

Dermatologie pro praxi

2024

B

www.solen.cz | www.dermatologiepropraxi.cz | Ročník 18 | 2024

SUPPLEMENTUM

ZAZNĚLO NA 16. KONFERENCI DERMATOLOGIE PRO PRAXI V OLOMOUCI

**18. 4. 2024,
Central Park Flora**

Lokální léčba VIDITELNÝCH, ale i SKRYTÝCH lézí aktinické keratózy



- 5-FU 4% krém
(1g krému = 40,0 mg fluorouracilu/5-FU)
- Lepší lokální snášenlivost ^{*1,2}
- Možnost léčby viditelných i skrytých lézí AK**

****Aktinická keratóza**

AFI City 1, Kolbenova 1021/9, 190 00 Praha 9, Česká republika

1. SPC Tolak
2. MA Dohil. Efficacy, Safety and Tolerability of 4% 5-Fluorouracil Cream in a Novel Patented Aqueous Cream Containing Peanut Oil Once Daily Compared With 5% 5-Fluorouracil Twice Daily: Meeting the Challenge in the Treatment of Actinic Keratosis. *J Drugs Dermatol*. 2016; 15(10): 1218-1224

Obsah

- 4 Keratóza ze záření – v čem je problém?
- 8 Minimální aktivita onemocnění v léčbě atopické dermatitidy a její význam pro pacienta a lékaře
- 16 Bimekizumab ve světle ročních zkušeností v české klinické praxi

» TIRÁŽ

Zaznělo na 16. konferenci Dermatologie pro praxi v Olomouci

Na základě vybraných sdělení 16. konference Dermatologie pro praxi v Olomouci zpracovala MUDr. Zuzana Zafarová

Vychází jako supplementum B časopisu Dermatologie pro praxi
Dermatol. praxi 2024; 18(Suppl B).

Vydavatelství a nakladatelství:

Solen, s. r. o., Lazická 297/51, 779 00 Olomouc, IČ 25553933

Redakce: Mgr. Eva Kultánová, kultanova@solen.cz

Obchodní oddělení: Daniela Stojanovskí, stojanovskí@solen.cz

Grafická úprava a sazba: Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Distribuce: SOLEN, s. r. o., 2024

Vydavatel nenese odpovědnost za údaje a názory autorů textů či inzerátů.

Reprodukce obsahu je povolena jen s přímým souhlasem redakce.

Nejnovější informace o našich publikacích naleznete v e-shopu na www.solen.cz

ISBN 978-80-7471-499-3



Keratóza ze záření – v čem je problém?

Přednášející: MUDr. Zdeněk Drlík

Klinika chorob kožních a pohlavních, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

Klinika chorob kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc,

Dermatologická ambulance Mohelnice

V sekci Nové trendy v ordinaci dermatologa na 16. konferenci Dermatologie pro praxi, která se uskutečnila 18. 4. 2024 v Olomouci, zazněla přednáška věnovaná problematice aktinické keratózy (AK). MUDr. Drlík připomněl klinické projevy tohoto onemocnění, zdůraznil jeho velmi vysoký výskyt u populace starší 70 let i riziko maligního zvratu do invazivního spinaliomu. V rámci široké diferenciální diagnostiky vyzdvihl význam dermatoskopie. Tato metoda dokáže kromě potvrzení diagnózy odlišit i jednotlivá stadia AK. Z terapeutických možností lze u stadia 1 a 2 dle Olsenovy klasifikace kromě ochrany před slunečním zářením, kryodestrukce, keratolytik a invazivních metod použít krémy – 5% imiquimod v či 4% 5-fluorouracil (5-FU). Aplikace 5-FU (Tolak®) přitom dokáže odhalit i neviditelné léze AK. Při preskripci tohoto krému je nutné pacienty poučit, že během 2–3 týdnů dojde nejprve k charakteristické přechodné lokální kožní reakci, která je projevem farmakologického účinku 5-FU a předchází vyhojení lézí. Diagnostika a léčba AK je spojena s úskalími, jako je pozdní záchyt onemocnění nebo vysoký věk pacientů. Zkušenosti z praxe ale ukazují dobrou účinnost 4% 5-FU a řadu spokojených pacientů.

Aktinická keratóza – časté onemocnění vysokého věku s rizikem maligního zvratu

Aktinická keratóza patří mezi kožní prekancerózy (*carcinoma in situ*). Někdy je označována jako keratóza ze záření, *keratosis solaris* nebo *keratosis senilis*. AK se projevuje u dospělých keratotickými

kožními lézemi na místech chronicky exponovaných slunečnímu záření (1). Tyto léze jsou rizikové z důvodu možné progresy do invazivního spinocelulárního karcinomu (SCC) (1, 2). Výskyt AK je velmi častý – postihuje téměř 100 % populace starší 70 let. Nejvíce ohroženy jsou světlé fototypy, přičemž onemocnění se častěji objevuje

u mužů. AK je důsledkem chronického poškození kůže UV zářením (UVB 290–320 nm) v tzv. solární lokalizaci. Mezi rizikové faktory patří alopecie přítomná od středního věku a imunosuprese. Celoživotní riziko zvratu do invazivního spinaliomu je 5–10 %, u jedné léze činí toto riziko zhruba 0,5 %/rok, ovšem při vícečetném výskytu lézí je výsledné riziko značné (1). UV záření slunečního světla poškozuje DNA keratinocytů a zároveň tlumí imunitní odpověď, a tedy i schopnost oprav těchto změn.

Čtyři stupně postižení a plošná kancerizace

AK se nejčastěji objevuje v oblasti obličeje (čelo, nos), u mužů s alopecií na temeni hlavy, dále na dolním rtu a na hřbetech rukou. Povrch lézí je na pohmat drsný, patrný je erytém, křehkost kůže, která je příčinou krvácení, a hyperkeratózy. Rozlišujeme také několik zvláštních variant – pigmentovaná AK, aktinická cheilitis (dolní ret) cornu cutaneum vzniklé na podkladě AK. Léze mohou regredovat, typické jsou také recidivy a sezónní změny. AK ovlivňuje kvalitu života podobně jako jiné chronické dermatózy.

Závažnost AK se určuje podle Olsenovy klasifikace. Jako stupeň 1 jsou označovány ploché růžové makuly bez hyperkeratózy, které jsou často snadněji hmatné než viditelné, do stupně 2 spadá středně silná hyperkeratóza s erytémem na pozadí, která je snadno hmatná a viditelná, stupeň 3 je definován jako velmi silná hyperkeratóza nebo zjevná AK. Dalším typem je plošné

postižení s velkými plochami poškozenými sluncem s mnohočetnými AK s erytémem na pozadí.

Pojmem plošná kancerizace se označuje kožní nádorové pole, které vzniká v oblastech chronicky exponovaných slunečnímu záření. Vlivem UV záření dochází ke klonální proliferaci p53 mutovaných buněk tvořících celé pole s multifokálními aktinickými keratózami, SCC in situ a případně i invazivními SCC. Pacienti s tímto nálezem mají vysoké riziko mnohočetných SCC a tedy horší prognózu. Nutná je včasná identifikace a agresivnější léčba (3).

Dermatoskopie jako pomoc v rámci široké diferenciální diagnostiky aktinické keratózy

Diferenciální diagnostika AK je poměrně široká. Je třeba odlišit ACC, seboroickou dermatitidu, atopickou dermatitidu, seboroickou keratózu, solární lentigo, psoriázu, lichen planus, diskoidní lupus erythematosus, sarkoidózu, lentigo maligna a různé névy. K odlišení lze využít dermatoskopii, která ukáže u 1. stupně AK erytém přerušovaný uniformními bělavými folikuly, u 2. stupně erytém se zvětšenými bělavými folikuly s keratotickými čepy a erozemi a u 3. stupně bezstrukturní bíložlutý keratin, který se může nacházet také ve folikulech. Nespecifickým nálezem jsou rozety, neboli shluky 4 teček patrné v polarizovaném světle, které se vyskytují také u bazaliomu nebo melanomu. U pigmentované AK je patrná keratotická zátka, bílé haló a šedé splývající tečky

tvořící linie nebo šedohnědé lineární struktury mezi folikuly.

Terapeutické možnosti

Základní součástí léčby je vždy fotoprotekce s ochranným faktorem SPF 50+, oděv/pokrývka hlavy a režimová opatření – vyhýbání se slunci. Terapeuticky se využívá kryodestrukce, která musí být mnohdy opakovaná. Lze ji kombinovat s keratolytiky. Další možností je kyretáž a elektrodesekace spodiny, laserová ablace a excize jednotlivých lézí. Fotodynamická léčba není v současné době příliš dostupná a ingenol mebutát byl stažen z trhu. Z topických přípravků je k dispozici 5% imiquimod v krému a 4% 5-fluorouracil (5-FU) v krému.

