

Bimekizumab ako inovatívny IL-17 inhibítor – prvé praktické skúsenosti

Bimekizumab as an innovative IL-17 inhibitor, the first practical experiences

Hurtová, T.

Dermatovenerologická klinika a Klinika infektológie a cestovnej medicíny,
Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: tatiana.hurtova@unm.sk

Súhrn

Autorka predstavuje úlohu inhibície interleukínu 17 v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, význam biologickej liečby bimekizumab, ako aj prvé praktické vlastné skúsenosti s touto liečbou. Liečba bimekizumabom je charakteristická rýchlym nástupom účinku spojeným s vysokou spokojnosťou pacientov.

Kľúčové slová: psoriáza, IL-17, bimekizumab

Abstract

The author presents a role of IL-17 inhibition in the treatment of chronic plaque psoriasis, the importance of biological treatment with bimekizumab as well as first own practical experience with this treatment. Bimekizumab is typically associated with fast mode of action and subsequent high patient satisfaction.

Key words: psoriasis, IL-17, bimekizumab

Úvod

Psoriáza je definovaná ako primárne zápalové ochorenie kože s akútne-exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom na základe zdedenej dispozície [1]. Kožné prejavy sú charakterizované zápalovo začervenanými, ostro ohraničenými ložiskami najrôznejšej konfigurácie s typickým striebrostlesklým olupovaním. Erytematoskvamózne kožné prejavy sa môžu obmedzovať na niekoľko ložísk, konfluovať do veľkých plôch alebo sa zriedkavo i univerzálne rozširujú [1]. Manifestácia ochorenia a stupeň postihnutia sú závislé na mnohých faktoroch alebo ich kombinácií, asi 60 % prípadov prebieha asymptomaticky, z toho 20 % subklinicky a 40 % manifestačne. Priebeh býva zvyčajne chronicko-stacionárny so stabilizovaným klinickým obrazom, alebo akútne-exantematický [2].

Vďaka pribúdajúcim poznatkom o etiopatogenéze ochorenia došlo k rozvoju cielenej liečby selektívne blokujúcej prozápalové cytokíny – TNF- α , IL-17 a IL-23. Centrálnu úlohu v rozvoji ochorenia zohráva os IL-17/23. Bunky Th17 (T helper bunky) po stimulácii IL-23 uvoľňujú cytokíny skupiny IL-17 a podporujú tak psoriatický zápal. IL-17 skupina cytokínov pozostáva zo šiestich izoforiem (IL-17A až IL-17F). V procese rozvoja ochorenia sú primárne zodpovedné IL-17A a IL-17F, menej IL-17C a IL-17 E. IL-17A a IL-17F

vykazujú vzájomnú 50 %-nú štruktúrnu homológiu. IL-17 sa vyskytuje vo forme dimérov, a to ako vo forme homodiméru IL-17 A resp. IL-17F tak aj vo forme heterodiméru IL-17A/IL-17F. Všetky tieto typy dimérov sa viažu na rovnaký heterodimérny receptor IL-17R, ktorý sa skladá z IL-17RA a IL-17RC. IL-17A je biologicky najaktívnejší izomér s downstream génovou aktiváciou približne 10 – 30-krát silnejšou v porovnaní s aktiváciou samotným IL-17F, na druhej strane IL-17F je produkovaný vo väčšom množstve [3, 4].

