

### Obsah

Biologická léčiva v dermatologii..... 1

## BIOLOGICKÁ LÉČIVA V DERMATOLOGII

Nástup biologické léčby zásadním způsobem změnil způsob léčby řady chronických kožních onemocnění, přičemž významně přispěl ke zlepšení prognózy, kontrole symptomů a zlepšení kvality života nemocných. Dnes jsou biologika využívána dominantně v léčbě psoriázy, nicméně postupně nalézají uplatnění i u jiných chorob, jako je např. atopická dermatitida či hidradenitis suppurativa.

### Biologika u psoriázy

Psoriáza je chronické zánětlivé kožní onemocnění, v jehož patofyziologii se významně uplatňuje dysregulace T-buněk. Výzkum jeho základních patogenetických mechanismů v posledních letech pomohl s identifikací možných dosud netušených terapeutických cílů, a de facto tak umožnil i vývoj léčiv s cíleným mechanismem účinku. Na rozdíl od tradičních systémově využívaných léčiv často ovlivňujících imunitní systém jako celek jsou biologická léčiva navržena tak, aby jejich účinek byl co možná nešpecifitější.

Dostupná biologika díky této specifitě účinku nabízejí oproti standardní systémové léčbě (methotrexát, cyklosporin či acitretin) často vyšší účinnost i bezpečnost a lepší snášenlivost. Prakticky tak odpadá obávaná nefro- či hepatotoxicita a další nežádoucí účinky spojené s nebiologickou systémovou léčbou; i přesto však orgánovou toxicitu nelze zcela jednoznačně vyloučit, jak je tomu např. u adalimumabu, kde zvýšení hodnot jaterních enzymů je uváděno jako velmi časté, jako méně časté jsou uváděna rizika steatózy jater, cholecystitidy/cholelithiázy či zvýšení bilirubinu a vzácně pak hepatitida, reaktivace hepatitidy B či autoimunitní hepatitida. S nejasnou četností je zmiňováno rovněž riziko jaterního selhání.

Biologika tedy nicméně nejsou prosta bezpečnostních rizik, často zmiňována jsou především rizika spojená s navozenou imunosupresí (zvýšené riziko infekcí nebo jejich reaktivace anebo rozvoje malignit) a se způsobem jejich podávání, tj. reakce v místě vpichu. Příkladem reakcí spjatých s biologickým původem léčiv je jejich možná imunogenicit a spektrum reakcí z přecitlivělosti.

Většina níže uvedených biologik je jakožto inovativní přípravky intenzivně sledována z hlediska bezpečnosti, a přípravky jsou proto označeny symbolem černého trojúhelníku ▼. Cílem je upozornit na zvýšenou potřebu hlášení nežádoucích účinků, jejich rychlého zhodnocení a zaručení bezpečného používání účinné moderní biologické léčby. V současnosti sem patří přípravky obsahující novější protilátky jako brodalumab, guselkumab, risankizumab, tildrakizumab a dupilumab, ale i všechny nové biosimilární přípravky (zejména s adalimumabem, infliximabem a etanerceptem).

Konkrétně v léčbě psoriázy jsou dnes bohatě využívány látky schopné potlačovat účinky tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa), tzv. inhibitory TNF-alfa, nebo interleukiny IL-12, IL-17 a IL-23. Inhibitory TNF-alfa jsou kromě plakové psoriázy využívány rovněž u psoriatické artritidy a řady revmatologických onemocnění. V rámci tohoto přehledu jsou pojednány výhradně v kontextu ovlivnění kožních afekcí.

### 1. Inhibitory TNF-alfa

#### *Adalimumab*

Jde o plně humánní IgG, monoklonální protilátku, jejíž mechanismus účinku spočívá ve vazbě na TNF-alfa, čímž neutralizuje jeho biologickou funkci vyplývající z interakce s p55 a p75 TNF-receptorů cílových buněk.

