

KARLOVA UNIVERZITA  
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

**Aktuální trendy v terapii těžkých forem chronické  
ložiskové psoriázy - obecný přehled léčebných  
možností a zhodnocení vlastních zkušeností**

Habilitační práce

Odb. as. MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Rok 2018

## OBSAH:

<b>1. ÚVOD</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1. EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2. ETIOPATOGENEZE</b> .....	<b>6</b>
<i>1.2.1 Genetické faktory</i> .....	<i>7</i>
<i>1.2.2. Spouštěcí faktory</i> .....	<i>9</i>
<i>1.2.3. Imunitní faktory</i> .....	<i>10</i>
<b>1.3. FORMÁLNÍ PATOGENEZE</b> .....	<b>16</b>
<b>1.4. KLINICKÝ OBRAZ</b> .....	<b>16</b>
<b>1.5. HISTOPATOLOGICKÝ OBRAZ</b> .....	<b>28</b>
<b>1.6. DIAGNOSTIKA, DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA</b> .....	<b>29</b>
<b>1.7. SYSTÉMOVÁ TERAPIE</b> .....	<b>30</b>
<i>1.7.1. Konvenční systémová léčba</i> .....	<i>32</i>
<i>1.7.2. Biologická léčba</i> .....	<i>39</i>
1.7.2.1. Obecná opatření před zahájením biologické léčby .....	51
1.7.2.2. Paradoxní reakce při terapii inhibitory TNF alfa .....	52
<b>2. CÍL PRÁCE</b> .....	<b>54</b>
<b>3. METODIKA</b> .....	<b>54</b>
<b>4. VÝSLEDKY</b> .....	<b>62</b>
<b>5. DISKUZE</b> .....	<b>88</b>
<b>6. KONKRÉTNÍ ZÁVĚRY</b> .....	<b>111</b>
<b>7. SOUHRN</b> .....	<b>120</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>122</b>
<b>9. OBRAZOVÁ PŘÍLOHA</b> .....	<b>152</b>
<b>10. ZDROJE OBRAZOVÉ DOKUMENTACE</b> .....	<b>170</b>

# 1. Úvod

## 1.1. Epidemiologie

Psoriáza se řadí mezi nejčastější dermatózy. Jde o chorobu známou již od dob antického Řecka, podrobněji však byla popsána až začátkem 19. století Robertem Willanem (274). Název onemocnění je odvozen z řeckého „psora“, česky „šupina“.

Psoriáza postihuje 2-3% populace ve Spojených státech a v zemích západní Evropy. Prevalence kolísá v závislosti na geografické lokalizaci a rasové příslušnosti (nejvyšší incidence v severských zemích Evropy, nejnižší v Africe, v Asii a v Jižní Americe). Rozdíly jsou dány genetickými faktory a vlivy zevního prostředí – např. intenzitou slunečního záření, infekcemi, stravovacími návyky (122, 123).

Onemocnění se vyskytuje u obou pohlaví přibližně ve stejném poměru, u mužů se ale častěji setkáváme se závažnějším průběhem. Přestože onemocnění může vzniknout v každém věku, jsou známa dvě věková období, kdy choroba začíná nejčastěji. Prvním vrcholem je období kolem 20. roku života, druhým kolem 60. roku (122, 123).

Podle kritéria začátku onemocnění se psoriáza dělí na **Typ I**, který začíná před 40. rokem věku se zjevnou asociací s HLA antigeny Cw6 (70% proti 20% v normální populaci), B13 (35% x 6%), Bw57 (30% x 6%), DR7 (60-100% x 13%) a se slabší asociací s Cw2 (12% x 6%) a A30 (9% x 4%). Typ I se vyskytuje asi u 2/3 nemocných a je pro něj charakteristická rodinná dispozice s výskytem onemocnění u přibližně 10% sourozenců a 15% dětí. Má-li však jeden z rodičů genotyp HLA A2, B13, Cw6 nebo A2, Bw57, Cw6, psoriáza se objevuje u více než 30% dětí. Typ I se obvykle vyznačuje závažnějším průběhem (19, 40, 119, 122, 127, 209).

**Typ II** začíná po 40. roce věku, asociace s HLA je méně častá (Cw6 32%) a není zde rodinný výskyt (19, 122).

Rozsáhlé epidemiologické studie v poslední době prokázaly, že středně těžká a těžká forma psoriázy je často asociována s některými komorbiditami – onemocněními současně probíhajícími. Jedna skupina těchto komorbidit je z pohledu etiopatogeneze psoriáze blízká, jedná se rovněž o onemocnění imunitně podmíněná. Patří sem např. ankylozující spondylitida, revmatoidní artritida, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida nebo roztroušená skleróza. Druhou skupinu představují onemocnění v rámci metabolického syndromu – hypertenze, hyperlipidémie, obezita, diabetes mellitus II. typu (19, 91, 124, 268). V závislosti na době trvání onemocnění mají tito pacienti zvýšený sklon ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění, což ukazuje na některé společné dílčí patogenetické mechanismy výše uvedených chorob (30, 43, 55, 81, 82, 200, 284). Vzájemnou provázanost psoriázy a zmíněných komorbidit dokládají nejen poznatky teoretické, ale i samotná praxe. Cílenou léčbou v podobě selektivních imunosupresiv a inhibicí příslušných prozánětlivých cytokinů jsme schopni současně ovlivnit aktivitu více imunitně podmíněných onemocnění. Současné výstupy rozsáhlých metaanalýz naznačují, že cílená léčba psoriázy a zejména její včasné zahájení může zmírnit rizika vzniku ischemické choroby srdeční a infarktu myokardu u disponovaných pacientů (57,219,224, 235).

## **1.2. Etiopatogeneze**

Intenzivním výzkumem se v posledních letech podařilo objasnit řadu dílčích etiopatogenetických pochodů podílejících se na vzniku psoriázy. V současné době je psoriáza považována za chorobu imunitně podmíněnou či autoimunitní (99, 141, 156). Zároveň se změnil i celkový pohled na psoriázu v tom smyslu, že již není považována za onemocnění

čistě kožní, ale spíše systémové. Někdy je také označována jako choroba komplexní (21). Psoriáza je onemocněním s výrazným podílem genetických faktorů, mezi jehož hlavní patofyziologické rysy patří hyperproliferace epidermis s poruchou diferenciací keratinocytů, zvýšená angiogeneze a imunopatologický zánět (19, 143).

### **1.2.1 Genetické faktory**

Psoriáza je z genetického pohledu prototypem onemocnění s multifaktoriálním typem dědičnosti, kdy u těchto jedinců dochází ke klinické manifestaci choroby v geneticky predisponovaném terénu až po vystavení provokačním vlivům zevního prostředí (19, 123, 262). Pro genetickou predispozici psoriázy svědčí několik skutečností. První z nich je familiární výskyt onemocnění. Zatímco riziko vzniku psoriázy u osob bez pozitivní rodinné anamnézy je 1-2%, u jedinců s postižením jednoho z rodičů je riziko 10-20% a při postižení obou rodičů vzrůstá na 50%. U monozygotních dvojčat je konkordance 60-70% (19, 123, 242). Důležitým poznatkem z pohledu dědičnosti onemocnění se stala identifikace tzv. genů vnímavosti pro psoriázu (susceptibility genes) (65, 132). Tyto geny se spolupodílejí na fenotypu psoriázy a jsou rozmístěny v různých částech genomu. Za jeden z nejdůležitějších genů je považovaný PSORS 1 (psoriasis susceptibility 1), lokalizovaný na krátkém raménku 6. chromozomu (oblast 6p 21.3), který je prokazatelný až u 50% pacientů s psoriázou (12, 119, 262). Některé další předpokládané lokalizace genů vnímavých pro psoriázu uvádí tabulka (tab. 1).

