

Bimekizumab v léčbě psoriázy a psoriatické artritidy

MUDr. Jan Šternberský, Ph.D., MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

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

Klinika chorob kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc

Nejčastější komorbiditou asociovanou s psoriázou je psoriatická artritida (PsA). Významně může zhoršovat pacientům kvalitu života a pokud není adekvátně léčena, může vést k nevratným mutilujícím změnám kloubů. Včasná diagnostika a léčba PsA je proto zásadní pro další vývoj onemocnění. Časná stadia PsA může často pomoci odhalit dermatolog prostřednictvím jednoduchého dotazníku „PEST“. Finální diagnóza kloubního postižení a následná léčba je pak stanovena ve spolupráci s revmatologem. Při potvrzení PsA volíme terapii, u které můžeme dle dostupných dat předpokládat vysokou míru efektivity v potlačení aktivity psoriázy i PsA. Mezi nejúčinnější preparáty patří z tohoto pohledu inhibitory IL17 ixekizumab, secukinumab a bimekizumab. Bimekizumab je humanizovaná protilátka, která se selektivně váže s vysokou afinitou na cytokiny IL-17A, IL-17F a IL-17AF a svým duálním mechanismem účinku dosahuje vysoké efektivity. Je nejnověji registrovaným inhibitory IL17 pro léčbu těžkých forem psoriázy a PsA, v indikaci PsA zatím nemá úhradu ze zdravotního pojištění. Výborný účinek bimekizumabu jak na kožní projevy psoriázy, tak i na projevy PsA demonstrujeme na kazuistice 30leté pacientky s artropatickou psoriázou.

Klíčová slova: psoriáza, psoriatická artritida, bimekizumab, interleukin 17A, interleukin 17F.

Bimekizumab in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis

The most common comorbidity associated with psoriasis is psoriatic arthritis (PsA). It can significantly impair patients' quality of life and, if not adequately treated, can lead to irreversible, mutilating changes in the joints. Early diagnosis and treatment of PsA is therefore essential for the further development of the disease. Early stages of PsA can often be detected by a dermatologist using a simple „PEST“ questionnaire. The final diagnosis of joint involvement and subsequent treatment is then established in cooperation with a rheumatologist. When confirming PsA, we choose a therapy for which, according to the available data, we can assume a high degree of effectiveness in suppressing both psoriasis and PsA activity. From this point of view, the most effective preparations include the IL17 inhibitors ixekizumab, secukinumab and bimekizumab. Bimekizumab is a humanized antibody that selectively binds with high affinity to the cytokines IL-17A, IL-17F and IL-17AF and achieves high efficiency with its dual mechanism of action. It is the most recently registered IL17 inhibitor for the treatment of severe forms of psoriasis and PsA, in the indication of PsA it does not yet have reimbursement from health insurance. We demonstrate the excellent effect of bimekizumab both on the skin manifestations of psoriasis and on the manifestations of PsA in the case report of a 30-year-old patient with arthropathic psoriasis.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, bimekizumab, interleukin 17A, interleukin 17F.

Úvod

Psoriatická artritida (PsA) je chronické zánětlivé onemocnění kloubů asociované

s psoriázou. Onemocnění může postihovat kromě kloubní synovialis také enteze a měkké tkáně celého prstu a axiální skelet.

PsA se vyskytuje asi u 30–40 % pacientů s diagnostikovanou psoriázou (1). Psoriáza ve většině případů (asi v 85 %) předchází



MUDr. Jan Šternberský, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních, Fakultní nemocnice Olomouc
Jan.Sternbersky@fnol.cz

Cit. zkr: Dermatol. praxi. 2023;17(4):220-223

Článek přijat redakcí: 18. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2023

manifestaci kloubního syndromu, méně často se kožní i kloubní projevy rozvinou současně. Nejméně frekventní je situace, kdy kloubní postižení předchází rozvoji psoriázy (2). Typickým klinickým nálezem jsou artritidy distálního interfalangeálního skloubení rukou či nohou, daktylitidy a entezitidy a při delším trvání zánětu i mutilující artritidy a spondylitidy (3). Počínající příznaky PsA mohou být pro dermatologa hůře detekovatelné. Krátký a rychlý screeningový dotazník PEST (psoriasis epidemiology screening tool) může v dermatologické ambulanci pomoci PsA rychle odhalit. Tento dotazník je velmi srozumitelný, snadno použitelný a také rychle vyhodnotitelný. Skládá se z pěti jednoduchých otázek, pokud pacient na tři a více otázek odpoví kladně, tak se jedná pravděpodobně o PsA a pacient by měl být vyšetřen revmatologem (4). K určení diagnózy PsA neexistuje žádný specifický laboratorní marker, u většiny případů PsA nenacházíme zvýšené hodnoty revmatoidního faktoru ani protilátky proti citrulinovaným peptidům (ACPA). Mírně zvýšené mohou být laboratorní hodnoty C-reaktivního proteinu (3). Včasná diagnostika PsA může být pro další vývoj choroby zásadní. Při zpoždění terapie psoriatické artritidy o více než 6 měsíců již může docházet ke vzniku nevratných změn, které mohou vést k omezení funkce, mutilacím a zásadnímu zhoršení kvality života (5).