Adalimumab je schválen k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Uplatňuje se rovněž u pediatrických pacientů, a sice k léčbě těžké chronické ložiskové psoriázy u dětí a dospívajících od 4 let, u kterých reakce na lokální terapii a fototerapii nebyla dostatečná nebo nejsou pro tuto léčbu vhodnými kandidáty.

Doporučená úvodní dávka pro dospělé je 80 mg s.c. s následným podáváním 40 mg s.c. každý druhý týden, počínaje prvním týdnem po úvodní dávce. Při nedostatečném terapeutickém účinku je možné zvážit zdvojnásobení dávky na 80 mg 1x za dva týdny nebo 40 mg 1x týdně s následnou možnou deeskalací dávkování na standardní režim při kladné odpovědi na léčbu. Dávkování u pediatrických pacientů ve věku 4 až 17 let se řídí tělesnou hmotností: 15 kg až 29 kg – iniciálně 20 mg s následným podáváním 20 mg 1x za dva týdny; 30 a více kg – iniciálně 40 mg s následným podáváním 40 mg 1x za dva týdny.

Terapeutická účinnost adalimumabu se opírá především o klinické studie REVEAL, M02-528 a CHAMPION<sup>1/</sup>. Jeho podávání zde u nemocných se středně těžkou až těžkou formou onemocnění významně zlepšovalo psoriatický index PASI – zlepšení nejméně o 75 % (PASI75) v 16. týdnu bylo dosaženo u signifikantně ( $p < 0,001$ ) vyššího počtu nemocných než tomu bylo u skupiny na placebo, a to jak celkově (72,1 vs. 8,0 %), tak i při hodnocení již dříve léčených osob (72,7 vs. 8,5 %)<sup>1/</sup>. Dlouhodobé sledování nemocných zúčastněných ve studii REVEAL pak přineslo i příznivá data stran dlouhodobě (3 roky) setrvalého účinku – PASI75 na úrovni 76 % ve 160. týdnu<sup>2/</sup>. Analogické zkušenosti byly zaznamenány rovněž při jeho užití u pediatrické populace nemocných<sup>3,4/</sup>.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce (jako je nasofaryngitida, infekce horních dýchacích cest a sinusitida), reakce v místě

vpichu (erytém, svědění, krvácení, bolest nebo otoky), bolest hlavy a muskuloskeletální bolest.

### *Etanercept*

Etanercept je fúzní protein produkovaný rekombinantní DNA technologií působící jako solubilní TNF receptor. Vazbou s cirkulujícím TNF-alfa tak zásadně potlačí jeho systémové účinky.

Indikován je k léčbě dospělých se středně těžkou až těžkou psoriázou, kteří neodpovídají na jinou systémovou léčbu nebo tato je pro ně kontraindikována či špatně snášena. Analogicky je tomu u dětí od šesti let, které neodpovídají dostatečně na léčbu nebo netolerují jinou celkovou terapii nebo fototerapii.

Doporučená dávka pro dospělé je 25 mg 2x týdně nebo 50 mg podaná 1x týdně subkutánně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2x týdně až 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, dávka 25 mg 2x týdně nebo 50 mg 1x týdně. Dávka pro děti je 0,8 mg/kg (až do maximální dávky 50 mg) 1x týdně až po dobu 24 týdnů. Při nedostatečné odpovědi na léčbu do 12 týdnů je třeba léčbu ukončit.

V klinických studiích etanercept prokazatelně oproti placebo zvyšuje pravděpodobnost dosažení PASI75 ve 12. týdnu užívání, a to při obou uvedených režimech dávkování<sup>5/</sup>. Klinická studie PRISTINE prokázala jeho přínos i při současně aplikované lokální léčbě<sup>6/</sup>. Obdobný přínos byl pozorován i u dětských pacientů a dospívajících<sup>4/</sup>.

Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky jsou především reakce v místě vpichu, infekce, bolest hlavy, alergické reakce, tvorba autoanti-těl, svědění a horečka.