Krém se 4% 5-fluorouracilem v praxi

Podle nedávné studie nelze skutečný počet lézí AK rozpoznat na základě viditelných či hmatných lézí. Neviditelné a nehmatné léze odhalí léčba 5-FU aplikovaná na oblast plošné kancerizace (4). 4% 5-FU v krému je určen pro lokální léčbu viditelných i skrytých lézí AK. Je indikován u dospělých s nehyperkeratotickou, nehyperfroftickou AK (stupně I a II dle Olsena) na obličeji, uších anebo v kšticí. Aplikuje se 1x denně po dobu 4 týdnů dle tolerance (5).

Terapeutický účinek lze hodnotit přibližně 4 týdny po ukončení léčby. Zhruba za 2–3 týdny po zahájení aplikace 5-FU dochází k charakteristické lokální kožní reakci, která zahrnuje erytém, šupinatění, svědění, pálení, otok, erozi kůže. Tyto reakce jsou mírné až středně závažné,

maxima dosahují po 4 týdnech léčby, ale jsou přechodné a během 2–4 týdnů po ukončení léčby vymizí bez následků (5). Je tedy třeba počítat s tím, že normální odpověď na léčbu 4% 5-FU zahrnuje:

- časnou zánětlivou fázi (erytém),
- apoptotickou fázi (charakterizovanou kožními erozemi) a
- zahojení (dochází k epitelizaci).

Okluzivní krytí může zánětlivou kožní reakci zvýšit. V případě těžkého diskomfortu během léčby nebo při kožních reakcích přetrvávajících déle než 4 týdny je třeba (kromě přerušení terapie) zvážit symptomatickou léčbu (např. emolienca nebo lokálně aplikované kortikosteroidy). Pacienta je třeba poučit, že lokální reakce při léčbě 5-FU jsou očekávané, souvisí s mechanismem účinku 5-FU. Po skončení léčby vymizí. Pokud se během léčby neobjeví žádné lokální reakce, svědčí to o tom, že 5-FU nebyl aplikován a nelze počítat ani s terapeutickým účinkem. Skutečný počet lézí AK je obvykle vyšší než počet lézí viditelných před zahájením terapie (4). V místě aplikace 5-FU se objeví i léze, které byly před zahájením léčby neviditelné.

V praxi je také důležité poučit pacienty, že před aplikací přípravku je třeba léčené oblasti kůže umýt, opláchnout a osušit a po aplikaci krému si důkladně umýt ruce. 4% 5-FU se nesmí aplikovat přímo do očí, nosu, úst a na ostatní sliznice, kde může dojít k podráždění, lokálnímu zánětu a ulceraci, ani na otevřené rány nebo porušenou kůži se sníženou ochrannou bariérovou funkcí (5).

4% 5-FU je v ČR hrazen v léčbě nehyperkeratotické nehypertrofické aktinické keratózy na obličeji, uších nebo v kapiliciu u dospělých pacientů (6):

- s 5–8 viditelnými lézemi na ploše $\geq 25 \text{ cm}^2$, kteří dříve nepodstoupili kryoterapii,
- $s \geq 9$ viditelnými lézemi na ploše $\geq 25 \text{ cm}^2$,
- $s \geq 5$ viditelnými lézemi na ploše $> 25 \text{ cm}^2$.

Pokud není za 4 týdny po ukončení léčby dosaženo kompletní odpovědi, lze ošetřené místo znovu pečlivě vyšetřit a lékař může zvážit opakování léčby. Hrazeny jsou nejvýše 2 cykly (6).

Úskalí aktinické keratózy

Jak v závěru shrnul MUDr. Drlík, diagnostika a léčba AK je spojena s řadou úskalí. Zahrnují např. absenci všeobecně známého českého názvu onemocnění, nízké povědomí o AK v populaci navzdory vysoké četnosti, nebo fakt, že kromě viditelných lézí bývají přítomny i mnohočetné skryté léze. Pacienti proto často přicházející na dermatologii pozdě – s rozsáh-

lým nálezem – s plošnou kancerizací i s mnohočetnými invazivními tumory. Diagnostiku navíc ztěžuje snadná záměna s jinými diagnózami, což mnohdy vede k prodlevě v nasazení správné terapie. Pokročilou AK lze někdy obtížně klinicky (i histopatologicky) odlišit od spinaliomu. Dalším úskalím je průměrný věk postižené populace, který je spojen s polymorbiditou, často imunosupresivní léčbou, pacienti někdy hůře chápou etiologii onemocnění, význam kumulativní dávky UV záření i léčbu a režimová opatření. Léčba je z důvodu rizika progresu v invazivní nádor nutná. Léčba v podobě kryodestrukce je spojena s problémem obtížně odhadnutelné dávky, je bolestivá a je třeba ji opakovat. Léčbu 4% 5-FU mohou ztížit složitěji zapamatovatelná úhradová kritéria a hodnocení počtu lézí, ale též potřeba správného pochopení očekávaného průběhu léčby pacientem pro zajištění compliance s léčbou. Zkušenosti z praxe však dokládají dobrou účinnost tohoto přípravku a spokojenost řady pacientů s výsledkem léčby.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Werner RN, Stockfleth E, Connolly SM, et al. International League of Dermatological Societies; European Dermatology Forum. Evidence – and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015 Nov;29(11):2069-2079.
2. Ceilley RJ, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. J Am Acad Dermatol. 2013 Jan; 68(1 Suppl 1):S28-38.
3. Willenbrink TJ, Ruiz ES, Cornejo CM, et al. Field cancerization: Definition, epidemiology, risk factors, and outcomes. J Am Acad Dermatol. 2020 Sep;83(3):709-717.
4. Stockfleth E, Bégeault N, Delarue A. The Overall Number of Actinic Keratosis Lesions Is Not Predictable by the Number of Visible Lesions: Consequences for Field-Directed Therapies. Curr Ther Res Clin Exp. 2021 Dec 22;96:100661.
5. SPC Tolak. Available from: www.sukl.cz. Datum poslední revize textu: 18. 10. 2022.
6. Tolak – ceny a úhrady. Available from: https://prehledy.sukl.cz/prehled_liciva.html#/liciva/0267308 [cit. 29. 4. 2024].

Minimální aktivita onemocnění v léčbě atopické dermatitidy a její význam pro pacienta a lékaře

Přednášející: MUDr. Jan Šternberský, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních, LF UP a FN Olomouc

MUDr. Šternberský věnoval svou přednášku na 16. konferenci Dermatologie pro praxi atopické dermatitidě (AD) a přínosu, který pro pacienty se závažnějším postižením znamená upadacitinib. Tento selektivní inhibitor Janusovy kinázy 1 (JAK1) umožňuje dosáhnout definované minimální aktivity onemocnění, což je v souladu s doporučením České dermatologické společnosti. Nástup účinku upadacitinibu je rychlý, pacienti ocení nejen úpravu vzhledu kůže, ale zejména zmírnění svědění. Byla prezentována data o účinnosti a bezpečnosti přípravku z 3letého, respektive 4letého sledování. Podávání upadacitinibu vyžaduje pravidelné laboratorní sledování pacienta.

Časná léčba s cílem dosažení minimální aktivity onemocnění

Atopická dermatitida je jedním z nejčastějších onemocnění, se kterým se český dermatolog v každodenní praxi setkává. Ve vyspělých zemích dosahuje prevalence AD 15–20 % (1). Je asi 4× častější než psoriáza, přičemž zhruba třetina případů AD spadá do kategorie střední až těžké závažnosti.

Léčba AD by měla být zahájena co nejdříve. Je třeba využít „okno příležitosti“ s cílem předejít rozvoji komorbidit a progresi onemocnění. Souhrnný dopad AD na život pacienta totiž ovlivňuje duševní

zdraví, každodenní aktivity, sociální interakce i fyzické zdraví a komorbiditu (2–5).

Optimálním cílem léčby AD je včas získat kontrolu nad onemocněním, docílit zhojení ekzému, subjektivního zmírnění svědění, zlepšení spánku a ústupu depresí. Mělo by tedy být dosaženo minimální aktivity onemocnění (MDA), která je definována jako EASI 90 (Index plochy a závažnosti atopické dermatitidy), NRS 0/1 (Numerická hodnotící škála) a DLQI 0/1 (Dermatologický index kvality života). To je v souladu s doporučením České dermatologické společnosti z roku 2023, která do optimálního léčebného cíle AD zahr-

nuje také dosažení hodnoty ADCT ≤ 2 (Atopic Dermatitis Control Tool) (6). Součástí léčby AD je samozřejmě také prevence exacerbací AD, sekundárních komplikací a management komorbidit.