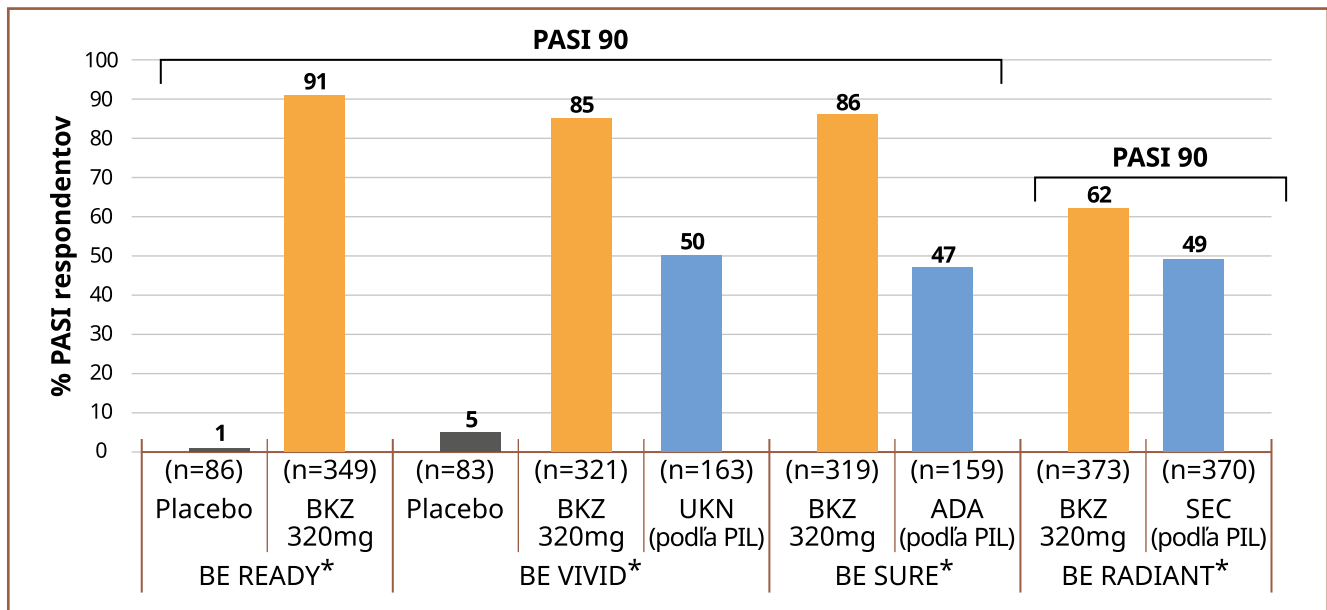
Dráha IL-23/IL-17 hrá významnú úlohu pri zápalovom cykle psoriázy. Keď sa jedinec s genetickou predispozíciou stretne so spúšťačom psoriázy, adaptívny imunitný systém spustí imunologickú kaskádu. Myeloidné dendritické bunky a keratinocyty iniciujú uvoľňovanie IL-12 a IL-23; dráha IL-23 je prevládajúcou dráhou v patogenéze psoriázy. IL-23 podporuje prežitie, diferenciáciu a aktiváciu buniek Th17, ktoré vylučujú cytokíny IL-17. Donedávna boli bunky Th17 ako predstaviteľ adaptívneho imunitného systému považované za primárny zdroj IL-17, nové údaje však naznačujú, že na produkcii IL-17 sa podieľajú aj mastocyty a neutrofile. Navyše sa ukázalo, že IL-17 je produkovaný aj bunkami vrodenej imunity ako napr. lymfoidnými bunkami, natural killer bunkami a gama-delta T-bunkami. Produkcia IL-17 tak môže byť aj nezávislá od dráhy IL/23/IL-17 [5, 6].

Bimekizumab

Bimekizumab je inovatívna humanizovaná monoklonálna IgG1 protilátka, ktorá neutralizuje IL-17 aj IL-17F a je Európskou liekovou agentúrou schválená na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a axiálnej spondylartritídy (nr-axSpA a AS) [9]. Na Slovensku môže liečbu po predchádzajúcom pneumologickom vyšetrení a vyšetrení IGRA testom identifikovať dermatológ a to u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí neodpovedali na inú systémovú liečbu, vrátane

cyklosporínu, metotrexátu alebo PUVA, alebo u ktorých je táto liečba kontraindikovaná alebo ju netolerujú [10].

Registrácia bimekizumabu je založená na výsledkoch 4 štúdií fázy III, porovnávajúcich účinnosť a bezpečnosť bimekizumabu či už versus placebo (BE READY), alebo ako priame head-to-head porovnanie vs. adalimumab (BE SURE), vs. ustekinumab (BE VIVID), respektíve vs. sekukinumab (BE RADIANT). Vo všetkých štúdiách sa dosiahol primárny cieľ štúdií: superiorita bimekizumabu vs. komparátor v podiele pacientov dosahujúcich PASI 90 v 16. týždni, v prípade štúdie BE RADIANT (vs. sekukinumab) bol primárny cieľ PASI 100 v 16. týždni (Obr. 1) [8].



Obr. 1 • Účinnosť bimekizumabu na primárny cieľ v štúdiách III fázy v liečbe psoriázy v 16. týždni. BKZ = Bimekizumab; UKN = Ustekinumab; ADA = Adalimumab; SEC = Sekukinumab; PIL = príbalový leták. *všetky porovnania sú štatisticky signifikantné s $p < 0.0001$.

Vo všetkých menovaných štúdiách preukázal bimekizumab aj rýchly nástup účinku, kedy už v 4. týždni (po jednej dávke) preukázal štatisticky signifikantný rozdiel vs. komparátor. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky spojené s liečbou bimekizumabom patrili infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitídy a orálne kandidózy.