**Tab. 1 Předpokládané lokalizace lokusů vnímavých pro psoriázu** – podle Christophers E, Mrowietz U (123)

<i>Označení lokusu</i>	<i>Lokalizace na chromozomech</i>
PSORS 1	6p21.3
PSORS 2	17q25
PSORS 3	4q
PSORS 4	1q21
PSORS 5	3q
PSORS 6	19p13-q13
PSORS 7	1p35-p34
Některé další	1q12-13 20p

O závažnosti průběhu psoriázy dále spolurozhoduje další skupina genů – tzv. severity genes. Tyto geny závažnosti choroby jsou obecnými regulátory zánětlivého procesu a imunitní odpovědi. Kromě psoriázy ovlivňují průběh řady dalších onemocnění s podobnou etiopatogenezou, jako je revmatoidní artritida, ankylozující spondylartritida, nespecifické střevní záněty a řada dalších (19, 65).

Genetickou predispozici psoriázy dokresluje vazba psoriázy I. typu s hlavním histokompatibilním komplexem (MHC – Main Histocompatibility Complex), zejména se systémem HLA (Human Leukocyte Antigen). Struktura HLA systému je vlastní každému jedinci a reguluje řadu imunitních funkcí. Komplex antigenního peptidu a molekul HLA I. třídy (HLA – A, B, C) je předkládán CD8 cytotoxickým T lymfocytům, zatímco komplexy antigenu s molekulami II. třídy (HLA – DP, DQ, DR) jsou předkládány CD4 pomocným T lymfocytům (127). Zvýšený výskyt určitých alel HLA u psoriázy je podrobněji popsán v úvodní podkapitole.

### **1.2.2. Spouštěcí faktory**

Vlivem mnoha různých spouštěcích faktorů dochází u geneticky predisponovaných jedinců k vzplanutí a klinické manifestaci onemocnění. Tyto spouštěcí faktory je možné rozdělit podle různých hledisek. Mezi exogenní faktory se řadí zejména vlivy fyzikální, jako jsou UV (ultrafialové) a ionizující záření, dále různé chirurgické zákroky, tetováž, popáleniny, vakcinace nebo poštipání hmyzem. Z chemických vlivů je možné jako příklad uvést některé lokální přípravky určené pro terapii psoriázy (anthralin, tazaroten), které mohou u senzitivních jedinců vyvolat značnou iritaci kůže (122). Mezi nejznámější endogenní provokační faktory patří streptokoková angína, nově také infekce HIV/AIDS. Přibližně 5% pacientů s HIV/AIDS trpí psoriázou (122, 123). Mezi potenciální spouštěcí faktory se řadí také některé léky. Jedná se zejména o beta-blokátory, ACE inhibitory, lithium nebo nesteroidní antiflogistika. Exacerbace psoriázy však může nastat i při užití různých typů biologických preparátů, například interferonů či interleukinů. Paradoxně se může relaps onemocnění objevit i po aplikaci inhibitorů TNF alfa (tumor necrosis factor), jinak určených právě pro terapii psoriázy (50, 110, 181, 275). Častý spouštěcí faktor je i psychický stres.

### 1.2.3. Imunitní faktory

Jak již bylo uvedeno, psoriáza je dnes řazena do skupiny imunitně podmíněných či autoimunitních onemocnění. Klinická manifestace choroby a vznik psoriatického projevu jsou výsledkem složité souhry faktorů vrozené a získané imunity, přičemž cesty ke vzniku psoriatické léze mohou být různé. Současné úspěchy v terapii psoriázy vyplývají především z hlubšího poznání imunopatogeneze a z relativně cíleného ovlivnění jednotlivých pochodů, které vedou k manifestaci choroby.

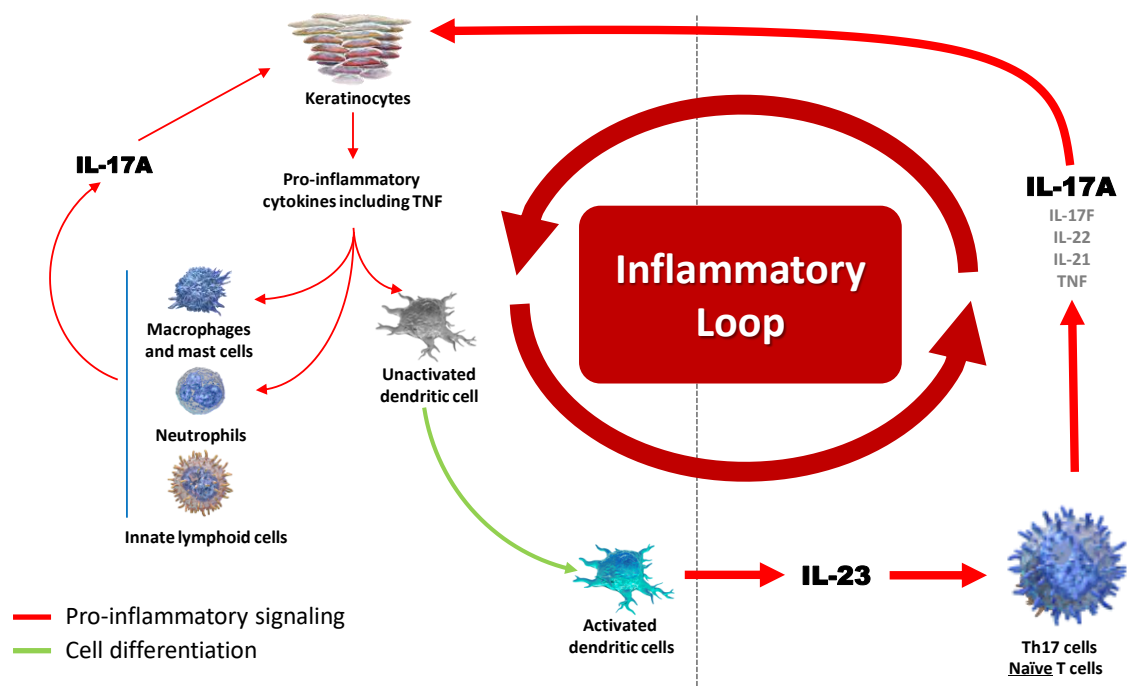
Podle dnešních znalostí je významná role při vzniku psoriázy přisuzována T lymfocytům (5, 43, 189, 242, 243, 279). Současná koncepce předpokládá vícestupňový proces, kdy v první fázi dochází k identifikaci zatím blíže nespecifikovaného antigenu dendritickými Langerhansovými buňkami (LB) v epidermis a jejich následnou migrací do spádových lymfatických uzlin. K procesu aktivace kožních dendritických buněk může docházet prostřednictvím abnormálního kožního mikrobiomu, který vede k uvolnění antimikrobiálních peptidů jako je katelicidin LL-37 a ten v roli „alarminu“ aktivuje kožní dendritické buňky (139). V další fázi nastává klíčový proces aktivace T lymfocytů. Zpracovaný antigen vázaný na molekuly MHC je prezentován receptorům naivních CD45 RA+ T lymfocytů. Kromě těchto aktivačních signálů probíhají mimo tyto receptory signály souběžné neboli kostimulační. Jedná se např. o vazbu glykoproteinu CD28 na povrchu lymfocytů na molekuly CD80 a CD86 na povrchu dendritických buněk, o interakci mezi LFA 1 (leukocyte function antigen -1) a adhezivními molekulami ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), mezi LFA-3 a CD2 a celou řadu dalších. Těmito vazbami je regulována transkripce různých cytokinů, účastnících se aktivace T lymfocytů. Jde například o IL-2 (interleukin 2), IFN gama (interferon gama) nebo TNF alfa (tumor necrosis factor alfa). Výše uvedené aktivační signály vedou ke klonální proliferaci T lymfocytů a jejich diferenciaci do buněčných subtypů. Patří mezi ně paměťové CD45 RO+ T lymfocyty, cytotoxické CD8+ T



lymfocyty, NK buňky (natural killer) a regulační lymfocyty (T reg), jejichž regulační schopnost je ale výrazně snížena (19, 139, 141, 143, 279). Mezi stěžejní skupiny T lymfocytů z pohledu imunopatogeneze psoriázy patří subpopulace pomocných T lymfocytů Th 1 a v nedávné době objevená subpopulace Th 17 (17, 21, 27, 28) (obr. 1).