Patogeneze

V patogenезi psoriázy a PsA hrají klíčovou roli T-lymfocyty. Jejich aktivace vede ke kaskádě procesů, jejichž výsledkem je produkce řady prozánětlivých cytokinů. V některých případech však může být zánětlivý proces spuštěn i prostřednictvím faktorů nespecifické imunity.

Interleukin 17 je jedním z klíčových efektorových cytokinů v patogenезi psoriázy i PsA. Jedná se o glykoprotein, který je produkován Th17 lymfocyty stimulovanými IL-23, a který se váže na receptor pro interleukin 17 (IL-17R). Do rodiny cytokinů IL-17 řadíme celkem 6 členů – IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E a IL-17F. Nejlépe prozkoumanými interleukiny 17 jsou IL-17A a IL-17F, které vykazují 50% homologii v oblasti proteinové části. Jsou produková-

ny jako homodimery – IL-17A a IL-17F nebo jako heterodimery IL-17A/F a vážou se na stejný receptorový komplex IL17RA/IL17RC (6). Vzhledem k strukturální homologii IL-17A a IL-17F byla vyslovena hypotéza o překryvném mechanismu účinku těchto dvou cytokinů (7). U pacientů s revmatoidní artritidou a psoriatickou artritidou byly v zánětlivé změněné synovii detekovány zvýšené hladiny IL-17A a IL-17F (8). Ačkoliv je IL-17F biologicky méně aktivní než IL-17A, byly detekovány jeho vyšší hladiny v psoriatických lézích i v séru pacientů s psoriázou. Z těchto důvodů bylo postulováno a následně potvrzeno v preklinických modelech, že duální neutralizace IL-17A a IL-17F by mohla mít synergický efekt v terapii psoriázy (7).

Možnosti terapie

Terapie psoriatické artritidy by v ideálním případě měla spočívat v kooperaci dermatologa a revmatologa. Léčba by měla být vedena tím specialistou, jehož zdravotní problematika u pacienta dominuje.

Z dermatologického pohledu jedinou účinnou konvenční systémovou metodou terapie artropatické psoriázy je metotrexát. Z novějších možností terapie lze u pacientů se závažnou formou psoriázy (PASI > 10) využít léčbu apremilastem, inhibítozem fosfodiesterázy 4. V případě, že při terapii PsA metotexátem přetrvává velká aktivita psoriázy (PASI > 10), je indikována biologická léčba. Pro léčbu psoriázy i PsA jsou v současnosti v České republice registrovány biologické preparáty ze skupiny TNFα blokátorů – adalimumab, etanercept, infliximab a certolizumab pegol, inhibitory IL-23 – risankizumab a guselkumab a inhibitory interleukinu 17 – secukinumab, ixekizumab a bimekizumab.

Bimekizumab

Bimekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1/κ, která se s vysokou afinitou selektivně váže na cytokiny IL-17A, IL-17F a IL-17A/F, čímž blokuje jejich interakci s receptorovým komplexem IL17RA/IL17RC (9). Na patogenезi ložiskové psoriázy se podílejí zvýšené koncentrace IL-17A a IL-17F. Inhibice těchto prozánětlivých cytokinů bimekizumabem tak vede k normalizaci kož-

ního zánětu a následně ke zlepšení klinických projevů psoriázy.