Kazuistika 1

41-ročný pacient s chronickou ložiskovou psoriázou ťažkého stupňa, s familiárnou záťažou (otec mal psoriázu, otcova sestra psoriatickú artritídu) s prvými prejavmi psoriázy od 15 rokov veku, bez známeho spúšťacieho faktora, posledné 3 roky s vyššou aktivitou ochorenia. V osobnej anamnéze mal pacient fibrolipomatózu pankreasu, hypercholesterolémiu, hypertriglyceridémiu. Doterajšia balneoterapia a foto-

terapia nbUVB 311 nm mala len krátkodobý efekt. Od 07/2023 – 09/2023 bol pacient preliečený cyklosporínom 200 mg denne bez efektu. Bolo realizované komplexné vyšetrenie bez nálezu fokusu, pľúcne vyšetrenie s negatívnym QuantiFeron testom. Od 09/2023 bol liečený bimekizumabom 320 mg denne v 0., 4., 8., 12. a 16. týždni, v úvode PASI 30,9. Do mesiaca nastala u pacienta remisia so zvýšenou kvalitou života (Obr. 2, 3).

Kazuistika 2

44-ročný pacient s chronickou ložiskovou psoriázou stredne ťažkého stupňa bez familiárnej záťaže, prítomná bola aj ťažká forma inverznej psoriázy, bez zásadných komorbidít – susp. angiomyolipoma renis l.sin., gonarthrosis bilat I/II. Prvé prejavy psoriázy vznikli v roku 2003 v okolí

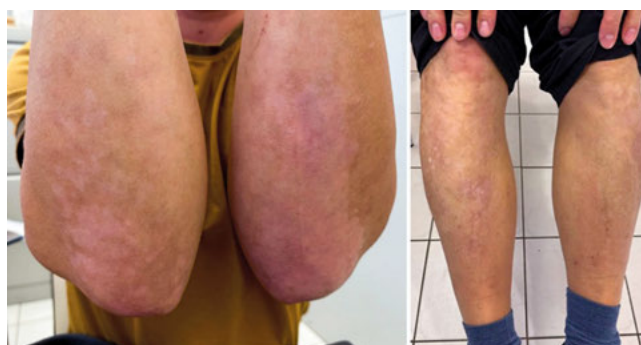
konečníka. Z doterajšej systémovej liečby mal cyklosporín od 03/2016 do 10/2019 so sekundárnou stratou odpovede, metotrexát od 10/2022 – postupná strata odpovede. Pre progresiu prejavov od 06/2023 bol liečený bimekizumabom 320 mg denne v 0., 4., 8., 12. a 16. týždni, v úvode PASI 11,8. Pacient nám po týždni zaslal dokumentáciu s výrazne zlepšeným stavom, do mesiaca s plnou remisiou, a pokračuje kontinuálne v liečbe; aktuálne je PASI 0 (Obr. 4, 5).

Záver

Bimekizumab predstavuje inováciu v liečbe ložiskovej psoriázy s duálnou inhibíciou kľúčových prozápalových cytokínov v patofyziológii psoriázy IL-17A a IL-17F. Tento mechanizmus účinku sa podpisuje na vysokej účinnosti a rýchlom nástupe účinku, ktorý bol preukázaný v klinických skúšaníach a ktoré potvrdzujú aj naše prvé praktické skúsenosti s použitím tohto lieku. Zaradenie bimekizumabu do terapeutických možností nám umožňuje stanovovanie si najvyšších cieľov pri liečbe psoriázy (PASI 90 resp. PASI 100) a tým dosiahnutie vyššej kvality života našich pacientov.



Obr. č. 2 • Pacient pred liečbou bimekizumabom, september 2023



Obr. č. 3 • Pacient na liečbe bimekizumabom, november 2023



Obr. č. 4 • Pacient pred biologickou liečbou bimekizumabom



Obr. č. 5 • Pacient po týždni biologickej liečby bimekizumabom

Literatúra

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, et al. 2001. Dermatológia a venerológia. Osveta, Martin. ISBN 80-8063-080-1.
2. Vaškú V. Psoriáza. 2. vydanie. Praha: Maxdorf, 2020. ISBN 978-80-7345-638-2.
3. Freitas E, Blauvelt A, Torres T. Bimekizumab for the treatment of psoriasis. *Drugs*. 2021; 81(15): 1751-1762.
4. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor superfamily. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9(8): 556.
5. Mosca M, Hong J, Haderl E, et al. The role of IL-17 cytokines in psoriasis. *Immunotargets Ther*. 2021; 10: 409-418.
6. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*. 2011; 187(1): 490-500.

7. 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.
8. Ali Z, Matthews R, Al-Janabi A, Warren RB. Bimekizumab: a dual IL-17A and IL-17F inhibitor for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021 Oct; 17(10): 1073-1081.
9. SPC Bimzelx
10. Zoznam indikačných obmedzení. Dostupné z: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202312>