### *Golimimumab*

Golimimumab je lidská monoklonální protilátka, která se váže na rozpustnou i transmembránovou bioaktivní formu lidského TNF-alfa. Tato interakce brání vazbě TNF-alfa na jeho receptory, čímž inhibuje jeho biologické účinky. Jakkoliv je v některých zemích v indikaci psoriázy s odkazem na příznivé výsledky v realizovaných klinických studiích<sup>7-9/</sup> využíván, v EU t.č. není v dané indikaci schválen.

### *Infliximab*

Jde o chimérickou lidskou-myší monoklonální protilátku, která se s vysokou afinitou váže na rozpustné a transmembránové formy TNF-alfa s délkou využití v klinické praxi přes dvě dekády (pozn.: v roce 1998 byl americkým Úřadem pro potraviny a léčiva schválen k léčbě Crohnovy nemoci).

Infliximab je v dermatologii indikován k léčbě středně až velmi závažné psoriázy s plaky u dospělých pacientů, u nichž selhala, byla kontraindikována či nebyla tolerována jiná systémová léčba včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA (tj. fotochemoterapie sestávající z kombinace dlouhovlnného UV-A záření s fotosenzibilizačně působícím psoralenem).

Doporučené dávkování infliximabu je 5 mg/kg podaných formou nitrožilní infuze s jejím zopakováním ve 2. a 6. týdnu, a dále pak každý 8. týden. Není-li pozorována kladná odpověď na léčbu po prvních čtyřech dávkách, nesmí být dále podáván.

Terapeutický přínos infliximabu se opírá především o klinické studie SPIRIT a EXPRESS. Jeho užití je významně spojené s úlevou od příznaků, zlepšením kožních lézí a zvýšením kvality života pacientů<sup>10/</sup>.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v klinických studiích byla infekce horních cest dýchacích, vyskytující se přibližně u každého čtvrtého nemocného. Profil možných nežádoucích účinků je nicméně velmi pestrý a de facto je typický pro všechny látky potlačující aktivitu TNF-alfa<sup>11/</sup>.

## 2. Inhibice IL-17

### *Brodalumab*

Základní výzkum mechanismů rozvoje psoriázy mj. vedl k identifikaci důležité role interleukinu IL-17, jehož mRNA je výrazně zvýšena v psoriatických lézích ve srovnání s nepostiženou částí kůže. Ukázalo se, že jeho jednotlivé formy (17A, 17C, 17F a 17A/F) produkované pomocnými T-lymfocyty výrazně podporují tvorbu prozánětlivých molekul na úrovni keratinocytů. Brodalumab je zacílen proti receptoru A interleukinu 17<sup>12/</sup>.

Brodalumab je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých pacientů, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu. Doporučená dávka je 210 mg ve formě subkutánní injekce v týdnech 0, 1 a 2, následovaná dávkou 210 mg každé 2 týdny.

Jeho účinnost se opírá nejenom o kladné výsledky preklinických experimentů, ale přirozeně též o výsledky klinických studií, zejména AMAGINE-1, AMAGINE-2 a AMAGINE-3. Zatímco prvně zmíněná studie potvrdila zásadní přínos této látky oproti placebo, zbylé dvě porovnávaly brodalumab oproti již u nás dostupné monoklonální protilátce - ustekinumabu<sup>13/</sup>.

V každé z uvedených klinických studií bylo dosaženo 75% zlepšení oproti výchozímu stavu (PASI75) u 83 %, 86 % a 85 % nemocných. Účinnost této látky přitom nikterak neklesala v průběhu 52týdenního sledování. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky byla nasofaryngitida, bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích a bolesti kloubů<sup>13/</sup>.

### *Ixekizumab*

Jde o monoklonální protilátku IgG<sub>4</sub>, která se s vysokou afinitou a specifitou váže na interleukin 17A, čímž v konečném důsledku potlačuje erytém, indurace a deskvamace v ložiskách psoriázy.

Ixekizumab je indikován k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty pro systémovou léčbu; analogicky též u dospívajících a u dětí starších šesti let s minimální tělesnou hmotností 25 kg.