Obr.1 Schéma znázorňující předpokládanou roli některých faktorů specifické a nespecifické imunity se zaměřením na roli IL17A při vzniku psoriatického zánětu. Podle Nestle F. a kolektiv

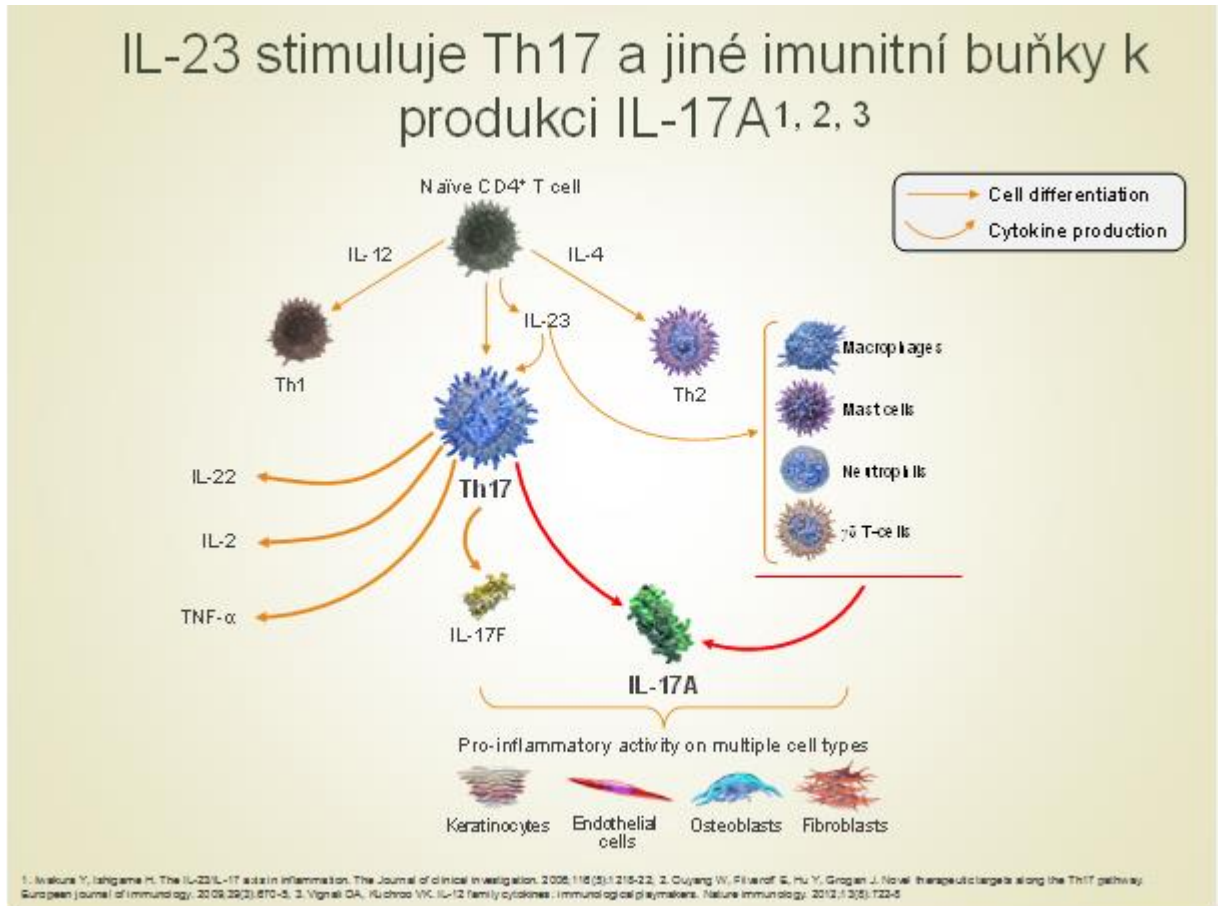
## Summary of Pro-inflammatory Feedback Loop Driven By IL-17A



IFN, interferon; IL, interleukin; Th, helper T cells; TNF, tumor necrosis factor.  
 Adapted from Nestle F et al. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509; Lowes M et al. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207-1211; Capon F et al. *J Invest Dermatol.* 2012;132:915-922; Korn T, et al. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517; Biedermann T et al. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:5-14; Onishi RM et al. *Immunol.* 2010;129:311-321; Lin AM, et al. *J Immunol.* 2011;187:490-500; Bruin G et al. Poster presented at: EADV Conference; Istanbul, Turkey; 2-6 October 2013. E-Poster #P1498..

Aktivované T lymfocyty vstupují do krevního řečiště a díky nově exprimovaným proteinům na buněčném povrchu je zajištěna jejich migrace z krevních cév do specifického místa v kůži. Jedním z těchto proteinů je CLA (cutaneous lymphocyte antigen), který je též označován jako „homingová molekula“. Na druhé straně bylo prokázáno, že T lymfocyty nepronikají do kůže jen z krevního oběhu, ale že některé v kůži pacientů trpících psoriázou přetrvávají a jsou schopny proliferace a diferenciací (tzv. rezidentní lymfocyty), čímž je vysvětlována lokální pohotovost k zánětu. Ve finální fázi tohoto procesu pak subpopulace T lymfocytů po styku s antigenem v korigu nebo epidermis a v interakci s dendritickými buňkami, makrofágy, neutrofily a mastocyty indukují zánět prostřednictvím tvorby řady prozánětlivých iniciačních a efektorových cytokinů. Mezi klíčové iniciační cytokiny patří IL-23. Je produkován dendritickými buňkami a keratinocyty a jeví se jako významný regulátor ostatních cytokinů i buněčných populací (28, 142, 158). Společně s IL-6 směřuje T lymfocyty k diferenciaci v subpopulaci Th 17, která produkuje další dva významné interleukiny, IL-17 a IL-22 (obr. 2). Tyto dva cytokiny jsou ve zvýšených koncentracích detekovatelné v psoriatických lézích a přímo ovlivňují hyperplazii epidermis (21, 28, 141).

Obr. 2 Předpokládaná regulační role IL23 podle Iwakura Y.



Zejména IL-17 představuje jeden z novějších cílových cytokinů, jehož inhibice vede k velmi dobrým terapeutickým výsledkům (103, 120, 157, 175). V současné době se zablokování osy IL23/IL17 považuje za jeden z klíčových mechanismů úspěšné terapie psoriatického zánětu, a proto se vývoj nových léčiv soustředí právě na tuto oblast (23, 28, 118, 178, 220) (obr. 1) IL-12 je další z řady iniciačních cytokinů, který sehraává důležitou úlohu v patogenetickém řetězci. Směřuje diferenciaci T lymfocytů k subtypu Th 1 a k imunitní reakci I. typu (142, 158). Mezi cytokiny produkované Th 1 lymfocyty patří IL-2 a především TNF alfa a IFN gama. TNF alfa je v patogenezi psoriázy jedním ze stěžejních

efektorových cytokinů, který je produkován i dendritickými buňkami a keratinocyty a v celé kaskádě tvorby psoriatického zánětu zastává jednu z klíčových rolí. Společně s IFN gama indukuje expresi adhezních molekul ICAM-1 na keratinocytech a zprostředkovává tak interakci mezi T lymfocyty a keratinocyty. TNF alfa dále indukuje expresi vaskulárního růstového faktoru VEGF (vascular endothelial growth factor) a potencuje expresi IL-8, významného chemokinu zajišťujícího migraci neutrofilů do epidermis. TNF alfa rovněž potencuje expresi IL-17 a aktivuje nukleární faktor kappa B (NF-kB), který je aktivátorem řady prozánětlivých genů (103, 139, 261).

Kromě výše popsané hypotézy předpokládající souhru faktorů přirozené, nespecifické imunity a imunity získané, specifické, se při vzniku psoriatického zánětu stále důležitější role přisuzuje i samotné imunitě nespecifické (21, 143, 238, 250). Buněčnou složku přirozené imunity tvoří keratinocyty, fagocyty (neutrofilní leukocyty, makrofágy), NK buňky a dendritické buňky (DC – dendritic cells). Humorální složka vrozené imunity je tvořena shora uvedenými cytokiny a chemokiny, systémem komplementu, antimikrobiálními peptidy (kathelicidiny, defenziny), toll-like receptory (TLRs) a proteiny tepelného šoku (HSP – heat shock protein) (35, 139).