Upadacitinib v léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy

Jednou z možností, jak dostat středně těžkou až těžkou AD pod kontrolu, je upadacitinib.

Je to selektivní a reverzibilní inhibitor JAK1 schválený v EU s úhradou v ČR od 1. 3. 2023 v léčbě AD u pacientů od 12 let věku. Jde o perorální tabletovou léčbu, která je vázána na specializovaná dermatologická centra. Kromě AD je upadacitinib schválen také v léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby (7).

Rychlá a přetrvávající účinnost

Výsledky klinických studií Measure Up 1 a Measure Up 2 u pacientů s AD dokládají rychlé dosažení EASI 90 s upadacitinibem v dávce 15 nebo 30 mg/den. Tohoto cíle bylo dosaženo u 70 % pacientů a doloženo je přetrvávání efektu po dobu 3 let léčby (8). Kromě zlepšení vzhledu kůže pacienti velmi oceňují rychlé zmírnění svědění. Ústup svědění o ≥ 4 dle NRS pozorují pacienti již 2. den (při dávce 30 mg/den) nebo 3. den léčby (při dávce 15 mg/den) (Obr. 2) (9). Vymizení svědění přetrvává dlouhodobě během 3 let sledování (8).

Dlouhodobá bezpečnost

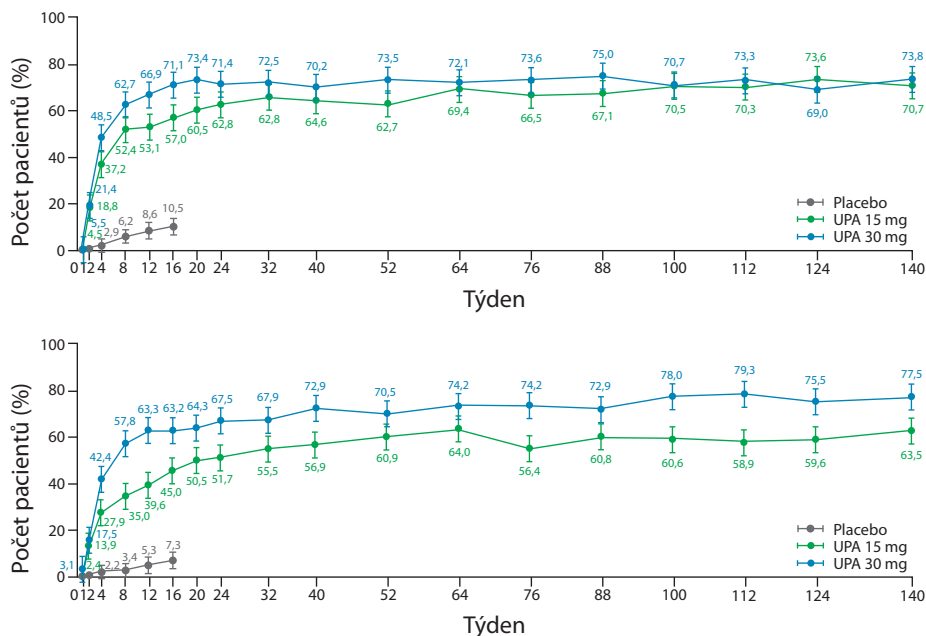
K upadacitinibu jsou dostupná robustní bezpečnostní data až ze 4 let léčby u širokého spektra pacientů ($n = 2693$) ze studií fáze III. Zahrnují i pacienty starší, obézní, s komorbiditami, jako je diabetes, kardiovaskulární onemocnění nebo tromboembolická nemoc, kuřáky i ženy s antikoncepcí. Výsledky ukazují, že frekvence sledovaných speciálních nežádoucích účinků zůstává nízká i v dlouhodobém sledování, a to včetně závažných infekcí, infekce herpes zoster, oportunních infekcí, nemelanomových kožních nádorů, velkých kardiovaskulárních příhod, maligních nádorů a žilní tromboembolie (10).

Přínos upadacitinibu pro pacienty s atopickou dermatitidou

Upadacitinib přináší pacientům se středně těžkou až těžkou AD možnost dosažení optimálního léčebného cíle (EASI 90, NRS 0/1, a DLQI 0/1) u významné části pacientů léčených upadacitinibem. Již 2. týden léčby lze pozorovat významnou kontrolu onemocnění u části pacientů léčených upadacitinibem (EASI 75 anebo NRS ≤ 4 , DLQI ≤ 5 ve 2. týdnu) (11).

Po 16 týdnech dokáže upadacitinib navodit minimální aktivitu onemocnění (EASI 90 a/nebo NRS ≤ 1 a DLQI 0/1) (12, 13). Toho dosahuje díky současné neúplné inhibici pěti klíčových prozánětlivých cytokinů v patogenezi AD cestou inhibice JAK1, a to při perorálním dávkování 1x denně.

Obr. 1. Dosažení EASI 90 u pacientů s atopickou dermatitidou při léčbě upadacitinibem ve studiích Measure Up 1 a Measure Up 2 (8)



Kazuistika

Příznivý účinek upadacitinibu byl dokumentován na kazuistice 46letého muže (výška 178 cm, hmotnost 98 kg), který se léčí s AD od kojeneckého věku. Od 6 let má také astma bronchiale, od února 2022 opakovaně konjunktivitidy. Alergie nemá. Užívá inhalační salbutamol a antihistaminika. V rodině se AD vyskytla u otce. Pacient je svobodný, bezdětný a pracuje jako řidič. Průběh AD je chronický se střídajícími se exacerbacemi a remisemi, s potřebou opakovaných hospitalizací.

Na konci roku 2022 došlo k výrazné exacerbaci AD (EASI 40,0). V únoru 2023 byla zahájena celková terapie cyklosporinem A v dávce 2,5 mg/

kg/den. Objevily se ale nežádoucí účinky, které postupně progredovaly (parestzie horních i dolních končetin, bolesti hlavy, výrazná únava) a podávaná dávka cyklosporinu A byla neúčinná – EASI 27,2, zasaženo bylo 50 % tělesného povrchu (BSA), pacient uváděl významný pruritus (NRS 6), který mu narušoval spánek (NRS 5). Onemocněním byl značně deprimován a stigmatizován. Terapie cyklosporinem A byla po 3 měsících ukončena.

Vzhledem k anamnéze očního onemocnění byla indikována terapie JAK inhibitory. V červnu 2023 pacient zahájil léčbu upadacitinibem, iniciálně v dávce 15 mg denně. Za 2–3 týdny došlo ke



LÉK VOLBY V 1. LINII

**CÍLENÉ LÉČBY
ATOPICKÉ DERMATITIDY¹**



**RYCHLE
ÚSTUP & ZHOJENÍ
SVĚDĚNÍ KŮŽE
CÍTÍ ONI VIDÍTE VY**

Přípravek RINVOQ® je indikován k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu.

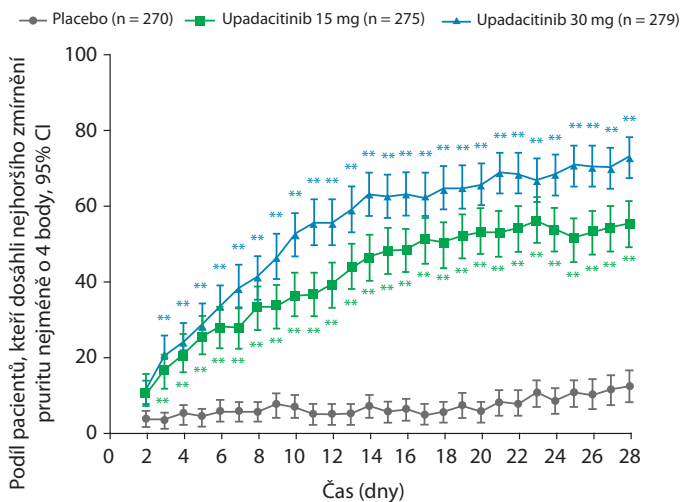
Reference: 1. Dle indikačních omezení úhrady www.sukl.cz.

Upadacitinib má být používán pouze v případech, že nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby u následujících pacientů: – ve věku 65 let a starších; – pacientů s anamnézou kardiovaskulární aterosklerotické nemoci nebo jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů (jako jsou současní nebo bývalí dlouhodobí kuřáci); – pacientů s rizikovými faktory pro malignitu (např. malignita v současnosti nebo malignita v anamnéze).