Bimekizumab je na našem trhu dostupný pod obchodním názvem Bimzelx v podobě předplněného pera s obsahem 160 mg účinné látky. Doporučená dávka v rámci iniciační indukční fáze je 320 mg bimekizumabu (podaných rozděleně ve dvou dílčích dávkách po 160 mg) aplikovaná subkutánně jednou za 4 týdny až do 16. týdne (v 0., 4., 8., 12. a 16. týdnu). Poté v udržovací fázi je doporučena aplikace 320 mg bimekizumabu jednou za 8 týdnů. Pokud nedojde ani po 16 týdnech od zahájení léčby k adekvátnímu zlepšení psoriázy (dosažení alespoň 75 % zlepšení od zahájení terapie, tj. PASI75), je třeba zvážit ukončení léčby. U obézních pacientů s váhou ≥ 120 kg, kteří nedosáhnou adekvátního zlepšení psoriázy v 16. týdnu, může zkrácení intervalu mezi dávkami na 4 týdny po prvních 16 týdnech léčby dále zlepšit odezvu na léčbu po 16. týdnu (9).

Bezpečnost a účinnost bimekizumabu byla hodnocena několika klinickými studiemi u pacientů se středně těžkou až těžkou formou ložiskové psoriázy. V rámci studie BE VIVID byl srovnáván bimekizumab s placebem a ustekinumabem, ve studii BE READY pouze s placebem, ve studii BE SURE s adalimumabem a ve studii BE RADIANT se secukinumabem. Jednalo se o multicentrické, randomizované, placebem a/nebo aktivním komparátorem kontrolované studie fáze 3. Ve všech těchto klinických hodnoceních dosáhl bimekizumab superiorních výsledků ve srovnání s komparátorem (10–13).

Kromě vysoké efektivity a rychlého nástupu účinku bimekizumab vykázal také příznivá bezpečnostní data z dvouletého sledování pacientů s psoriázou v rámci studie BE BRIGHT. Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky v rámci dvouletého sledování byly v podobě nazofaryngitidy, orální kandidózy a infekce horních cest dýchacích. Tyto infekce byly hlášeny u 36 % pacientů léčených bimekizumabem ve srovnání s 22,5 % pacientů léčených placebem. Více než 98 % případů bylo nezávažných, mírných nebo středně závažných a nevyžadovalo přerušení léčby. Obecně byl bimekizumab pacienty velmi dobře tolerován s bezpečnostním

profilem obdobným s ostatními inhibitory IL-17. Během dvou let trvající léčby nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály (14).

Kromě klinických studií hodnotících účinnost bimekizumabu v terapii psoriázy byla zkoumána jeho efektivita v terapii psoriatické artritidy. V klinické studii fáze 3 BE OPTIMAL bylo sledováno 852 pacientů naivních k biologické léčbě. Ve studii BE COMPLETE bylo sledováno 400 pacientů s neadekvátní odpovědí na léčbu jedním nebo dvěma inhibitory TNFα nebo s její intolerancí. V obou klinických studiích bimekizumab prokázal superiorní výsledky ve srovnání se svým komparátorem, v 16. týdnu bylo dosaženo signifikantního zmírnění kožních i kloubních potíží. Bezpečnostní data se nijak významně neodlišovala od výsledků klinických studií hodnotících účinnost bimekizumabu v terapii psoriázy (15, 16).

Popis případu

Příznivý efekt terapie bimekizumabem prezentujeme na případě 30leté ženy. Anamnesticky pacientka trpěla psoriázou od svých 11 let. Zpočátku byla léčena na spádovém dermatologickém pracovišti topickou terapií a fototerapií, efekt však byl nevýrazný. V posledních letech se rozvinuly artralgie v rámci PsA, proto v roce 2020 byla cestou revmatologické ambulance zahájena terapie metotrexátem v iniciační dávce 10 mg 1× týdně. Nastavená léčba nevedla ke zmírnění aktivity onemocnění a vyšší dávky metotrexátu pacientka netolerovala (nevolnost a výrazná únava). Terapie byla po 18 měsících v říjnu 2022 ukončena. Následně pacientka po dobu takřka 2 měsíců docházela na celotělovou UVB 311nm fototerapii v režimu 2× týdně s postupným navyšováním dávky o 0,1 J/cm² až do dávky 1,0 J/cm². Pak byla fototerapie ukončena pro neefektivitu a špatnou toleranci vyšších dávek. Pacientka pozorovala progresi ložisek psoriázy a aktivita PsA se stupňovala v podobě výrazných polyartralií. V lednu 2023 byla proto zahájena terapie apremilastem, ale již po 10 dnech léčby musela být terapie ukončena pro výrazné bolesti hlavy a velmi úporné gastrointestinální potíže (zvracení a průjem). Vzhledem k projevům psoriázy i v oblastech viditelných partií kůže