Dendritické buňky se významně podílejí na vzniku i udržování zánětu. Během procesu aktivace se diferencují na několik subpopulací (3, 135). Jedná se o Langerhansovy buňky epidermis (iDC – immature dendritic cells, nezralé dendritické buňky), nezralé dermální DC, zánětlivé epidermální dendritické buňky (IDEC – inflammatory epidermal dendritic cells) přítomné v aktivních projevech psoriázy a především plazmocytoidní DC. Posledně jmenovaná subpopulace DC je schopna prostřednictvím tvorby IFN alfa indukovat lokální zánět nezávisle na faktorech specifické imunity, jejímiž nositeli jsou T-lymfocyty (19, 135, 143, 158, 238).

Za jeden z hlavních spouštěcích faktorů psoriázy jsou považovány mikrobiální infekce. Na molekulární úrovni se aktivace zánětlivé kaskády odehrává pravděpodobně dvojitým způsobem. První předpokládá aktivaci TLR (toll-like receptor) přítomných na DC a keratinocytech buď samotnými mikroby nebo HSP (heat shock protein) produkovaným keratinocyty. Prostřednictvím NF- $\kappa$ B (nukleární faktor kappa B) je pak spuštěna tvorba řady prozánětlivých cytokinů, aktivujících T – lymfocyty (158, 159). Další možný mechanismus spuštění zánětlivé kaskády se může odehrávat cestou superantigenů, zvláštní skupiny mikrobiálních stafylokokových a streptokokových antigenů (79). Patří mezi ně streptokokový superantigen, streptokokový mitogenní faktor a pyrogenní exotoxin a stafylokokové enterotoxiny. Mechanismus vazby superantigenů na TCR (T-cell receptor) je jiný než u běžných antigenů. Aktivační potenciál superantigenů je výrazně vyšší. Další fáze migrace T lymfocytů do kůže a produkce prozánětlivých cytokinů je již obdobná. Na rozdíl od běžných antigenů jsou superantigeny schopny aktivovat současně B lymfocyty a protilátkovou odpověď, která má charakter autoimunitní reakce, protože antigenní struktura některých proteinů streptokoků a keratinocytů je velmi blízká (19, 79).

Tyto dva molekulární mechanismy vysvětlují princip akutního výsevu psoriázy po infekčních podnětech, zatímco projevy chronické psoriázy jsou pravděpodobně udržovány výše popsaným mechanismem kooperace složek nespecifické a specifické imunity po spuštění procesu aktivace blíže neznámými antigeny.

V etiopatogenetickém řetězci psoriázy se mohou uplatňovat i faktory neuroimunologické. Na stimulaci angiogeneze a angiogenních faktorů se podílí i neuropeptidy (substance P, vazoaktivní intestinální peptid – VIP), jejichž hladiny jsou zvýšené jak v kůži postižené psoriázou, tak v synovialis kloubu u psoriatické artritidy (PsA) (72, 242). Uvolňování neuropeptidů z nervových zakončení v kůži je stimulováno mechanickými a psychickými podněty. Ty jsou podstatou dobře známého Köbnerova

izomorfního fenoménu, kdy dochází k manifestaci psoriázy v místech zmíněných podnětů (122). Důkazem o významné roli neurogenních vlivů v patogenetickém řetězci psoriázy a PsA je skutečnost, že při poškození motorického neuronu vedoucí k paréze postižené končetiny nedochází ke vzniku psoriázy resp. PsA (72, 242).

### **1.3. Formální patogeneze**

Změny keratinocytů, endotelií a infiltrace zánětlivými buňkami jsou považovány za základní patogenetické rysy onemocnění. Zvýšená mitotická aktivita keratinocytů v bazální vrstvě epidermis je pro psoriázu příznačná. Dělení buněk se opakuje každých 36 hodin a doba vycestování keratinocytů z bazální do rohové vrstvy se zkracuje z 28-30 dní na 3-4 dny. Výsledkem uvedeného procesu je hyperplazie epidermis projevující se akantózou, hyperkeratózou a parakeratózou. Aktivace endotelií, angioproliferace a konečně progredující infiltrace zánětlivými elementy, především T lymfocyty, neutrofilními leukocyty a antigen – prezentujícími buňkami, jsou dalšími významnými patogenetickými rysy choroby. Zatímco CD8 + T lymfocyty jsou lokalizovány převážně epidermálně, CD4+ T lymfocyty se soustřeďují v horních partiích dermis. Většinu CD4+ T lymfocytů představují CD4/CD45 RO+ paměťové efektorové T lymfocyty, které vycestovávají do epidermis po stimulaci neznámým antigenem (99, 141, 143, 242).

### **1.4. Klinický obraz**

Zatímco vzhled izolovaného psoriatického ložiska je až na některé výjimky celkem uniformní, celkový rozsah projevů, jejich konfigurace a lokalizace jsou velmi variabilní a mohou někdy způsobovat z pohledu diferenciální diagnostiky obtíže (99, 101). Základním

projevem onemocnění je lehce elevovaná, ohraničená papula červené barvy pokrytá poměrně snadno odlučitelnou stříbřitou šupinou. Je známo několik klinických fenoménů, které mohou pomoci v diagnostice onemocnění, i když nejsou specifické výlučně pro psoriázu. Jde o příznak „škrábání voskové svíčky (candle sign)“, pro který je typické snadné seškrábnutí šupin z povrchu eflorescence, připomínajících vosk ze svíčky. Dalším fenoménem je „znamení poslední kůžičky“, kdy se po odstranění poslední šupiny odhalí navlhlý, hladký a lesklý povrch. Odstraněním této vrstvy kůže dalším lehkým zatlačením nehtem se objeví bodovité kapilární krvácení (obr. 5), označované jako „Auspitzův fenomén“ (10). Pozitivita tohoto fenoménu koreluje s histologickým nálezem papilomatózy koria s dilatovanými kapilárami a suprapapilárního ztenčení epidermis. Minimální trauma pak stačí ke stržení epidermis a narušení stěny kapilár v papilách koria. S ohledem na riziko přenosu infekčních chorob se v dnešní době vyšetření neprovádí nehtem, ale ostrým předmětem. Posledním důležitým a velmi zajímavým klinickým znamením je „Köbnerův izomorfní fenomén“ (136). Tento fenomén popsaný Köbnerem v roce 1876 je charakterizován výsevem typických ložisek psoriázy za několik dní (1-4 týdny) po předchozím traumatu či podráždění normální kůže (obr. 3, 4). Tento fenomén je někdy pozorován i u jiných zánětlivých dermatóz, např. u lichen planus. V případě psoriázy bývá fenomén pozitivní nejčastěji u eruptivních a exsudativních, nestabilních forem psoriázy.

Nejčastější klinickou variantou onemocnění je **chronická ložisková psoriáza**. Tato forma se objevuje asi u 80% pacientů (101). Zahrnuje různé morfologické varianty charakterizované rozdílnou konfigurací a lokalizací kožních projevů. Základní morfologickou variantou je **psoriasis vulgaris loco typico**. Predilekční lokalizací projevů jsou u této formy především extenzorové partie končetin, sakrální krajina, kštice a nehty. Ložiska na kůži vytváří různá seskupení – numulární (penízkovité), anulární (prstencovité), serpiginózní

(vlnkovité) nebo geografické (mapovité). Rozsah onemocnění je variabilní od forem mírných s několika izolovanými projevy až po formy rozsáhlé, generalizované (obr. 6-9).

Postižení kštice (*psoriasis capilliti*) je velmi časté a bývá přítomné u více než 80% pacientů s různými formami psoriázy (254). Projevy jsou typicky lokalizovány v oblasti vlasové hranice, ale u těžkých forem mohou zasahovat celou kštici ve formě zarudlých, infiltrovaných ložisek pokrytých silným nánosem šupin (obr. 13 - 15). V těchto případech se může objevit výpadek vlasů, který je reverzibilní, pouze vzácně v nejtěžších případech může mít i charakter jizvící alopecie. U pacientů s izolovaným postižením kštice je někdy velmi problematické až nemožné odlišit seborrhoickou dermatitidu, kdy ani histopatologické vyšetření nemusí přinést jednoznačné odlišení obou jednotek. Tyto stavy, kdy se překrývají příznaky obou onemocnění, jsou některými autory označovány jako „seborrhiasis“ (242, 254).