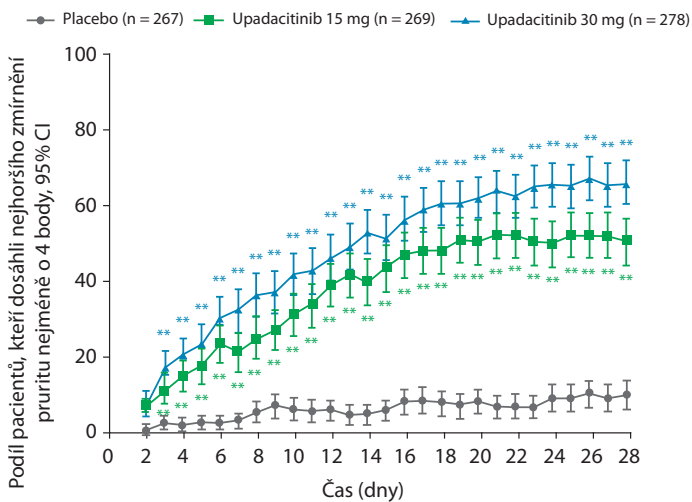
Zkrácené informace o léčivém přípravku • **Název přípravku:** Rinvooq 15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, Rinvooq 30 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, Rinvooq 45 mg tablety s prodlouženým uvolňováním • **Složení:** Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje upadacitinib 15 mg, 30 mg nebo 45 mg. **Indikace:** Léčba středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více chorobu modifikujících antirevmatik (DMARD). Přípravek RINVOOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Léčba aktivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí nebo intolerancí na jedno nebo více DMARD. Přípravek RINVOOQ lze použít v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem. Léčba axiální spondylartritidy; *neradiografické axiální spondylartritidy* u dospělých pacientů s objektivními známkami zánětu vyjádřenými elevací C-reaktivního proteinu (CRP) a/ nebo nálezem na magnetické rezonanci (MRI), kteří nedosáhli dostatečné odpovědi na léčbu nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID); *ankylozující spondylitidy (radiografické axiální spondylartritidy)* u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na konvenční léčbu. Léčba středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Léčba ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí na konvenční nebo biologický přípravek. Léčba dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou s nedostatečnou odpovědí, se ztrátou odpovědi nebo intolerancí na konvenční nebo biologický přípravek. **Dávkování a doba léčby:** Rvmatoidní artritida, psoriatická artritida, axiální spondylartritida: Doporučená dávka je 15 mg jednou denně. U pacientů s ankylozující spondylitidou, u kterých nebylo dosaženo klinické odpovědi po 16 týdnech léčby, se má zvážit ukončení léčby. **Atopická dermatitida:** Doporučená dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně na základě individuálních potřeb pacienta. U dospívajících (ve věku od 12 do 17 let) s tělesnou hmotností nejméně 30 kg je doporučená dávka upadacitinibu 15 mg jednou denně. U pacientů, u kterých se neprojeví žádné známky terapeutického přínosu po 12 týdnech léčby, je nutno zvážit ukončení léčby upadacitinibem. **Ulcerózní kolitida: Zahájení léčby:** Doporučená úvodní dávka upadacitinibu je 45 mg jednou denně po dobu 8 týdnů. U pacientů, u kterých není dosaženo dostatečného terapeutického přínosu do 8. týdne, se může pokračovat s léčbou upadacitinibem 45 mg jednou denně dalších 8 týdnů. Podávání upadacitinibu musí být ukončeno u všech pacientů, u kterých se do 16. týdne neprojeví žádné známky terapeutického přínosu. **Udržovací léčba:** Doporučená udržovací dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně podle individuálních potřeb pacienta. **Crohnova choroba: Zahájení léčby:** Doporučená úvodní dávka upadacitinibu je 45 mg jednou denně po dobu 12 týdnů. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo dostatečného terapeutického přínosu po 12týdenním úvodním období, lze zvážit prodloužení úvodní léčby dávkou 30 mg jednou denně po dobu dalších 12 týdnů. U těchto pacientů má být podávání upadacitinibu ukončeno, pokud se po 24 týdnech léčby neprojeví žádné známky terapeutického přínosu. **Udržovací léčba:** Doporučená udržovací dávka upadacitinibu je 15 mg nebo 30 mg jednou denně podle individuálních potřeb pacienta. Zahájení léčby: Léčba nemá být zahajována u pacientů s celkovým počtem lymfocytů (ALC) $< 0,5 \times 10^9$ buněk, celkovým počtem neutrofilů (ANC) $< 1 \times 10^9$ buněk nebo s hladinou hemoglobinu (Hb) < 8 g/dl. Pokud se u pacienta rozvine závažná infekce, léčba má být přerušena, dokud není infekce zvládnuta. **Lehká až středně těžká porucha funkce ledvin:** není nutná žádná úprava dávky. **Těžká porucha funkce ledvin:** pro podávání upadacitinibu jsou k dispozici omezené údaje, pacienti mají upadacitinib užívat se zvýšenou opatrností. **Lehká nebo středně těžká porucha funkce jater:** není nutná žádná úprava dávky. **Těžká porucha funkce jater:** podání je kontraindikováno. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku; aktivní tuberkulóza nebo aktivní závažná infekce; těžká porucha funkce jater; těhotenství. **Zvláštní upozornění:** Upadacitinib má být používán pouze v případě, že nejsou dostupné žádné jiné vhodné alternativy léčby u následujících pacientů: **ve věku 65 let a starších:** pacientů s anamnézou kardiovaskulárních aterosklerotických nemocí nebo jiných kardiovaskulárních rizikových faktorů (jako jsou současní nebo bývalí dlouhodobí kuřáci); pacientů s rizikovými faktory pro malignitu (např. malignita v současnosti nebo malignita v anamnéze). **Použití u pacientů ve věku 65 let a starších:** U pacientů ve věku 65 let a starších existuje při používání upadacitinibu v dávce 30 mg jednou denně zvýšené riziko výskytu nežádoucích účinků. V důsledku toho je doporučená dávka pro dlouhodobé používání u této populace pacientů 15 mg jednou denně. **Závažné infekce:** Pacienti je třeba během léčby a po léčbě upadacitinibem pečlivě sledovat s ohledem na vývoj známek a příznaků infekce. Léčba upadacitinibem má být přerušena, pokud se u pacienta rozvine závažná nebo oportunní infekce. Vyšší výskyt závažných infekcí byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg. Před zahájením léčby upadacitinibem mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost tuberkulózy (TBC). V klinických studiích byla hlášena *reaktivace viru*, včetně případů reaktive viru herpes (např. herpes zoster). Pokud se u pacienta vyvine herpes zoster, má být zváženo přerušení léčby upadacitinibem, dokud není epizoda vyřešena. **Čekování:** Podání živých atenuovaných vakcín během léčby upadacitinibem nebo bezprostředně před ní se nedoporučuje. **Maligní onemocnění:** U pacientů užívajících inhibitory JAK, včetně upadacitinibu, byly hlášeny případy výskytu lymfomu a malignit. Vyšší výskyt malignit byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg. **NMSC:** U pacientů léčených upadacitinibem byl hlášen výskyt NMSC. Vyšší výskyt NMSC byl pozorován u upadacitinibu v dávce 30 mg oproti upadacitinibu v dávce 15 mg. U všech pacientů, zejména u těch s rizikovými faktory pro vznik kožního nádoru, se doporučuje pravidelné kožní vyšetření. Upadacitinib má být používán s opatrností u pacientů s rizikem gastrointestinální perforace. **Žilní tromboembolie:** U pacientů se známými rizikovými faktory pro VTE kromě kardiovaskulárních rizikových faktorů nebo rizikových faktorů pro malignitu má být upadacitinib podáván se zvýšenou opatrností. Pacienti mají být během léčby upadacitinibem pravidelně vyšetřováni, aby bylo možné posoudit změny rizika výskytu VTE. U pacientů užívajících upadacitinib byly hlášeny závažné *hypersenzitivní reakce*, jako jsou anafylaxe a angioedém. U pacientů, kteří používají léky na diabetes, byly po zahájení léčby inhibitory JAK, včetně upadacitinibu, hlášeny případy hypoglykemie. V případě výskytu hypoglykemie může být nutná úprava dávky antidiabetické léčby. **Interakce:** Upadacitinib je metabolizován především prostřednictvím CYP3A4. Během léčby upadacitinibem je třeba se vyhnout pokrmům a nápojům obsahujícím grapefruit. Upadacitinib v dávce 15 mg jednou denně má být používán s opatrností u pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčení silnými inhibitory CYP3A4. Upadacitinib v dávce 30 mg jednou denně se nedoporučuje používat u pacientů, kteří jsou dlouhodobě léčení silnými inhibitory CYP3A4. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být poučeny o používání účinné antikoncepce během léčby a 4 týdny po poslední dávce upadacitinibu. Během těhotenství je upadacitinib kontraindikován. Upadacitinib nemá být používán během kojení. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* infekce horních cest dýchacích, akné; *Časté:* bronchitida, herpes zoster, herpes simplex, folikulitida, chřipka, infekce močových cest, pneumonie, nemelanomový kožní nádor, kopřivka, anémie, neutropenie, lymfopenie, hypercholesterolemie, hyperlipidemie, bolest hlavy, závrať, vertigo, kašel, bolest břicha, nauzea, vyrážka, pyrexie, zvýšení krevní CPK, ALT, AST, zvýšení tělesné hmotnosti, bolest hlavy; *méně časté:* orální kandidóza, divertikulitida, závažné hypersenzitivní reakce, hypertriglyceridemie, gastrointestinální perforace. **Balení:** 28 nebo 98 tablet s prodlouženým uvolňováním. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Německo. **Registrační číslo:** Rinvooq 15 mg: EU/1/19/1404/01 (28 tablet v blistru) – na trhu, EU/1/19/1404/02-05; Rinvooq 30 mg: EU/1/19/1404/06-09; Rinvooq 45 mg: EU/1/19/1404/10-11. **Datum poslední revize SmPC:** 05/2024. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění.