Doporučená dávka pro dospělé je 160 mg s.c. v týdnu 0 následovaná dávkou po 80 mg v týdnech 2, 4, 6, 8, 10 a 12. Poté probíhá udržovací terapie v dávce 80 mg každé 4 týdny. U dětí s tělesnou hmotností vyšší než 50 kg je iniciální dávka stejná, dávka 80 mg je však podávána ve 4týdenních odstupech; při tělesné hmotnosti 25 až 50 kg jsou obě dávky poloviční.

Terapeutickou účinnost ixekizumabu prokázaly především klinické studie UNCOVER. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly reakce v místě injekce a infekce horních cest dýchacích<sup>14,15/</sup>.

### *Sekukinumab*

Jde o humánní IgG<sub>1/kappa</sub> monoklonální protilátku s mechanismem účinku analogickým ixekizumabu, tj. inhibice IL-17.

Schválen je k léčbě středně těžké až těžké ložiskové psoriázy dospělých, dospívajících či dětí starších šesti let, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu. Doporučená dávka pro dospělé je 300 mg s.c. s iniciálním podáním v týdnech 0, 1, 2, 3 a 4, následovaná měsíční udržovací dávkou. Dětská dávka se odvíjí od tělesné hmotnosti, a sice 75 mg při tělesné hmotnosti do 50 kg a 150 mg (až 300 mg) při tělesné hmotnosti 50 kg a výše.

Průkaz klinické účinnosti sekukinumabu se opírá především o studie ERASURE, FIXTURE, FEATURE, JUNCTURE, SCULPTURE, TRANSFIGURE, CLEAR a GESTURE. Prokazována je zde nejenom zřejmá superiorita vůči placebo, nýbrž také vůči etanerceptu, přičemž

zaznamenán byl dlouhodobý přínos léčby. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce horních cest dýchacích<sup>16,17</sup>.

Z pohledu bezpečnosti pro celou tuto podskupinu léčivých látek platí potřeba zvýšené obezřetnosti stran rizika možných kandidových infekcí, zejména orální kandidózy. To platí mj. i pro recentně ve 3. fázi klinického testování hodnocenou látku IgG<sub>1</sub> bimekizumab, jež účinkuje jako duální inhibitor IL-17A a IL-17F<sup>18</sup>.

### 3. Inhibice IL-23

#### *Guselkumab*

Guselkumab je plně lidská monoklonální protilátka proti IL-23, představovaná imunoglobulinem G<sub>1λ</sub>. Blokáda tohoto regulačního cytočinu zásadně ovlivňuje diferenciaci, expanzi a přežívání T lymfocytů a některých dalších typů imunitních buněk, které představují zdroje efektorových cytokinů (např. IL-17 či IL-22) participujících v patofyziologii onemocnění.

Schválen je pro léčbu středně těžce až těžce nemocných dospělých, kteří jsou kandidáty k systémové léčbě. Doporučená dávka pro dospělé je 100 mg s.c. v 0. a 4. týdnu; následuje udržovací dávka každých osm týdnů.

Terapeutickou účinnost guselkumabu prokázaly především klinické studie VOYAGE, ve kterých byl výrazně účinnější než placebo v ovlivnění psoriatického skóre<sup>19,20</sup>. Významná je též studie ECLIPSE prokazující dlouhodobou superioritu guselkumabu oproti sekukinumabu<sup>21</sup>. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce horních cest dýchacích<sup>15</sup>.

#### *Risankizumab*

Risankizumab je humanizovaná monoklonální IgG<sub>1</sub> protilátka selektivní pro IL-23 schválená pouze u dospělých k léčbě středně těžké až těžké formy psoriázy. Doporučená dávka je 150 mg s.c. v týdnech 0 a 4 a následně každých 12 týdnů.