Postižení nehtů (*psoriasis unguium*) je přítomno u více než poloviny pacientů s psoriázou (128). Může být jediným příznakem choroby, častěji však provází závažnější kožní postižení. Změny na nehtech často předcházejí kloubnímu postižení, a proto jsou považovány za časný signál psoriatické artritidy (129, 223, 242). Nehtová psoriáza se vyskytuje ve třech formách. Tzv. „dolíčkování“ nehtů je projevem postižení matrix v podobě bodovitých jamek na nehtových ploténkách (obr. 16). „Olejové skvrny“ jsou žluto-hnědavé skvrny, které prosvítají pod nehtem při postižení nehtového lůžka. Onychodystrofie vzniká při rozsáhlejším postižení matrix a případně nehtových valů (obr. 17). Celý nehet je žlutavě zbarvený, drolí se a stav může vyústit až v onycholýzu. Odlišení onychomykózy je někdy problematické, navíc kombinace psoriázy nehtů a onychomykózy je zejména v oblasti nehtů nohou poměrně častá.

Mezi zvláštní formy chronické ložiskové psoriázy patří psoriáza palmoplantární – *psoriasis palmoplantaris*. V klinickém obraze nacházíme v oblasti dlaní a chodidel



ohraničená erytematoskvamózní ložiska, někdy i s bolestivými ragádami (obr. 10, 11). Postižení dlaní a chodidel se často vyskytuje současně s dalšími projevy chronické ložiskové psoriázy jinde na těle, ale může být i jediným příznakem onemocnění (101). V těchto případech je nutné odlišit jiné choroby vyskytující se v palmoplantární lokalizaci, zejména ekzém a tineu. Palmoplantární psoriáza se řadí k formám značně rezistentním k terapii a způsobuje pacientům potíže z hlediska pracovního zařazení i z hlediska společenského (125).

Další variantou chronické ložiskové psoriázy je forma inverzní – *psoriasis inversa*. Nemoc se objevuje pro psoriázu v netypických, intertriginózních lokalizacích a je obvykle provázena poměrně intenzivním svěděním (obr. 35). Inverzní projevy mohou být asociovány s typickými příznaky psoriázy, ale asi v 5% případů mohou být jediným symptomem onemocnění (101, 123). V takovém případě může být psoriáza mylně léčena jako mykotická nebo mikrobiální infekce.

*Psoriasis vulgaris cum pustulatione* je zpravidla projevem vzplanutí ložiskové psoriázy, kdy se v místě oživených ložisek tvoří drobné pustuly. Tento stav může nastat při použití dráždivé lokální terapie, při předávkování fototerapie nebo po vysazení systémové léčby v minulosti nejčastěji kortikosteroidů (19).

Erythrodermická psoriáza – *psoriasis erythrodermica* – postihuje přibližně 2-3% nemocných (101). Řadí se mezi nejzávažnější varianty nemoci. Vzniká obvykle progresí a generalizací jiných forem ložiskové psoriázy, i když vzácně může být i prvním projevem onemocnění. Intenzivní souvislý erytém s infiltrací a masivní deskvamací je přítomen na více než 90% kožního povrchu (obr. 12). Stav je často provázen lymfadenopatií, subfebriliemi, leukocytózou a zvýšenou sedimentací. Dlouhotrvající erythrodermie může být komplikována bakteriální superinfekcí, hypalbuminemií a minerálovou dysbalancí (230).

Akutně exantematickou variantou psoriázy se specifickou klinickou morfológií je *psoriasis guttata*. Projevuje se obvykle náhlým výsevem zánětlivých šupicích se papulí, tzv. „kapkovitých ložisek“, diseminovaně po celém těle (obr. 18, 19). Často je prvním projevem onemocnění u dětí a mladých dospělých (122). V etiopatogenezi se nejčastěji uplatňují bakteriální superantigeny, zejména streptokokové (79, 139, 158). Psoriasis guttata se vyznačuje dobrou hojivou tendencí, k úplné regresi dochází v průběhu několika týdnů až měsíců. Pozdější přechod do obrazu psoriasis vulgaris loco typico je poměrně častý.

Pozánětlivé hyperpigmentace nebo naopak depigmentace, označované jako leukodermata, jsou reziduálním, většinou přechodným projevem zhojených psoriatických ložisek.

Slizniční postižení je u psoriázy vzácné. Může se manifestovat pod obrazem cheilitidy (123). U těžkých pustulózních forem jsou popisovány pustulózní projevy i v oblasti sliznice dutiny ústní. Ložiska na genitálu jsou častější u dětí. Bývají přítomna na glans penis, prepuciu nebo skrotu, u žen v oblasti labií. Raritně mohou být změny na genitálu jediným příznakem onemocnění (101, 123).

***Pustulózní formy psoriázy*** se řadí mezi vzácnější varianty onemocnění a představují přibližně 3% případů. Jedná se většinou o závažné stavy, zvláště v případech generalizovaných forem. Pro klinický obraz je typická tvorba živě červených, silně zánětlivých ložisek s různě intenzivními výsevy sterilních pustul. Rozlišují se formy lokalizované a generalizované (101). ***Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch)*** (GPP) je velmi závažným onemocněním, postihujícím téměř rovnoměrně muže i ženy (272). V nedávné době se na základě nových poznatků začaly vyčleňovat dvě podjednotky GPP, a to forma bez asociace s ložiskovou psoriázou (LP) a forma s LP asociovaná (39). Důvodem jsou mírné odlišnosti v klinickém obraze a zejména zjištěné rozdíly v patogenezi. Většina sporadických forem GPP bez asociace

s LP stejně jako vzácné familiární formy GPP je způsobena deficitem antagonisty pro receptor interleukinu 36 (důsledek mutace genu IL36RN). Tyto formy také současně vykazují většinou slabší vazbu na HLA antigeny typické pro psoriázu. U většiny případů GPP asociovaných s LP mutace IL36RN detekována nebyla (39, 237). Kromě spouštěcích faktorů dobře známých u ložiskové psoriázy se popisuje vzplanutí některých forem GPP také u hypoparathyreózy, v graviditě, po lokální iritaci nebo po náhlém ukončení systémové léčby kortikosteroidy (123, 243). Klinický obraz je zpravidla dosti bouřlivý. Febrilie a celková zchvácenost v úvodu jsou následovány výsevy živě červených postupně splývajících makul. Na zánětlivé spodině dochází k různě intenzivní tvorbě pustul (obr. 23). Projevy se postupně šíří po celém těle a někdy i na sliznice dutiny ústní (203). Nové pustulózní výsevy jsou provázeny subfebriliemi. Při dlouhodoběji přetrvávajícím neléčeném či terapeuticky nezvládnutém stavu se může rozvinout elektrolytová a proteinová dysbalance. Pacienti mají zvýšený sklon k rozvoji bakteriálních infekcí. Laboratorně je signifikantní elevace zánětlivých markerů (sedimentace, CRP, leukocytóza), hypokalcémie a hypoalbuminémie. V diferenciální diagnóze je nutné odlišit GPP od akutní generalizované exantematické pustulózy (AGEP), jejíž etiologie je poléková a na rozdíl od psoriázy von Zumbusch poměrně rychle regreduje bez recidiv (123). V individuálních případech může přicházet v úvahu odlišení Sweetova syndromu nebo subkorneální pustulózy Sneddon-Wilkinson.

*Impetigo herpetiformis* je klinická jednotka, která je považována za velmi vzácný subtyp generalizované pustulózní psoriázy, objevující se obvykle v druhé polovině těhotenství (73, 90). Klinické, histologické ani laboratorní příznaky se od základní varianty neliší. Celkově závažný stav postižených pacientek někdy může být důvodem k předčasnému ukončení gravidity. Na rozdíl od jiných forem psoriázy se v terapii stále uplatňují systémově podávané kortikosteroidy, a to z důvodu toxicity ostatních preparátů. Lékem druhé volby je cyklosporin (123, 156).