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Seznamte se, prosím, s úplnou informací o přípravku dříve, než jej předepíšete. AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5. Tel.: 233 098 111, www.abbvie.cz

Obr. 2. Rychlé mírnění svědění o ≥ 4 body dle NRS u pacientů s atopickou dermatitidou při léčbě upadacitinibem ve studiích Measure Up 1 a Measure Up 2 (9)



$p \leq 0,01$ vs. placebo



$p \leq 0,01$ vs. placebo

zlepšení kožního nálezu (EASI 6,2, BSA 20 %) zmírnil se pruritus (NRS 3), zlepšil se spánek (NRS 2). Již po měsíci bylo dosaženo EASI 75. Nežádoucí účinky se neobjevily. Po 2 měsících pokračovala regrese nálezu: spánek dle NRS 2, pruritus dle NRS 2, EASI 2,1 a BSA 8 %. Bylo dosaženo EASI 90.

V 6. měsíci léčby došlo k rozvoji eczema herpeticatum (NÚ TE24-1045141-AE00). Terapie upadacitinibem byla přerušena a byla nasazena antivirotika. Následně došlo k progresi AD. Dávka upadacitinibu byla navýšena na 30 mg denně (v jedné denní dávce) a onemocnění se opět podařilo dostat pod kontrolu.

V 9. měsíci terapie byla hodnota EASI 2,6, BSA 10 % a bylo dosaženo EASI 90. Pacient byl s efektem léčby spokojen, nežádoucí účinky terapie nepozoroval.

Závěr

Atopická dermatitida je chronické onemocnění, které významně zhoršuje kvalitu života. Pacienti trpí nejen z důvodu vzhledu své kůže, ale také kvůli úpornému svědění. Upadacitinib velmi rychle zmírňuje pruritus a umožňuje dosáhnout minimální aktivity nemoci. Je indikován v léčbě středně těžké až těžké AD již od 12 let věku. Pro klinickou praxi je výhodou možnost úpravy dávky podle aktivity onemocnění (poločas eliminace je pouze 9–14 hod) i širší možnosti využití zahrnující indikace pro léčbu nespecifických střevních zánětů a revmatických onemocnění. U léčených je nutné pravidelné laboratorní sledování, obdobně jako u pacientů s psoriázou na biologické terapii.

Připravila MUDr. Zuzana Zafarová

LITERATURA

1. Weidinger S, Beck LA, Bieber T, et al. Atopic dermatitis. Nat Rev Dis Primers. 2018 Jun 21;4(1):1.
2. Kimball AB, Gieler U, Linder D, et al. Psoriasis: is the impairment to a patient's life cumulative? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Sep;24(9):989-1004.
3. Ros S, Puig L, Carrascosa JM. Cumulative life course impairment: the imprint of psoriasis on the patient's life. Actas Dermosifiliogr. 2014 Mar;105(2):128-134.
4. Linder MD, Piaserico S, Augustin M, et al. Psoriasis – The Life Course Approach. Acta Derm Venereol. 2016 Aug 23;96(217):102-108.
5. Marzano AV, Genovese G, Casazza G, et al. Evidence for a window of opportunity' in hidradenitis suppurativa treated with adalimumab: a retrospective, real-life multicentre cohort study. Br J Dermatol. 2021 Jan;184(1):133-140.
6. Machovcová A, Cetkovská P, Fialová J, et al. Atopická dermatitida: současná doporučení pro diagnostiku a léčbu. Část II. Čes-slov Derm. 2023;98(3):123-149.
7. SPC Rinvoq. Available from: www.sukl.cz.
8. Silverberg JI, Guttman-Yassky W, Simpson WL, et al. 502 - Efficacy and safety of upadacitinib through 140 weeks in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: phase 3 randomized clinical trial results. British Journal of Dermatology. 2024 February; 190(Issue Supplement_2):ii8. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad498.010>.
9. Blauvelt A, Arderon-Jones MR, Bieber T, et al. 28032 Rapid itch improvement with upadacitinib with or without concomitant topical corticosteroids (TCS) in moderate-to-severe atopic dermatitis (AD): Results from 3 phase 3 studies (Measure Up 1, Measure Up 2, and AD Up). JAAD September 2021;85(3 suppl.):AB171.
10. Silverberg JI, Bunick CG, Lio P, et al. 427 Long-term 4-year safety of upadacitinib in moderate-to-severe atopic dermatitis: results of an integrated analysis of phase 3 studies, British Journal of Dermatology. June 2023;188(Issue Supplement_3). [ljad162.047](https://doi.org/10.1093/bjd/ljad162.047), <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad162.047>.
11. Kwatra S, De Bruin-Weller M, Lio P, et al. P 33152 Targeted Combined Endpoint Improvement in Patient and Disease Do-

mains in Atopic Dermatitis (AD) Among Adults With Moderate to Severe AD Treated with Upadacitinib. JAAD September 2022; 87 (3suppl):AB208.

12. Silverberg JI, Gooderham MJ, Paller AS, et al. Early and Sustained Improvements in Symptoms and Quality of Life with Upadacitinib in Adults and Adolescents with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: 52-Week Results from Two Phase III Randomized Clinical Trials (Measure Up 1 and Measure Up 2). Am J Clin Dermatol. 2024 Mar 25. doi: 10.1007/s40257-024-00853-4. Epub ahead of print. PMID: 38528257.

13. Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomised controlled phase 3 trials. Lancet. 2021 Jun 5;397(10290):2151-2168.

Bimekizumab ve světle ročních zkušeností v české klinické praxi

Přednášející: MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních, FN a LF UP Olomouc

Na 16. konferenci Dermatologie pro praxi, která se uskutečnila 18. 4. 2024 v Olomouci, zazněla v bloku Terapeutické aktuality přednáška věnovaná porovnání výsledků s bimekizumabem v léčbě středně těžké až těžké psoriázy z kontrolovaných studií a z české reálné praxe. MUDr. Tichý připomněl, že bimekizumab je nejnovější biologický přípravek k léčbě psoriázy, který je v české klinické praxi dostupný zhruba 1 rok. Již tříletá data z klinických studií dokládají jeho rychlou, silnou a přetrvávající účinnost. To odpovídá i zkušenostem s bimekizumabem ve FN Olomouc, kde u souboru 9 pacientů s řadou komorbidit předléčených i několika biologickými léky vedl během 6–16 týdnů ve většině případů k dosažení úplné remise a k jejímu přetrvávání během 1 roku sledování.

Široký okruh dermatologických center pro biologickou léčbu

MUDr. Tichý v úvodu upozornil, že okruh dermatologických center, která v ČR nabízejí cílenou biologickou léčbu psoriázy, dnes již čítá přes 50 pracovišť a stále se rozšiřuje. Objevují se mezi nimi i privátní dermatologická centra. Pokud pracoviště splňuje stanovené podmínky, Česká dermatologická společnost žádosti o ustanovení centra vyhoví a příznivě se k tomuto trendu staví i zdravotní pojišťovny.