Průkaz terapeutické účinnosti risankizumabu se opírá především o klinickou studii UtiMMa prokazující superioritu účinku nejenom oproti placebo, ale též oproti ustekinumabu<sup>22,23</sup>. Velmi příznivý a superiorní účinek oproti adalimumabu pak přinesla studie IMMvent<sup>24</sup>.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce horních cest dýchacích<sup>15</sup>.

#### *Tildrakizumab*

Jde o humanizovanou IgG<sub>1/κ</sub> monoklonální protilátku se stejným možným využitím jako mají oba předchozí zástupci, tj. pouze u dospělých osob se středně těžkou až těžkou psoriázou. Doporučená dávka je 100 mg v týdnu 0 a 4 a poté každých 12 týdnů (dávku je možné event. eskalovat na 200 mg).

Klinická účinnost tildrakizumabu byla prokázána především ve studiích reSURFACE. Zde byla prokázána její vyšší účinnost nejenom oproti placebo, nýbrž také oproti etanerceptu<sup>25</sup>.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky jsou infekce horních cest dýchacích<sup>15</sup>.

### 4. Inhibice IL-12 a IL-23

#### *Ustekinumab*

Ustekinumab je humánní IgG<sub>1/κ</sub> monoklonální protilátka s vysokou afinitou a vazebnou specificitou k proteinu p40, který je podjednotkou lidských interleukinů 12 a 23 (pozn.: tyto cytokiny ovlivňují aktivitu CD4+ T-lymfocytů ve smyslu jejich diferenciaci na Th1 a Th17

lymfocyty). Vazba ustekinumabu na protein p40 blokuje vznik vazby IL-12 a IL-23 na jejich receptorový protein IL-12Rβ1. Předpokládá se, že ustekinumab tímto mechanismem přerušuje signalizaci a cytokinové kaskády uplatňující se nejenom v patofyziologii psoriázy<sup>15</sup>. V EU je tato protilátka aktuálně schválena pouze k léčbě idiopatických střevních zánětů.

### Biologika u atopické dermatitidy

Atopická dermatitida (AD) je chronické zánětlivé onemocnění kůže charakterizované svěděním, ekzematizací a kožní hyperreaktivitou k nejrůznějším environmentálním spouštěčům.

#### *Inhibitory IL-4 a IL-13*

##### *Dupilumab*

Jde o plně humanizovanou monoklonální protilátku blokující společný alfa řetězec receptoru pro IL-4 a IL-13. Jelikož tyto cytokiny IL-4 a IL-13 jsou klíčové pro rozvoj atopické dermatitidy, jejich blokádu je dosaženo ovlivnění diferenciaci keratinocytů, aktivity eozinofilů, produkce chemotaxinů, produkce IgE a diferenciaci/přežívání Th2 lymfocytů.

Vzhledem ke společným patofyziologickým pochodům je dupilumab vedle atopické dermatitidy využíván taktéž v léčbě astmatu nebo u chronické rinosinusitidy s nosní polypózou. Stran dermatitidy jej lze volit u středně těžkých až těžkých forem u dospívajících a dospělých nebo u těžkých forem u dětí ve věku od 6 do 11 let.

Doporučená dávka u dospělých je 600 mg s.c. následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden. U dospívajících i dětí od šesti let se dávkování řídí tělesnou hmotností, a to jak z pohledu iniciální, tak i následné dávky.

Průkaz terapeutické účinnosti dupilumabu se opírá zejména o klinické studie SOLO, CHRONOS, LIBERTY a SOLO CONTINUE prokazující výrazný ústup lézí i celkové symptomatiky onemocnění, a to při dosažení dlouhotrvajícího efektu léčby<sup>26-28</sup>.

Nejčastějšími nežádoucími účinky v indikaci atopické dermatitidy byly reakce v místě aplikace, konjunktivitida, blefaritida a perorální herpes.