*Psoriasis pustulosa palmoplantaris (Barber)* představuje chronickou zánětlivou, terapeuticky značně rezistentní dermatózu, postihující o něco častěji ženy než muže v poměru 2:1. Pozorována je asociace s kouřením, které patří k důležitým provokačním faktorům. Jedná se o poměrně kontroverzní jednotku, jejíž vztah k psoriáze je dnes zpochybňován, a to i přesto, že asi ve 20 % případů je asociována s klasickými příznaky psoriasis vulgaris. V novějších textech je palmoplantární pustulózní psoriáza vyčleňována jako samostatné onemocnění (8, 123, 229, 231). Důvodem je odlišný genetický profil s absencí vazby na lokusy HLA typické pro psoriázu a zároveň i rozdílná odezva na terapii, signalizující pravděpodobně odlišné etiopatogenetické pochody vedoucí ke klinické manifestaci choroby (8, 229). Příkladem je špatná terapeutická odezva palmoplantární pustulózy na léčbu inhibitory TNF alfa nebo vznik paradoxních kožních reakcí popisovaných u některých pacientů s autoimunitním onemocněním (revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriáza a psoriatická artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida) v průběhu terapie těmito preparáty. Tyto paradoxní reakce mají velmi často charakter palmoplantární pustulózy, i když popisovány jsou i kožní projevy charakteru chronické ložiskové psoriázy nebo psoriaziformních exantémů. Podstata této vzácné komplikace není zatím přesně objasněna. Pravděpodobná je hypotéza, že náhlá a intenzivní blokáda TNF alfa vede k zesílení aktivity INF alfa s následnou indukcí psoriázy (50, 255, 257, 275).

Klinický obraz Barberovy pustulózy je charakterizován chronickým průběhem s atakami výsevů pustul na nezápětivé spodině vždy pouze v oblasti dlaní a chodidel (13). Opakované výsevy pustul časem vedou ke vzniku chronického erytému s deskvamací a ragádami (obr. 20, 21). Kožní projevy jsou velmi podobné jako u Reiterovy choroby. Někdy je popisována asociace s kloubními příznaky, které se projevují artritidou sternoklavikulárního nebo manubriosternálního skloubení. Jedná se o zvláštní formu psoriatické artritidy – pustulózní arthroosteitidu (Sonozaki) (234). Diferenciální diagnóza

zahrnuje kromě zmíněné Reiterovy choroby zejména dyshidrotický ekzém a dyshidrotickou formu tinea.

*Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)* je považována za variantu pustulózní psoriázy omezenou na oblast distálních falangů, často sdruženou s destrukcí přilehlých kostních struktur (108). Onemocnění se projevuje zpravidla postižením pouze jednoho článku (obr. 22), v kontrastu s mnohočetným postižením u generalizované pustulózní psoriázy, do které však může akropustulóza transformovat (229).

*Psoriatická artritida (PsA)* je chronické zánětlivé kloubní onemocnění řadící se do skupiny spondylartritid spolu s ankylozující spondylitidou (morbus Bechtěrev), enteropatickou a reaktivní artritidou (111, 176, 270, 278). Základním definujícím znakem onemocnění je současná přítomnost artritidy a psoriázy, přičemž artritida je někdy jediným orgánovým či interním symptomem psoriázy (211). První zmínky o PsA jsou zaznamenány v publikacích Aliberta a Bazina z 19. století, ale podrobnější charakteristika onemocnění byla podána až v 50. letech minulého století Wrightem. Jako samostatná nosologická jednotka byla PsA vyčleněna Americkou revmatologickou asociací v roce 1964 (242). O tom, že psoriáza a psoriatická artritida představují manifestaci téhož onemocnění v různém cílovém orgánu, svědčí shoda řady etiopatogenetických rysů. Podobné genetické pozadí psoriázy a PsA prokazují studie HLA antigenů (65, 209, 212, 270). Tyto studie dokumentují těsnou vazbu na některé identické lokusy HLA (HLA Cw6, B13, B17). Asociace s HLA B27 je zvláště charakteristická pro axiální formu PsA a vyskytuje se přibližně u 20% nemocných (92). Mimo oblast HLA byla u PsA popsána častější asociace např. s genem PSORS 2 (209, 270).

I v oblasti imunopatogeneze najdeme u psoriázy a PsA řadu identických rysů (1, 155, 163, 269, 270). U psoriázy i u PsA hrají jednu z klíčových rolí T lymfocyty. Cytokiny

exprimované aktivovanými T lymfocyty, zejména CD 8+ lymfocyty, indukují v kůži proliferaci keratinocytů a v kloubech aktivaci synoviálních fibroblastů (7, 53, 74, 155). Aktivované fibroblasty produkují řadu dalších prozánětlivých cytokinů. Stejně jako v patogenezi kožních změn klíčovou roli sehrává osa IL23/IL17 a také TNF alfa (1, 67, 269). V synoviální tekutině byly detekovány i matrixové metaloproteinázy (MMP) nebo IL-10. Tyto cytokiny vedou k další proliferaci buněk synoviální membrány a výsledkem je jizvící se granulační tkáň – tzv. pannus (7, 190, 269). Endoteliální buňky a aktivované makrofágy pak produkují další cytokiny, zejména IL-15 a IL-18, které následně stimulují angiogenezi, aktivaci T lymfocytů a neutrofilních leukocytů (73, 199, 269). Neuroimunologické faktory jsou u PsA podstatou tzv. „hluboké varianty“ Köbnerova fenoménu (72, 205, 242). Role humorální imunity není v patogenezi PsA zřejmě podstatná, existují však zřetelné signály svědčící i pro její aktivaci. U pacientů s PsA lze detekovat zvýšené sérové hladiny IgA a IgG, u některých i autoprotilátky proti nukleárnímu antigenu (ANA), proti epidermálnímu keratinu nebo HSP (36, 269, 270).

Finální fází v patogenetickém řetězci PsA je abnormální remodelace kosti. Ta má buď charakter destrukce kosti, nebo novotvorby kosti. Rentgenologicky je při destrukci kosti patrná přítomnost erozí, osteolýza nebo deformity typu „pencil in cup“. Novotvorba kosti u PsA se na rentgenovém snímku projevuje ve formě syndesmofytů či parasyndesmofytů na axiálním skeletu, periostóza v různých lokalizacích nebo méně častých paraspinálních osifikací (167, 215). Na kostní destrukci se podílí přímý účinek MMP a aktivované osteoklasty. Osteoklasty vznikají z monocytů (CD14+) kostní dřeň pod vlivem TNF alfa (155, 199, 261, 269). Monocyty migrující do kloubů jsou prekurzory cirkulujících osteoklastů vybavených receptorem RANK (receptor activator of nuclear factor k beta). Jejich interakce se systémem RANK navozuje diferenciaci cirkulujících prekurzorových osteoklastů v osteoklasty a následnou resorpci kosti (155, 217, 247). Jednou z příčin novotvorby kosti u PsA je

pravděpodobně působení některých růstových faktorů (VEGF, TGF beta) a některé součásti rodiny kostního morfogenního proteinu (BMP – bone morphogenic protein) (7, 73, 269).

