

Tab. 1. Přehled přípravků používaných v rámci systémové biologické léčby psoriázy

Třída	Lék	Molekul. váha	Typ	Původ	Podání	Dávkování
Anti-TNF- α	Infliximab	149 kDa	MAB	Chimerická	i.v.	5 mg/kg WO, W2, W6, a pak každých 8 týdnů
Anti-TNF- α	Adalimumab	148 kDa	MAB	Lidská	s.c.	80 mg WO, 40 mg W1, poté 40 mg ob týden
Anti-TNF- α	Etanercept	150 kDa	Fúzní protein	Lidská	s.c.	50 mg 2x týdně 12 týdnů, poté 50 mg 2x týdně
Anti-TNF- α	Certolizumab	47,75 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	400 mg WO, W2, W4 a dále 200 mg každé 2 týdny
Anti-IL 12/23	Ustekinumab	148,6 kDa	MAB	Lidská	s.c.	45/90 mg (≤ 100 kg / > 100 kg) WO, W4, a pak každých 12 týdnů
Anti-IL 17	Secukinumab	147,94 kDa	MAB	Lidská	s.c.	300 mg WO, 1, 2, 3, 4, a pak každé 4 týdny
Anti-IL 17	Ixekizumab	146,2 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	160 mg WO, 80 mg W2, 4, 6, 8, 10, 12 a pak 80 mg každé 4 týdny
Anti-IL-17R	Brodalumab	144 kDa	MAB	Lidská	s.c.	210 mg WO, 1, 2, a pak každé 2 týdny
Anti-IL 23p19	Guselkumab	143,6 kDa	MAB	Lidská	s.c.	100 mg WO, W4, a pak každých 8 týdnů
Anti-IL 23p19	Tildrakizumab	144,4 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	100 a 200 mg (≤ 90 kg a > 90 kg) WO, W4, a pak každých 12 týdnů
Anti-IL 23p19	Risankizumab	145,6 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	150 mg (2x 75 mg) WO, W4, W16 (každých 12 týdnů)

lymforetikulární malignity a preexistující roztroušená skleróza (14). V průběhu léčby anti-TNF- α preparáty může dojít k nárůstu tělesné hmotnosti (1, 2). Paradoxní kožní reakce jsou novou skupinou nežádoucích účinků, které se objevily v souvislosti s užíváním cílených biologických léků. Jsou definovány jako imunitně zprostředkované tkáňové reakce, které se objeví během biologické léčby, která je zároveň účinná v terapii daného nežádoucího účinku. Nejčastější kožní paradoxní reakcí je inhibitory TNF- α indukovaná psoriáza, většinou neodlišitelná od „klasické“ formy, někdy může přítomnost eosinofilů nebo plazmatických buněk naznačovat léky indukovaný původ. Klinicky se může jednat o jakýkoliv typ psoriázy (pustulózní, gutátní, inverzní atd.), přičemž nejčastěji se jedná o palmoplantární pustulózu (15, 25).

Ostatní paradoxní reakce jako lichen, ekzematózní projevy, hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum nebo granulomatózní kožní léze se vyskytují méně často. Ukončení podávání biologického přípravku a jeho záměna za jiný často vede k vymizení paradoxní kožní reakce. Biologická léčba, především terapie anti-TNF- α léky, je spojena s rizikem vzniku tuberkulózy (viz výše), většina případů aktivní TBC je přitom způsobena reaktivací latentní infekcí (LTBI). Infekce může být atypická, častěji bývá extrapulmonální a diseminovaná. Aby se zabránilo vzniku TBC, je nutné pátrat po latentní či aktivní TBC před zahájením biologické léčby, během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení (vzhledem k prodloužené eliminaci léků) (1, 2, 13). Biologická terapie v graviditě nutně nepředstavuje důvod k přerušení těhotenství, aplikace biologické léčby a její délka je na zvážení ošetřujícího lékaře dle závažnosti základního onemocnění. Protilátky IgG procházejí placentou v 1. trimestru pouze

v minimální koncentraci ve 2. a 3. trimestru jsou však aktivně transportovány z matčina oběhu přes placentu do cirkulace plodu. Menší pravděpodobnost přestupu je u etanerceptu a především u certolizumabu, který neobsahuje Fc fragment (tato část molekuly je zodpovědná za přestup IgG protilátek do krevního oběhu plodu). Je-li tedy nutné podávat biologickou terapii těhotným pacientkám s psoriázou, nejvhodnějším lékem je certolizumab, poté etanercept (1).

Léky cílené proti IL-12 a IL-23

Interleukiny 12 a 23 (IL-12, IL-23) jsou dalšími cytokiny, které se významně uplatňují v patogenezi psoriázy. Sdílejí společnou proteinovou podjednotku p40 (IL-23 vedle společné podjednotky obsahuje také unikátní podjednotku p19). Registrovaným představitelem skupiny anti-IL-12/IL-23 je **ustekinumab** (1).

Jedná se o plně humánní monoklonální protilátku IgG1k, která se specificky váže na proteinovou podjednotku p40, čímž inhibuje aktivitu IL-12 a IL-23. Nejčastějším nežádoucím účinkem ustekinumabu jsou infekce, závažné infekce jsou vzácné. Byly popsány hypersenzitivní reakce, vzácně anafylaxe, angioedém, exfoliativní dermatitida a případy neinfekčních pneumonií. Relativní kontraindikací je neléčená hepatitida B a anamnéza lymforetikulární malignity (1, 2). Ustekinumab v těhotenství je považován za bezpečný, ale dostupné údaje jsou omezené (1).

Léky cílené proti IL-17

Zástupci

Secukinumab: Humánní monoklonální protilátka IgG1k, která selektivně váže a neutralizuje IL-17A (16).

Ixekizumab: Humanizovaná monoklonální protilátka IgG4, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na IL-17A a IL-17A/F (17).

Brodalumab: Humánní monoklonální protilátka IgG2, která se s vysokou afinitou váže k lidskému receptoru pro IL-17A a blokuje prozánětlivé cytokiny IL-17A, IL 17F, heterodimer IL-17A/F a IL-25 (1).

Bimekizumab: humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která selektivně a silně inhibuje IL-17A i IL-17F (18).

Dalším cytokinem, který se významně uplatňuje v patogenezi psoriázy je interleukin 17. Interleukiny 17 (IL-17A až F) představují skupinu výrazně prozánětlivě působících cytokinů (nejsilnější prozánětlivý účinek vykazuje IL-17A), které jsou ve zvýšených koncentracích nacházeny v psoriatických lézích i u řady dalších zánětlivých onemocnění. Uvolňovány jsou především Th17 lymfocyty, ale i mastocyty, neutrofilů, dendritickými buňkami či keratinocyty, a jejich fyziologickou funkcí je aktivace imunitní odpovědi proti bakteriálním či mykotickým patogenům. Blokáda IL-17A proto může vést k vyšší vnímavosti k recidivujícím stafylokokovým či kvasinkovým infekcím. Terapie inhibitory IL-17 je většinou dobře snášena, jejich podávání však může zvýšit riziko infekcí, zejména slizničních či kožních kandidóz (19, 20). Kandidóza se objevuje především v oblasti dutiny ústní a orofaryngu. Léčbu inhibitory IL-17 není v naprosté většině případů nutné ukončovat, u těžších případů je ale vhodné její krátké přerušování do vyléčení kandidózy. Slizniční kandidózy lze zpravidla dobře zvládnout lokální léčbou, u těžších forem případně systémovou léčbou (19, 20). Při léčbě bimekizumabem se v klinických studiích v prvním roce vyskytly případy orální