Obr. 1 a 2. Klinický obraz před zahájením léčby bimekizumabem



byla pacientka onemocněním značně deprimována, a tak zahájení biologické léčby bylo logickým vyústěním. V únoru 2023 byla iniciována terapie biosimilem adalimumabu (PASI 17,2, DLQI 18). Léčba byla zpočátku částečně účinná, ale postupně docházelo ke ztrátě efektivitu a pro nedosažení PASI50 byla terapie v 28. týdnu ukončena. V srpnu 2023 byla zahájena terapie inhibitorem IL17 – bimekizumabem (Obr. 1 a 2). Již po 7 dnech od zahájení terapie pacientka pozorovala výraznou regresi kožního nálezu. Při kontrole na naší ambulanci ve 4 týdnu léčby u pacientky dominovaly pozánětlivé změny a artralgie se zmírnily (Obr. 3 a 4). Pacientka nepozorovala

žádné nežádoucí účinky léčby a její psychický stav se velmi zlepšil (PASI 0,3, DLQI 1).

Závěr

Bimekizumab je nejnovějším biologickým preparátem ze skupiny inhibitorů IL-17 a díky svému duálnímu mechanismu účinku blokády IL17A i IL17F se jeví být také jedním z neúčinnějších. Z pohledu klinické praxe je kromě vynikajících výsledků v terapii psoriázy neméně důležitý i velmi dobrý efekt na projevy PsA, prokázaný v registračních studiích. Portfolium terapeutických možností se tak v případě artropatické psoriázy rozšířilo o další vysoce efektivní léčebný přípravek.

Obr. 3 a 4. Klinický obraz po 4 týdnech terapie bimekizumabem

LITERATURA

1. Reich K, Krüger K, Mössner R, et al. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1040-1047.
2. Pavelka K, Arenberger P, Lukáš M, et al. Biologická léčba zánětlivých autoimunitních onemocnění. Praha: Grada Publishing; 2014. ISBN 978-80-247- 5048-4.
3. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(1):1-19.
4. Ibrahim GH, Buch MH, Lawson C, et al. Evaluation of an existing screening tool for psoriatic arthritis in people with psoriasis and the development of a new instrument: the Psoriasis Epidemiology Screening Tool (PEST) questionnaire. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27(3):469-474.
5. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1045-1050.
6. Villalpando-Vargas FV, Rivera-Valdés JJ, Alvarado-Navarro A et al. Association between IL-17A, IL-17F and IL-17RA gene polymorphisms and susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res.* 2021;70(10-12):1201-1210. doi: 10.1007/s00011-021-01514-6. Epub 2021 Oct 27. PMID: 34705056.
7. Ruggiero A, Potestio L, Camela E et al. Bimekizumab for the Treatment of Psoriasis: A Review of the Current Knowledge. *Psoriasis (Auckl).* 2022;12:127-137. doi: 10.2147/PTT.S367744. PMID: 35707807; PMCID: PMC9189155.
8. Tam HKJ, Robinson PC, Nash P. Inhibiting IL-17A and IL-17F in Rheumatic Disease: Therapeutics Help to Elucidate Disease Mechanisms. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(10):310-320. doi: 10.1007/s11926-022-01084-4. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35861937; PMCID: PMC9470681.
9. SPC, Bimzelx 160 mg injekční roztok v předplněném peru/ injekční stříkačce, datum poslední revize textu 5. 6. 2023
10. 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;397(10273):487-498. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00125-2. Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10275):670. PMID: 33549193.
11. 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;397(10273):475-486. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00126-4. Erratum in: *Lancet.* 2021 Mar 27;397(10280):1182. PMID: 33549192.
12. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385(2):130-141. doi: 10.1056/NEJMoa2102388. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891379.
13. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med.* 2021;385(2):142-152. doi: 10.1056/NEJMoa2102383. Epub 2021 Apr 23. PMID: 33891380.
14. 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;158(7):735-744. doi: 10.1001/jama-dermatol.2022.1185. PMID: 35544084; PMCID: PMC9096693.
15. McInnes IB, Ashina A, Coates LC, et al. Bimekizumab in patients with psoriatic arthritis, naïve to biologic treatment: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE OPTIMAL). *Lancet.* 2023;401:25-37.
16. Merola JF, Landewé R, McInnes IB, et al. Bimekizumab in patients with active psoriatic arthritis and previous inadequate response or intolerance to tumour necrosis factor-α inhibitors: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (BE COMPLETE). *Lancet.* 2023;401:38-48.