Klinický obraz PsA je variabilní. U většiny pacientů jsou přítomny typické kožní projevy psoriázy, jejichž závažnost nekoreluje se závažností kloubního postižení (92, 122, 154). Asi u 20% nemocných se kožní změny neobjevují (283). Na základě klinických, laboratorních a rentgenologických parametrů bylo vyčleněno v roce 1973 Wrightem a Mollem pět základních subtypů PsA (176). **Asymetrická psoriatická oligoartritida** je nejčastější variantou PsA a představuje přibližně 70% případů, i když někteří autoři uvádí frekvenci výskytu výrazně nižší (77, 92, 111). Typické je postižení jednoho (monoartritida), častěji ale několika distálních interfalangeálních a proximálních interfalangeálních kloubů dolních a horních končetin a dále metakarpofalangeálních a metatarzofalangeálních kloubů. Synovitida a otok kloubů je prvním symptomem, později vzniká daktylitida (154, 221). Rentgenologickým korelátem postižení terminální falangy je příznak „pencil in a cup“. Postižení velkých kloubů, zejména kolenních a talokrurálních, je u této varianty možné, stejně jako vznik axiálního postižení v podobě sakroileitidy u HLA B27 pozitivních nemocných (165, 208). **Distální interfalangeální psoriatická artritida** postihuje zejména ženy a lze ji označit jako maximální variantu mnohem častější asymetrické formy. Přibližně 5-10% pacientů spadá do této kategorie (92, 111, 176). Pro klinický obraz je charakteristický bolestivý otok většiny prstů rukou a nohou. **Symetrická polyartikulární psoriatická artritida (RA like)** tvoří asi 15% případů PsA s dominujícím zastoupením žen. Nověji se objevují údaje o mnohem vyšší incidenci a většina odborníků považuje tuto variantu za nejčastější formu PsA (92, 111, 154, 242). Rozdíly v poměrném zastoupení jednotlivých subtypů PsA uváděné různými autory jsou nejspíše důsledkem častého přechodu oligoartikulární formy do polyartikulární. Symetrická polyartikulární PsA se ze všech subtypů PsA nejvíce podobá revmatoidní artritidě. Postihuje zejména drobné klouby rukou i nohou. Poměrně často se

objevuje i v oblasti loktů, kolen, zápěstí a hlez. Revmatoidní faktor je negativní a revmatoidní uzly nebývají přítomny. **Mutilující PsA** se objevuje v necelých 5% případů. Vyčlenění mutilující PsA jako samostatné varianty PsA je diskutabilní a většinou autorů je zpochybňováno (92, 242). Nejčastěji se lze setkat s názorem, že mutilující PsA je vyústěním polyartikulárního postižení s těžkým erozivním průběhem. Charakteristickým klinickým rysem jsou deformity a uvolnění končetinových kloubů, označované jako tzv. teleskopické prsty (digiti telescopici) (obr. 24, 25). **Axiální forma – psoriatická spondylartritida** je vzácnější forma PsA vyskytující se asi v 5% případů. Pravděpodobně je však výskyt této varianty mnohem vyšší, podle některých pramenů se může jednat až o 70% všech případů (92, 111, 154, 242). Postihuje většinou muže a projevuje se postižením sakroiliakálních kloubů (sakroileitidou) nebo postižením obratlových těl ve formě spondylitidy. Klinický obraz velmi připomíná ankylozující spondylitidu, ale symptomy jsou mnohem mírnější, často neurčité (165, 208). Bolesti zad i omezení hybnosti jsou mnohem nižší. U řady pacientů klinické potíže zcela chybí a diagnóza je postavena na základě rentgenového obrazu. Právě tato skutečnost způsobuje značné diskrepance v uváděné frekvenci výskytu. U malého procenta HLA B27 pozitivních pacientů (3-5%) je klinický a rentgenový obraz v podstatě neodlišitelný od ankylozující spondylitidy (242).

Uvedenou klasifikaci ale i řadu alternativních klasifikací PsA je třeba považovat spíše za orientační z důvodů nejednoznačně definovaných zařazovacích kritérií. Tato klasifikační schémata totiž nezohledňují přirozený vývoj choroby, např. častý přechod formy oligoartikulární do polyartikulární, ani vliv terapeutických zásahů.

Kromě popsaných standardních subtypů existují některé další méně obvyklé varianty PsA, u nichž se často kombinují symptomy několika jednotek. Příkladem je SAPHO syndrom (synovitida, acne conglobata, palmoplantární pustulóza, hyperostóza, osteitida), u kterého jsou pacienti postiženi artritidou sternoklavikulárního skloubení a těžkou formou akné nebo



palmoplantární pustulózou. Další neobvyklou variantou PsA je pustulózní arthroosteitida, charakterizovaná projevy palmoplantární pustulózní psoriázy a artritidou zejména v oblasti sternoklavikulárního a sternokostálního skloubení (234). V průběhu PsA se objevují i extraartikulární příznaky. Mezi nejčastější patří únava a depresivní ladění. Časté jsou tendosynovitidy provázené otoky zejména v oblasti dolních končetin. Až 30% pacientů je postiženo očními záněty. Nejčastější je konjunktivitida, asi v 7% případů se jedná o iritidu, a to zejména u pacientů s axiální formou PsA (92,123, 208). V pozdějším průběhu onemocnění se může vyvinout aortální insuficience, popisovaná asi u 4% nemocných (242).

Diagnostika PsA náleží do rukou revmatologa. Při stanovení diagnózy PsA se vychází z různých diagnostických a klasifikačních kritérií, která obecně shrnují základní klinické, rentgenové a serologické znaky onemocnění (2, 84, 154, 167, 211). Významnost jednotlivých symptomů je v některých schématech ohodnocena bodovou škálou a při dosažení určité minimální bodové hranice je diagnóza PsA považována za stanovenou. Mezi základní, velmi často užívaná, kritéria dle Molla a Wrighta, patří přítomnost periferní artritidy nebo sakroileitidy či spondylitidy, psoriázy a negativity revmatoidního faktoru (RF) (84, 176, 278). Pozitivita RF v nízkých titrech není striktním vylučujícím kritériem PsA, podmínkou je ale absence revmatických uzlů a naopak přítomnost některých klinických a rentgenologických rysů PsA (77, 92, 154, 242). K upřesnění diagnózy PsA se někdy využívají další zobrazovací metody, jako je počítačová tomografie, scintigrafie nebo magnetická rezonance (131, 167, 215, 244). V diferenciální diagnostice je nutné odlišit především revmatoidní artritidu, což u případů s absencí kožních změn nemusí být snadné. Dále je nutné vyloučit ostatní séronegativní artritidy (morbus Reiter, postinfekční artritidy, artritidu u Crohnovy nemoci) a u axiální formy PsA ankylozující spondylitidu.

Terapii PsA vede obvykle revmatolog, zvláště v případech s dominujícím kloubním postižením a absencí nebo minimem kožních změn. V případech těžších forem psoriázy se

současným mírnějším průběhem PsA je péče o pacienty mezioborová za spolupráce dermatologa a revmatologa. Strategie systémové terapie psoriázy a terapie PsA je totiž v základních aspektech prakticky identická, což není vzhledem k etiopatogenezi obou zánětlivých onemocnění překvapivé (48, 97, 154, 211).

### **1.5. Histopatologický obraz**

Histopatologické vyšetření patří k základním pomocným vyšetřením v dermatologii, zejména u klinicky ne zcela jasných projevů. Tato skutečnost se vztahuje i na diagnostiku psoriázy, i když ve většině případů je klinický obraz typický a další vyšetření k verifikaci diagnózy nejsou nutná. U klinicky sporných případů může kožní biopsie diagnózu psoriázy významně podpořit, i když ani histologické vyšetření nemusí psoriázu vždy jednoznačně odlišit od jiných zánětlivých dermatóz.

Ne zcela specifický histologický nález lze pozorovat u iniciálních psoriatických lézí, například u akutního výsevu psoriázy. V mikroskopickém obraze je perivaskulární lymfocytární infiltrát a mírná dilatace kapilár v horním koriu, příležitostně i extravazáty erytrocytů. U pokročilejších projevů je přítomna i mírná hyperplazie epidermis s okrsky parakeratózy. Plně vyvinuté projevy jsou histologicky vcelku charakteristické – akantóza epidermis s pravidelně protaženými epidermálními čepy, korelativní papilomatóza koria se suprapapilárním ztenčením epidermis (obr. 48), ztenčení až vymizení stratum granulosum, hyperkeratóza a parakeratóza (19,123). Za znak specifický pro psoriázu je považována přítomnost Munroových mikroabscesů tvořených subkorneálními shluky polymorfonukleárů (obr. 46, 47) (182). U pustulózních forem psoriázy nacházíme typické Kogojovy spongiformní pustuly, které jsou tvořeny okrsky spongiotické epidermis vyplněné infiltrátem z neutrofilních leukocytů (obr. 49, 50) (137). Výtěžnost histologického vyšetření tedy do

značné míry závisí na fázi onemocnění, místě a správném odběru biopsie. Odlišení některých jiných zánětlivých dermatóz může být značně problematické, a to zvláště v případech, kdy je vyjádřena pouze část popsanych znaků. Značně podobný, často až neodlišitelný mikroskopický obraz bývá přítomen zejména u chronického hyperkeratotického ekzému, seborrhoické dermatitidy nebo pityriasis rubra pilaris (19, 123).

