliowego w surowicy pacjentów z łuszczycą niż w grupie kontrolnej ($p<0,05$). Spośród badanych grup, jedynie pacjenci leczeni etanerceptem wykazali istotny wzrost stężenia kwasu foliowego w surowicy ($p = 0,02262$).

Początkowe stężenia IL-6 w grupie badanej nie różniły się istotnie od tych obserwowanych u osobników bez łuszczycy ($p>0,05$), spadały jednak istotnie w trakcie terapii biologicznej ($p<0,05$)

Średnie stężenia IL-22 w surowicy chorych przed leczeniem były wyższe niż w grupie kontrolnej i istotnie spadały pod wpływem badanych leków ($p<0,05$).

W badaniu własnym wykazano istotny wpływ długoterminowej terapii biologicznej łuszczycy na niektóre parametry gospodarki lipidowej i metabolicznej leczonych pacjentów (lipidogram, stężenie rezystyny, homocysteiny, kwasu foliowego). Inhibitory TNF- α i ustekinumab wykazały długotrwałą skuteczność w zmniejszeniu nasilenia zmian skórnych. Badania na większej grupie pacjentów umożliwiłyby ocenę potencjalnej roli przewlekłego leczenia biologicznego w ograniczeniu ryzyka rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych u chorych z łuszczycą.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic dermatosis affecting nearly 125 million people worldwide. In recent years it is considered not only as a skin disease, but also as a systemic disease. As many studies have shown, the survival time of psoriasis patients is shorter than in the general population. This is due to the fact that metabolic syndrome, diabetes, cardiovascular diseases, addictions and cardiovascular incidents occur more frequently in this group of patients than in the general population. Better understanding of the pathogenesis of the disease has enabled the creation of effective therapies - including biological therapy. Studies have shown that the levels of pro-inflammatory lipids and adipokines in patients with psoriasis, especially those with a severe course, are higher than in healthy people. It has been proven that they can be modified by systemic psoriasis treatment. However, most observations on the effects of drugs on lipid metabolism in this dermatosis are short-term and their results are inconsistent.

The aim of the study was to assess the effectiveness of long-term biological therapy (adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab) by its influence on severity of skin lesions – PASI, BMI, adipokine levels (adiponectin, resistin and leptin), lipids (total cholesterol, LDL, HDL, TG, homocysteine, folic acid) and proinflammatory cytokines being one of the key pathogenetic elements of psoriasis: IL-6 and IL-22.

The study group consisted of 42 patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with biological therapy in the Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz from which blood samples were taken before and in the 3rd, 12th, 24th and 36th month of therapy. 19 patients were treated with adalimumab (5K, 14M, age 48.6 ± 13.4 years), 11 with etanercept (5K, 6M, age 50.6 ± 11.5), 7 with infliximab (5K, 2M, age 49.9 ± 12.5) and 5 ustekinumab (3K, 2M, age 47 ± 15.3). The control group consisted of 30 age- and gender-matched volunteers without psoriasis. In the 0, 3, 12, 24 and 36 months of biological therapy, the BMI, PASI and DLQI of patients was determined and blood was collected to determine serum concentration of: adipokines (resistin, leptin, adiponectin), lipids (total cholesterol, triglyceride, LDL, HDL), homocysteine, folic acid, IL-6, IL-22.

The PASI index of patients before treatment with adalimumab was 15.12 ± 4.01 , etanercept - 13.9 ± 3.41 , infliximab - 13.51 ± 3.73 , ustekinumab - 14.76 ± 2.50 . After a 3-month follow-up period, patients receiving biological treatment experienced a significant reduction in the severity of skin lesions expressed by PASI in all groups (treated

with adalimumab - 3.13 ± 2.74 , etanercept - 3.81 ± 3.44 , infliximab $5, 1 \pm 4.97$ and ustekinumab 2.72 ± 3.56). The clinical effect was maintained until the 36th month of therapy with all drugs (PASI: 2.98 ± 1.78 , 2.52 ± 0.60 , 2.84 ± 2.13 and 2.3 ± 1.44 respectively).

The quality of life of patients with psoriasis (DLQI) at baseline was significantly reduced (at least 10 points). The DLQI value decreased significantly after 3 months of treatment with all tested drugs ($p < 0.05$) and remained low until the end of the observation.

The mean body mass index (BMI) of patients with psoriasis before the start of biological therapy in all the examined groups was higher than in the control group. There was no significant change in BMI during biological therapy in any of the examined groups.

The mean serum concentrations of adiponectin in patients before treatment were lower than in the control group, however these differences did not reach statistical significance ($p > 0.05$). No statistically significant effect of any of the studied drugs on the serum adiponectin concentration of patients was found ($p > 0.05$).

The serum concentration of resistin in patients with psoriasis before treatment with adalimumab was significantly higher than in the control group ($p = 0.0289$). In the remaining patient groups, mean serum resistin concentrations were not significantly different than observed in control group ($p > 0.05$). The mean concentration of this adipokine decreased significantly during therapy with all biological drugs - adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab (respectively: $p = 0.0033$; $p = 0.00121$, $p = 0.0106$, $p = 0.0391$).

Statistical analysis showed that leptin levels were significantly higher in almost all patients before treatment than in the control group. During treatment with all tested biological drugs, a decrease in its concentration was observed, however, only in the groups treated with etanercept and infliximab these differences were statistically significant ($p = 0.0011$, $p = 0.00234$ respectively).

The mean total cholesterol in the serum of patients before biological therapy was significantly higher than in the control group ($p < 0.05$). A significant effect of TNF- α inhibitors, but not of ustekinumab ($p = 0.21781$) on total serum cholesterol was noted. .

All observed patient groups showed significantly higher serum triglyceride and LDL levels before the start of therapy than the control group ($p < 0.05$). They significantly decreased under the influence of biological therapy until the end of the observation ($p < 0.05$).

Most of the patients in the study group (treated with adalimumab, etanercept and infliximab) showed significantly reduced HDL levels before treatment when compared to the control group ($p < 0.05$). Among the studied drugs, only etanercept and infliximab significantly influenced the increase of HDL concentration in patients' serum ($p = 0.00226$, $p = 0.00174$).

The concentration of homocysteine in the patients' serum was similar in both the study and control groups ($p > 0.05$). A significant effect of TNF- α inhibitors, but not of ustekinumab, on the homocysteine concentration in patients' serum was demonstrated ($p = 0.29143$).

Statistical analysis showed significantly lower mean folic acid concentration in the serum of psoriasis patients than in the control group ($p < 0.05$). Of the groups studied, only patients treated with etanercept noted a significant increase in serum folic acid concentration ($p = 0.02262$).

Initial IL-6 levels in the study group did not differ significantly from those observed in subjects without psoriasis ($p > 0.05$), however they decreased significantly during biological therapy ($p < 0.05$).

The mean IL-22 serum concentrations in patients before treatment were higher than in the control group and significantly decreased under the influence of the tested drugs ($p < 0.05$).

Our study showed a significant impact of long-term biological therapy of psoriasis on various parameters of lipid and metabolic metabolism in treated patients (lipids, resistin, homocysteine, folic acid). TNF- α inhibitors and ustekinumab have shown long-term efficacy in reducing the severity of skin lesions. Studies on a larger group of patients would allow an assessment of the potential role of chronic biological therapy in reducing the risk of cardiovascular diseases in patients with psoriasis.