Biologická léčba psoriázy s jednoduchým dávkováním

Bimekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 produkovaná v geneticky upravené linii ovariálních buněk křečička čínského rekombinantní DNA technologií. Je indikován k léčbě středně těžké až těžké formy ložiskové psoriázy u dospělých, u nichž je vhodná systémová léčba. Dávkování bimekizumabu je velmi pohodlné. Doporučená dávka pro dospělé pacienty s ložiskovou psoriázou je 320 mg (ve 2 s.c.

injekcích po 160 mg) v 0., 4., 8., 12., 16. týdnu a poté každých 8 týdnů. U některých pacientů s tělesnou hmotností ≥ 120 kg, kteří nedosáhli kompletního zhojení kůže v 16. týdnu, může dávka 320 mg každé čtyři týdny (Q4W) i po prvních 16 týdnech léčby dále zlepšit odpověď na léčbu (1).

Duální inhibice IL-17 A a IL-17 F

Za výbornými léčebnými efekty bimekizumabu stojí duální inhibice interleukinů (IL) 17 A a 17 F, které představují jedny z klíčových prozánětlivých cytokinů uplatňujících se v patogenezi psoriázy (2, 3). IL-17 A a IL-17 F jsou nadměrně exprimovány v psoriatických kožních lézích, jejich biologické role se vzájemně překrývají a mohou nezávisle na sobě vyvolávat zánětlivou reakci (3, 4, 6).

Bimekizumab je prvním schváleným biologickým lékem, který selektivně a přímo inhibuje jak IL-17 F, tak IL-17 A (6). In vitro vedla léčba bimekizumabem k inhibici exprese genů souvisejících s psoriázou a k omezení produkce cytokinů ve větší míře, než tomu bylo při samostatné inhibici IL-17 A (3, 6).

Rychlá, silná a přetrvávající účinnost

Nástup účinku bimekizumabu je velmi rychlý. Prokázána byla rychlejší odpověď na jeho podávání než u aktivních komparátorů. Již za 4 týdny po první dávce dosáhlo PASI 75 s bimekizumabem zhruba 75 % pacientů ve studiích BE VIVID (vs. placebo a vs. ustekinumab) (7), BE READY (vs.

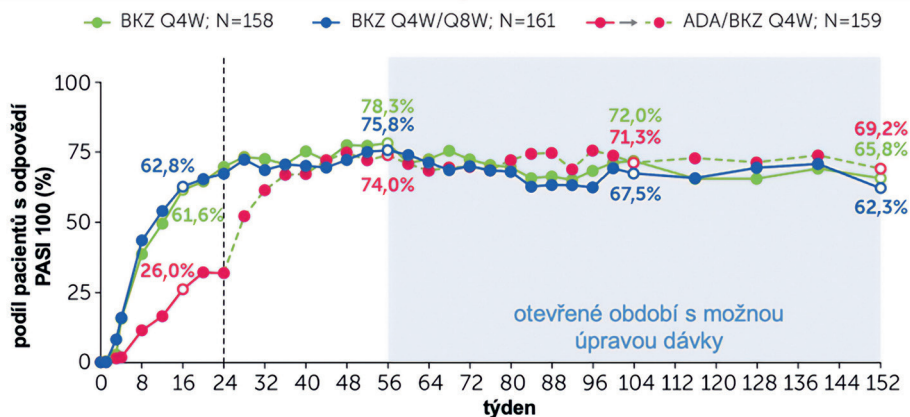
placebo) (8), BE SURE (vs. adalimumab) (9) a BE RADIANT vs. secukinumab) (10). Rychlý nástup účinku bimekizumabu je patrný i v reálné praxi a někdy překvapí i samotné pacienty.

Odpověď na bimekizumab v dávce 320 mg 1x za 4 týdny je navíc velmi výrazná. PASI 90 tj. „čistě“ nebo „téměř čistě“ kůže dosáhlo ve 4. týdnu (po jediné dávce bimekizumabu) 36–45 % pacientů (7–10). Pro porovnání, při terapii secukinumabem bylo po 4 týdnech dosaženo PASI 90 jen u 17 % (10), s adalimumabem u 5 % (9) a při terapii ustekinumabem u 3,1 % léčených (7).

V 16. týdnu léčby dosáhlo ve výše uvedených studiích PASI 100, tedy úplného zhojení kůže, 59–68 % pacientů s bimekizumabem (7–10). Jde o jeden z nejlepších dosahovaných léčebných výsledků u psoriázy, který je ve studiích s bimekizumabem velmi konzistentní (7–10).

Dlouhodobé sledování dokládá setrvalý efekt bimekizumabu. Po 1 roce přetrvává PASI 100 u 65–73 % léčených pacientů (7–10). Třileté výsledky studií BE SURE a BE BRIGHT potvrzují, že pacienti randomizovaní k léčbě bimekizumabem si udrželi vysokou míru odpovědi PASI 100 až do 152. týdne léčby (Obr. 1) (11). Do této analýzy byli zařazeni i pacienti randomizovaní do ramene s adalimumabem, kteří byli po 24 týdnech převedeni na bimekizumab. Výsledky ukázaly rychlé zvýšení podílu pacientů s dosažením odpovědi PASI 100 u těchto nemocných, které dosáhlo hodnot podobných jako u pacientů randomizovaných k léčbě bimekizumabem a přetrvávalo až do 152. týdne (Obr. 1) (11).

Obr. 1. Výsledky tříleté léčby těžké psoriázy u pacientů původně randomizovaných k bimekizumabu (BKZ) a u pacientů převedených na bimekizumab z adalimumabu (ADA) (11)



Q4W = každé 4 týdny, Q8W = každých 8 týdnů

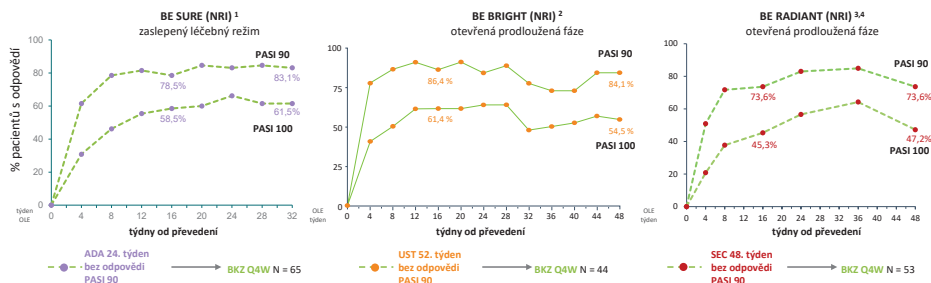
Sdružená analýza dat pacientů ze studií BE SURE a BE READY, která hodnotila míru přetrvávání odpovědi na bimekizumab, ukázala, že odpovědi PASI 100 dosáhlo v 16. týdnu 62,7 % z 989 pacientů randomizovaných při vstupu do studií k léčbě bimekizumabem a 82,0 %, z těchto pacientů si tuto odpověď udrželo do 96. týdne otevřeného prodloužení studií (12).

Bimekizumab také prokázal vysokou míru zhojení kůže u pacientů, u nichž nebylo dosaženo adekvátní odpovědi na předchozí biologický lék. Odpovědi PASI 90 a PASI 100 při léčbě bimekizumabem u pacientů, kteří nedosáhli odpovědi PASI 90 při léčbě adalimumabem, ustekinumabem nebo secukinumabem ukazuje obrázek 2 (13–15). Efekt bimekizumabu je tedy podle výsledků této post-hoc analýzy nezávislý na předlécení biologickými léky.

Bezpečnost

Bezpečnost je podobná u všech přípravků biologické léčby psoriázy. Údaje o bezpečnosti bimekizumabu pozorované během 3 let léčby byly konzistentní s údaji popsány během dvouleté léčby (16, 17). Delší expozice bimekizumabu nevedla ke zvýšení incidence nežádoucích příhod adjustované na expozici (EAIR), přičemž hodnoty EAIR byly obecně nižší u pacientů léčených v režimu každých 8 týdnů oproti režimu každé 4 týdny. Dlouhodobé údaje o bezpečnosti byly hodnoceny u všech pacientů, kterým byla podána ≥ 1 dávka bimekizumabu ve čtyřech klinických hodnoceních fáze III (BE SURE, BE VIVID, BE READY a BE BRIGHT) a ve čtyřech klinických hodnoceních fáze II (BE ABLE 1, BE ABLE 2, PS0016 a PS0018). Nejčastějšími nežádoucími příhodami při léčbě bimekizumabem byly nazofaryn-

Obr. 2. Podíl pacientů, kteří nedosáhli odpovědi PASI 90 při léčbě adalimumabem (ADA), ustekinumabem (UST) nebo secukinumabem (SEC), ale u nichž vedl bimekizumab k PASI 100 nebo PASI 90 (13–15)



Q4W = každé 4 týdny

gitida, orální kandidóza a infekce horních cest dýchacích, což je v souladu s předchozími výsledky. Výskyt slizničních kandidóz (orální, orofaryngeální, kožní, vulvovaginální, esofageální) souvisí s mechanismem účinku bimekizumabu. Ve většině případů šlo o orální kandidózu, která byla mírná nebo středně závažná a nevedla k přerušení léčby. Kumulativní EAIR orální kandidózy klesala s delší dobou expozice bimekizumabu. Většina pacientů s orální kandidózou byla léčena nystatinem nebo flukonazolem a medián délky antimykotické léčby byl 12,0 dne (17).