### Biologika u hidradenitis suppurativa

Hidradenitis suppurativa (HS; z řečtiny hidros = pot a aden = žlázy) je chronické zánětlivé onemocnění kůže, které je známé také jako acne inversa a historicky jako Verneuilova choroba. Terapeuticky je systémově využíváno imunosupresiv, hormonů, retinoidů, antibiotik a nejnověji rovněž biologik (adalimumab, infliximab či anakinra). U nás jediným využívaným zástupcem biologických léčiv je léčivá látka adalimumab.

#### *Adalimumab*

Adalimumab je t.č. v EU první registrovanou biologickou terapií a jediným inhibitorem TNF-alfa využívaným v léčbě HS. Jeho přínos je vysvětlován faktem, že potlačením aktivity TNF-alfa je inhibována rovněž sekrece interleukinů IL-6 a IL-8, důsledkem čehož se omezí okluze terminálních vlasových folikulů hyperkeratózou.

Doporučená úvodní dávka pro dospělé je 160 mg (4 injekce à 40 mg ve dni 1 nebo jako 2 injekce à 40 mg po dva po sobě následující dny), následovaná za dva týdny dávkou 80 mg. O dva týdny později se pokračuje dávkou 40 mg 1x týdně nebo 80 mg 1x za dva týdny.

U pediatrických pacientů (v indikaci HS od 12 let s tělesnou hmotností ≥ 30 kg) se podává subkutánně 80 mg v týdnu 0 a následně 40 mg každý druhý týden od týdne 1. U dospívajících při nedostatečné odpovědi lze zvážít dávkování 40 mg 1x týdně nebo 80 mg 1x za dva týdny.

Průkaz terapeutické účinnosti adalimumabu se opírá především o výsledky klíčových studií PIONEER, včetně jejich odslepených extenzí u pacientů se středně těžkou až těžkou formou onemocnění. Po 12. týdnu při týdenním dávkování lze účinnost definovanou jako dosažení klinické odpovědi (HiSCR) očekávat u 52,3 % nemocných, respektive u 73 % osob dosáhnoucí parciální odpovědi. U nemocných podstatně snižoval počet fistul, abscesů i zánětlivých nodulů. Podobně jako u psoriázy, i zde je prokazován dlouhodobý účinek, a sice 52,3 % a 57,1 % ve 168. týdnu<sup>29</sup>. U dospívajících aktuálně nejsou k dispozici žádné klinické studie s adalimumabem<sup>30</sup>.

Bezpečnostní profil adalimumabu se v této indikaci nikterak významně neodlišuje od jeho využití v jiných indikacích.

## Literatura

- Papp KA, Armstrong AW, Reich K et al. Adalimumab Efficacy in Patients with Psoriasis Who Received or Did Not Respond to Prior Systemic Therapy: A Pooled Post Hoc Analysis of Results from Three Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Am J Clin Dermatol*. 2016 Feb;17(1):79-86.
- Gordon K, Papp K, Poulin Y et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*. 2012 Feb;66(2):241-51.
- Zangrilli A, Bavetta M, Bianchi L. Adalimumab in children and adolescents with severe plaque psoriasis: a safety evaluation. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Apr;19(4):433-438.
- Duarte A, Mebrahtu T, Goncalves PS et al. Adalimumab, etanercept and ustekinumab for treating plaque psoriasis in children and young people: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2017 Nov;21(64):1-244.
- Strohal R, Chimenti S, Vena GA et al. Etanercept provides an effective, safe and flexible short- and long-term treatment regimen for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review of current evidence. *J Dermatolog Treat*. 2013 Jun;24(3):199-208.
- Strohal R, Puig L, Chouela E et al. The efficacy and safety of etanercept when used with as-needed adjunctive topical therapy in a randomised, double-blind study in subjects with moderate-to-severe psoriasis (the PRISTINE trial). *J Dermatolog Treat*. 2013 Jun;24(3):169-78.
- Mease P, Elaine Husni M, Chakravarty SD, Kafka S, Parenti D, Kim L, Hung Lo K, Hsia EC, Kavanaugh A. Evaluation of Improvement in Skin and Nail Psoriasis in Bio-naïve Patients With Active Psoriatic Arthritis Treated With Golumumab: Results Through Week 52 of the GO-VIBRANT Study. *ACR Open Rheumatol*. 2020 Nov;2(11):640-647.
- Torregrosa Calatayud JL, Garcías Ladaría J, Sánchez Carazo JL, Pérez-Ferriols A, Oliver Martínez V, Calvo Catalá J, Alegre de Miquel V. Intensification therapy with golimumab: a new treatment strategy for moderate-severe refractory psoriasis. *Int J Dermatol*. 2014 Dec;53(12):e585-7.
- Lee WK, Kim GW, Cho HH, Kim WJ, Mun JH, Song M, Kim HS, Ko HC, Kim MB, Kim BS. Erythrodermic Psoriasis Treated with Golimumab: A Case Report. *Ann Dermatol*. 2015 Aug;27(4):446-9.
- Wang J, Zhan Q, Zhang L. A systematic review on the efficacy and safety of infliximab in patients with psoriasis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):431-7.
- Subedi S, Gong Y, Chen Y et al. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther*. 2019 Jul 23;13:2491-2502.
- Tong Y, Peranteau AJ, Nawas Z et al. A Review of Brodalumab, an IL-17 Receptor Antagonist, for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *Skin Therapy Lett*. 2017 Jan;22(1):1-6.
- Attia A, Abushouk AI, Ahmed H et al. Safety and Efficacy of Brodalumab for

Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Drug Investig*. 2017 May;37(5):439-451.

- Genovese MC, Mysler E, Tomita T et al. Safety of ixekizumab in adult patients with plaque psoriasis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: data from 21 clinical trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12):3834-3844.
- Bai F, Li GG, Liu Q et al. Short-Term Efficacy and Safety of IL-17, IL-12/23, and IL-23 Inhibitors Brodalumab, Secukinumab, Ixekizumab, Ustekinumab, Guselkumab, Tildrakizumab, and Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Immunol Res*. 2019 Sep 10;2019:2546161.
- Ryoo JY, Yang HJ, Ji E, Yoo BK. Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Secukinumab for the Treatment of Plaque Psoriasis. *Ann Pharmacother*. 2016 May;50(5):341-51.
- Deodhar A, Mease PJ, McInnes IB et al. Long-term safety of secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. *Arthritis Res Ther*. 2019 May 2;21(1):111.
- Reich K, Warren RB, Lebwohl M et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021 Apr 23. doi: 10.1056/NEJMoa2102383. Epub ahead of print.
- Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405-417.
- Reich K, Armstrong AW, Foley P et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418-431.
- Reich K, Armstrong AW, Langley RG et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):831-839.
- Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M et al. Risankizumab versus Ustekinumab for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2017 Apr 20;376(16):1551-1560.
- Gordon KB, Strober B, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMA-1 and UltiMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650-661.
- Reich K, Gooderham M, Thaçi D et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Aug 17;394(10198):576-586.
- Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tyring SK, Sinclair R, Thaçi D, Nograles K, Mehta A, Cichanowitz N, Li Q, Liu K, La Rosa C, Green S, Kimball AB. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):276-288.
- Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 15;375(24):2335-2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27690741.
- Beck LA, Thaçi D, Hamilton JD et al. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2014 Jul 10;371(2):130-9.
- Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al. Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2287-2303.
- Zouboulis CC, Okun MM, Preuss EP et al. Long-term adalimumab efficacy in patients with moderate-to-severe hidradenitis suppurativa/acne inversa: 3-year results of a phase 3 open-label extension study. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Jan;80(1):60-69.e2.
- Rundle CW, Price KN, Hogeling M, Hsiao JL, Shi VY. Recent advances in hidradenitis suppurativa in pediatrics. *Dermatol Online J*. 2020 Dec 15;26(12):13030/qt5gt6m9n3.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Mgr. Jitka Gambacorta, FN Motol; Prof. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. J. Sliva, PhD., Farmakologický ústav 3. LF; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