Výsledky u souboru pacientů léčených bimekizumabem ve FN Olomouc

Ve FN Olomouc bylo zatím léčeno bimekizumabem 9 pacientů s psoriázou (5 mužů a 4 ženy) ve věku 29–66 let. Dvě třetiny z nich mají nadváhu/obezitu, 7 pacientů má komorbiditu, většinou hypertenzi, dyslipidemii, diabetes, steatózu jater, 1 pacientka má léčený karcinom prsu a 1 pacient

podstupuje léčbu karcinomem prostaty. Všichni pacienti jsou předléceni biologickou léčbou (16–164 týdnů), u některých je bimekizumab podáván jako 5./6. biologikum.

Při nasazení bimekizumabu se PASI těchto pacientů pohybovalo mezi 10,8 a 22,6, po 6 týdnech kleslo u 3 pacientů na 0 a u ostatních činilo 0,3–11,8, po 16 týdnech mělo nulové PASI 6 pacientů, u dalších 2 činilo PASI 0,4, resp. 3,8, jedna pacientka ještě 16 týdnů léčby bimekizumabem nedokončila. Celková hodnocená délka léčby bimekizumabem se u těchto nemocných pohybuje mezi 8 a 66 týdny.

Kazuistika 1

Pětašedesátiletý muž (výška 177 cm, hmotnost 67 kg) se dlouhodobě léčí s psoriázou. Má řadu komorbidit: hypertenzi, hyperlipidemii, hyperurikemii, hypothyreózu, sekundární glaukom, degenerativní změny páteře a v současné době se léčí pro karcinom prostaty. První biologická léčba psoriázy (adalimumab) mu

byla nasazena v červenci 2010 a probíhala do října 2011, kdy byla pro ztrátu účinnosti změněna na etanercept. Ten si u tohoto nemocného udržel účinnost více než 10 let, ale v březnu 2022 musel být pacient převeden na ixekizumab. Jeho účinek byl dosti krátkodobý, a proto byl od března 2023 nasazen bimekizumab při skóre PASI 14,0. Léčba vedla k úplné remisi již po 6 týdnech a úplná remise přetrvává i po 1 roce léčby. Neobjevily se žádné vedlejší účinky a proti biologické léčbě bimekizumabem nic nenamítá ani ošetřující onkolog.

Kazuistika 2

S psoriázou se dlouhodobě léčí 65letá žena, která má současně obezitu, hypertenzi a diabetes 2. typu. První biologická léčba u ní byla nasazena v roce 2018, postupně vystřídala 4 přípravky, které měly vždy jen krátkodobý efekt. Selhání obvykle časově korelovalo se zhoršením kompenzace diabetu z důvodu nedostatečné adherence pacientky k léčbě. Užívala postupně adalimumab (8/2018–1/2019), ixekizumab (1/2019–6/2020), brodalumab (7/2020–4/2022) a risankizumab (5/2022–3/2023). V březnu 2023 u ní byla zahájena léčba bimekizumabem. Při nasazení léčby činilo PASI 14,0. Již po 6 týdnech kleslo na 0 a kompletní remise přetrvává i po 1 roce léčby.

Kazuistika 3

Třetím pacientem je 35letý muž s nadváhou a arteriální hypertenzí na antihypertenzní mo-

noterapii. V léčbě psoriázy mu byl nasazen první biologický přípravek (ixekizumab) v srpnu 2020. Efekt přetrvával do června 2022, kdy byla léčba změněna na risankizumab. Překvapivě rychle ale došlo ke ztrátě účinnosti i tohoto moderního preparátu a v dubnu 2023 byl nasazen bimekizumab. Vstupní PASI činilo 10,8, převažovalo postižení na dolních končetinách a dále byla přítomna drobná ložiska na trupu a v kštici. Po 6 týdnech kleslo PASI na 0,8 a po 16 týdnech bylo dosaženo úplné remise.

Závěr

IL-17 A a IL-17 F jsou rozhodujícími faktory v patogenezi psoriázy a jejich funkce se z biologického hlediska překrývají. Bimekizumab je první schválený biologický lék cílený na inhibici IL-17 A i IL-17 F. V klinických studiích fáze III/IIIb prokázal bimekizumab větší účinnost v léčbě psoriázy při přímém porovnání s ustekinumabem, adalimumabem nebo secukinumabem. Byl dobře snášen, s výjimkou zvýšené incidence mírné a středně těžké orální kandidózy. Jak ukazují sdružené výsledky z klinických studií fáze III, u většiny pacientů s počáteční odpovědí na bimekizumab v 16. týdnu přetrvávalo úplné zhojení kůže po dobu 3 let. První klinické zkušenosti s bimekizumabem ve FN Olomouc potvrzují velmi rychlý nástup účinku, silnou účinnost a setrvalý efekt bimekizumabu u pacientů ve vyšších liniích biologické léčby po selhání různých preparátů, včetně inhibitorů IL-23.

Připravila MUDr. Zuzana Žafarová

LITERATURA

1. SmPC Bimzelx. Available from: www.sukl.cz.
2. Lønnberg AS, Zachariae C, Skov L. Targeting of interleukin-17 in the treatment of psoriasis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014 Sep 15;7:251-259.
3. Glatt S, Baeten D, Baker T, et al. Dual IL-17 A and IL-17 F neutralisation by bimekizumab in psoriatic arthritis: evidence from preclinical experiments and a randomised placebo-controlled clinical trial that IL-17 F contributes to human chronic tissue inflammation. *Ann Rheum Dis*. 2018 Apr;77(4):523-532.
4. Kolbinger F, Loesche C, Valentin MA, et al. β -Defensin 2 is a responsive biomarker of IL-17 A-driven skin pathology in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Mar;139(3):923-932.e8.
5. Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, et al. The human IL-17 F/IL-17 A heterodimeric cytokine signals through the IL-17RA/IL-17RC receptor complex. *J Immunol*. 2008 Aug 15;181(4):2799-2805.
6. Adams R, Maroof A, Baker T, et al. Bimekizumab, a Novel Humanized IgG1 Antibody That Neutralizes Both IL-17 A and IL-17 F. *Front Immunol*. 2020 Aug 21;11:1894.
7. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Feb 6;397(10273):487-498.
8. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Feb 6;397(10273):475-486.
9. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 8;385(2):130-141.
10. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021 Jul 8;385(2):142-152.
11. Thaçi D, Vender R, de Rie M, et al. Bimekizumab efficacy and safety through three years in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Long-term results from the BE SURE randomised controlled trial and the BE BRIGHT open-label extension. *EADV Congress 2022; Poster P1572*.
12. Strober B, Tada Y, Mrowietz U, et al. Bimekizumab maintenance of response through three years in patients with moderate to severe plaque psoriasis who responded at Week 16: Results from the BE BRIGHT open-label extension. *EADV Congress 2022; Poster P1491*.
13. Strober B, Pinter A, Warren R, et al. Bimekizumab efficacy in patients with moderate to severe plaque psoriasis receiving continuous bimekizumab or switching from adalimumab: Results from the phase 3 BE SURE trial. *AAD Congress 2021; Poster 27374*.
14. Leonardi C, Sator PG, Morita A, et al. Bimekizumab efficacy and safety up to two years in patients with moderate to severe plaque psoriasis switching from ustekinumab: Interim results from the BE BRIGHT open-label extension trial. *EADV Congress 2021; P1416*.
15. Lebwohl M, Ghoreschi K, Strober B, et al. Bimekizumab efficacy and safety in patients with moderate to severe plaque psoriasis who switched from secukinumab: Results from the open-label extension period of the BE RADIANT phase 3 b trial. *AAD Congress 2022; Poster 33817*.
16. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, et al. Bimekizumab safety in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Analysis of pooled data from up to three years of treatment in phase 2 and 3 clinical trials. *EADV congress; 2022; Poster P1569*.
17. Gordon KB, Langley RG, Warren RB, et al. Bimekizumab Safety in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Pooled Results From Phase 2 and Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2022 Jul 1;158(7):735-744.

POZNÁMKY

[illegible]

ŽÁDNÉ KOMPROMISY JEN ZHOJENÁ KŮŽE

PŘÍPRAVEK BIMZELX NABÍZÍ KOMBINACI
RYCHLÉHO, SETRVALÉHO, ÚPLNÉHO
ZHOJENÍ KŮŽE SPOLU S PROKÁZANOU
ÚČINNOSTÍ V LÉČBĚ PsA^{*1,2}

NYNÍ SCHVÁLENO
PRO HS, PsA A axSpA¹

^{*V} klinickém hodnocení BE VIVID v 16. týdnu dosáhlo 84 % pacientů kopírných cílových parametrů odpovědi PASI 90 a IGA 0/1; 58 % pacientů dosáhlo v 16. týdnu odpovědi PASI 100. V poolované analýze údajů z klinických hodnocení BE VIVID, BE READY a BE SURE si 88 % pacientů udrželo odpověď PASI 100 do 52. týdne. V klinickém hodnocení BE RADIANT dosáhlo 4. týdnu po první dávce 71 % pacientů odpovědi PASI 75. V klinickém hodnocení BE OPTIMAL dosáhlo v 16. týdnu 43 % pacientů primárního cílového parametru odpovědi ACR 50 a 54 % pacientů si tuto odpověď udrželo do 52. týdne.¹

Bimzelx[®]
(bimekizumab)

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Zkrácená informace o přípravku • Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru • Složení: Jedno předplněné pero obsahuje bimekizumabum 160 mg v 1 ml. **Indikace:** *Ložisková psoriáza:* Léčba středně těžké až těžké formy ložiskové psoriázy u dospělých, u nichž je indikována systémová léčba. *Psoriatická artritida:* Jako monoterapie nebo v kombinaci s methotrexátem, je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy u dospělých s neadekvátní odpovědí nebo netolerancí na jeden nebo více chorobu modifikujících antirevmatických léků (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD). *Axiální spondylartritida: Neradiografická axiální spondylartritida:* Léčba dospělých s aktivní neradiografickou axiální spondylartritidou s objektivními známkami zánětu, jak je indikováno zvýšenou hladinou C-reaktivního proteinu (CRP) a/nebo magnetickou rezonancí (MRI), kteří nereagují adekvátně nebo netolerují steroidní protizánětlivé léky (NSAID). *Ankylozující spondylitida:* Léčba dospělých s aktivní ankylozující spondylitidou, kteří nereagují adekvátně nebo netolerují konvenční léčbu. *Hidradenitis suppurativa (HS):* Léčba aktivní středně těžké až těžké hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospělých při nedostatečné odpovědi na jinou konvenční systémovou léčbu HS. **Dávkování:** *Ložisková psoriáza:* Doporučená dávka pro dospělé pacienty s ložiskovou psoriázou je 320 mg (podaných jako 2 subkutánní injekce po 160 mg) v 0, 4, 8, 12, 16. týdnu a poté každých 8 týdnů. *Psoriatická artritida:* Doporučená dávka pro dospělé pacienty s aktivní psoriatickou artritidou je 160 mg (podávaných jako 1 subkutánní injekce po 160 mg) každé 4 týdny. Více informací naleznete v SPC. Pacientů s psoriatickou artritidou a zároveň ložiskovou psoriázou. *Axiální spondylartritida:* Doporučená dávka pro dospělé pacienty s axiální spondylartritidou je 160 mg (podává se jako 1 subkutánní injekce) každé 4 týdny. *Hidradenitis suppurativa:* Doporučená dávka pro dospělé pacienty s hidradenitis suppurativa je 320 mg (podaných jako 2 subkutánní injekce po 160 mg) každé 2 týdny do 16. týdne, a poté každé 4 týdny. *Pacienti s nadýhovou:* U některých pacientů s ložiskovou psoriázou (včetně psoriatické artritidy s spolu se středně závažnou až závažnou psoriázou) a tělesnou hmotností ≥ 120 kg, kteří nedosáhli kompletního zhojení kůže v 16. týdnu, může dávka 320 mg každé čtyři týdny (Q4W) po prvních 16 týdnech léčby dále zlepšit odezvu na léčbu po 16. týdnu. *Úprava dávky u starších pacientů (65 let a starší):* u pacientů s *poruchou funkce ledvin nebo jater* není nutná. **Způsob podání:** Tento léčivý přípravek se podává subkutánní injekcí. Vhodná místa pro podání injekce zahrnují stehno, břicho a horní část paže. Předplněné pero se nesmí protřepávat. Po řádném proškolení v technice aplikace subkutánní injekce si pacienti mohou aplikovat přípravek Bimzelx sami. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Klinicky významné aktivní infekce (např. aktivní tuberkulóza). **Zvláštní upozornění a opatření při používání:** *Infekce:* Bimekizumab může zvýšit riziko infekcí (infekce horních cest dýchacích a orální kandidózy). Při zvažování použití bimekizumabu u pacientů s chronickou infekcí nebo rekurentní infekcí v anamnéze je třeba postupovat opatrně. Léčba bimekizumabem se nesmí zahájit u pacientů s jakoukoli klinicky významnou aktivní infekcí, dokud není infekce vyřešena nebo adekvátně léčena. Pacienti léčení bimekizumabem mají být poučeni, aby vyhledali lékaře, pokud se objeví známky nebo příznaky naznačující infekci. *Hodnocení tuberkulózy (TBC) před léčbou:* Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni na přítomnost TBC. Bimekizumab nesmí být podáván pacientům s aktivní TBC. V průběhu léčby mají být u pacientů monitorovány známky a příznaky aktivní TBC. *Zánětlivé střevní onemocnění:* Při podávání bimekizumabu byly hlášeny nové případy nebo exacerbace zánětlivého střevního onemocnění. Bimekizumab se pro pacienty se zánětlivým střevním onemocněním nedoporučuje. *Hypersenzitivita:* U inhibitorů IL-17 byly pozorovány závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaktických reakcí. *Účkování:* Před zahájením léčby bimekizumabem má být zvaženo dokončení všech očkování příslušných pro daný věk v souladu s aktuálními vakcinačními doporučeními. Pacientům léčeným bimekizumabem nemají být podávány živé vakcíny. **Interakce:** Nelze vyloučit klinicky významný účinek na substráty CYP450 s úzkým terapeutickým indexem, u kterých se dávka individuálně upravuje (např. warfarin). Při zahájení léčby bimekizumabem u pacientů léčených těmito typy léčivých přípravků je třeba zvlášť terapeutické monitorování. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 17 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci. Podávání přípravku Bimzelx v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Je třeba zvážit zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: infekce horních cest dýchacích; časté: orální kandidóza, plísňová infekce, infekce uší, infekce virem herpes simplex, orofaryngeální kandidóza, gastroenteritida, folikulitida, vulvovaginální mykotické infekce (včetně vulvovaginální kandidózy), bolest hlavy, vyrážka, dermatitida a ekzém, akné, reakce v místě aplikace, únava; méně časté: silizníční a kožní kandidóza (včetně jícnové kandidózy, konjunktivitida), neutropenie, zánětlivé střevní onemocnění. **Doba použitelnosti:** 3 roky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Přípravek lze uchovávat při pokojové teplotě (do 25 °C) po jedno období trvající maximálně 25 dnů s ochranou před světlem. Po vyjmutí z chladničky a uchovávání za těchto podmínek zklidňuje po 25 dnech nebo do data použitelnosti vytištěného na obalu, podle toho, co nastane dříve. Vyznačené místo pro datum na krabici slouží pro záznam data vyjmutí z chladničky. **Dostupné lékové formy a velikosti balení:** Balení s 2 předplněnými pero. **Držitel rozhodnutí o registraci:** UCB Pharma S.A., Bruxelles, Belgie. **Registrační číslo:** EU/1/21/1575/006. **Datum revize textu:** 19. 4. 2024. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u indikací ložiskové psoriázy. V indikaci psoriatická artritida, axiální spondylartritida a hidradenitis suppurativa není přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Podrobné údaje najdete v Souhrnu údajů o přípravku.

Reference: 1. SPC BIMZELX[®]; 2. Strober B, Tada Y, Mrowietz U, et al. Bimekizumab maintenance of response through 3 years in patients with moderate[1] to-severe plaque psoriasis: results from the BE BRIGHT open-label.

© UCB Biopharma SRL, 2023. Všechna práva vyhrazena. BIMZELX[®] je registrovanou ochrannou známkou společnosti UCB Groups of Companies.

UCB s.r.o., Jankovcova 1518/2, 170 00 Praha 7, tel: +420 221 773 411,
e-mail: info.prague@ucb.com, www.ucb.cz

CZ-BK-2400072
Datum přípravy: květen 2024



Inspired by patients.
Driven by science.