### **1.6. Diagnostika, diferenciální diagnostika**

Jak již bylo zmíněno, klinický obraz rozvinuté psoriázy je natolik typický, že diagnóza je ve většině případů stanovena aspekci. V ne zcela jasných případech, obvykle u zvláštních klinických forem, je základním pomocným vyšetřením kožní biopsie. Laboratorní vyšetření nemá sice diagnostický význam, ale přináší komplexní informaci o stavu nemocného. Provedení podrobnějšího biochemického vyšetření a krevního obrazu je vhodné i s ohledem na potenciální alternativu zavedení systémové terapie. Z dalších vyšetření je vhodné zaměřit pozornost na vyloučení infekčních fokusů (výtěr z krku, ASLO, případně serologická vyšetření), a dále na vyšetření zánětlivých markerů monitorujících humorální aktivitu choroby, zejména u artropatické psoriázy. Vyšetření humorální imunity se zaměřením na autoprotilátky a vyšetření přímou imunofluorescencí má význam při klinickém podezření na subakutní lupus erythematoses. V některých případech (např. u inverzní formy) je na místě doplnit vyšetření bakteriologické a mykologické. Artropatická psoriáza vyžaduje podrobnější revmatologické vyšetření se zaměřením na zánětlivé markery (CRP, sedimentace erytrocytů), na vyšetření revmatoidního faktoru, HLA B27 (případně HLA B13, B17), nezbytné je rentgenové vyšetření kloubů event. další zobrazovací vyšetření (scintigrafie, počítačová tomografie, magnetická rezonance).

Širší diferenciální diagnostika zahrnuje poměrně obsáhlé spektrum dermatóz (99, 101). U gutátní psoriázy je nutné odlišit především pityriasis rosea, PLEVA (pityriasis lichenoides et varioliformis acuta), případně sekundární stadium syfilis nebo pityriasis rubra pilaris v počáteční fázi. Inverzní psoriázu je třeba odlišit od intertriga, kandidózy, morbus Hailey-Hailey. Chronická ložisková psoriáza v oblasti trupu může někdy připomínat numulární ekzém, mycosis fungoides, parapsoriázu malých plátů nebo tineu. Odlišení palmoplantární psoriázy od hyperkeratotického ekzému může být velmi obtížné, nutné je vyloučit také tineu. Diferenciální diagnostika psoriázy nehtů zahrnuje hlavně onychomykózu, psoriáza kštice zase seborrhoickou dermatitidu. U erythrodermické psoriázy je nutné vyloučit mycosis fungoides, Sézaryho syndrom, polékové reakce, ekzémy, pemfigus seborrhoicus nebo pemfigus foliaceus.

### **1.7. Systémová terapie**

Přestože základem terapie psoriázy zůstávají i v dnešní době zevní léčebné postupy, stále častěji se dostává do popředí dříve poněkud opomíjená systémová terapie, ke které se přistupuje při současné mnohem dokonalejší znalosti etiopatogeneze onemocnění zejména u těžkých forem psoriázy a nedostatečném efektu zevní terapie. Rozhodnutí o zahájení systémové léčby ovlivňuje řada ukazatelů. Jedním ze stěžejních faktorů je závažnost psoriázy. Protože stanovit závažnost psoriázy je značně problematické a obtížně měřitelné, pro nejčastější variantu nemoci – chronickou ložiskovou psoriázu – byl vyvinut systém klasifikačních indexů zohledňujících jak objektivní klinický nález, tak i subjektivní vnímání choroby nemocným. Mezi nejvýznamnější indexy patří PASI skóre (Psoriasis Area Severity Index), index BSA (Body Surface Area) a DLQI (Dermatology Life Quality Index) (70, 76, 174). Výpočet PASI skóre vychází z bodového hodnocení závažnosti postižení (erytém,

infiltrace, deskvamace) a z bodování rozsahu postižení dané oblasti (tab. 3). Hranicí mezi psoriázou mírnou a středně těžkou (těžkou), která již obecně signalizuje indikaci k systémové léčbě, je PASI skóre větší nebo rovno 10. Hodnocení závažnosti choroby pomocí stanovení PASI skóre je pro rutinní praxi poměrně složité a časově náročné a vyžaduje od lékaře cvik a erudici. V současné době je však stanovení PASI skóre klíčovým ukazatelem závažnosti onemocnění i jeho odezvy na zavedenou terapii zejména v případě použití léčby biologické, kde je posouzení dynamiky PASI skóre striktně vyžadováno ze strany plátců péče. Určité zjednodušení a časovou úlevu přinášejí do praxe kalkulátory PASI skóre, které výpočet zjednodušují. Pro orientační úsudek o závažnosti onemocnění zejména v terénní praxi a následném rozhodnutí o dalším terapeutickém postupu a případném nasměrování pacienta do specializovaného centra je mnohem jednodušší a časově méně náročné využití indexu BSA, který je procentuálním vyjádřením celkového rozsahu postižení bez hodnocení intenzity zánětu. Hranice 10% je mezníkem mezi formou mírnou a středně těžkou (těžkou). Tyto dva objektivní ukazatele v podobě indexů PASI a BSA však nejsou jediným kritériem určujícím indikaci k systémové terapii (75, 80). Velmi důležitým ukazatelem je rovněž subjektivní vnímání choroby pacientem a omezení pracovního a společenského uplatnění způsobeného nemocí. V konečném důsledku tak mohou i méně rozsáhlé formy psoriázy nedosahující PASI 10 s projevy lokalizovanými v choulostivých partiích pacienta hendikepovat stejným způsobem nebo i více jako formy plošně rozsáhlejší (69). Příkladem je psoriáza palmoplantární nebo psoriáza kštice a obličeje (125). Proto při volbě léčebné strategie je třeba zohlednit také index DLQI, posuzující subjektivní vnímání nemoci pacientem (15, 76). Jednoznačnou indikací k systémové terapii je psoriáza rychle progredující do erythrodermie, erythrodermická psoriáza a generalizovaná pustulózní psoriáza (75, 230). Pokud je na základě uvedených kritérií, průběhu onemocnění s nedostatečnou odpovědí na zevní terapii nebo

časnými relapsy po jejím ukončení a na základě zhodnocení celkového stavu pacienta rozhodnuto o zavedení systémové terapie, existuje několik alternativ.

### **1.7.1. Konvenční systémová léčba**

V České republice se mezi konvenční systémové léčebné postupy užívané v současné době řadí fototerapie, terapie methotrexátem, cyklosporinem a acitretinem. Přestože je fototerapie řazena k systémové terapii, z hlediska aplikace jde o fyzikální léčebnou metodu. Protože se předložená práce zabývá srovnáním účinnosti a bezpečnosti vnitřně podávaných přípravků, obecná charakteristika bude zaměřena pouze na perorálně či parenterálně aplikované preparáty.

#### ***Methotrexát (MTX)***

Methotrexát je analog kyseliny listové. Jedná se o antimetabolit, jehož mechanismus účinku spočívá v kompetitivní inhibici dihydrofolát reduktázy a dalších folátdependentních enzymů, které převádí kyselinu listovou v účinný faktor syntézy DNA. Inhibice syntézy nukleových kyselin v aktivovaných T lymfocytech a keratinocytech je považována za hlavní princip antiproliferativního a imunomodulačního účinku a potažmo léčebného efektu u psoriázy (232, 236). Někteří autoři zabývající se podstatou účinku MTX u pacientů s psoriázou předpokládají, že MTX přímo obnovuje imunosupresivní funkci subpopulace regulačních T lymfocytů (Treg) (280). MTX se využívá v terapii četných maligních onemocnění a dále v léčbě autoimunitních chorob (46). V terapii psoriázy je užíván od roku 1958 (201). Po perorálním podání MTX dosahuje maximální plazmatické koncentrace za 1-2 hodiny, při parenterální aplikaci za 30-60 minut. Váže se asi z poloviny na bílkoviny plazmy,

při perorálním podání má vysokou biologickou dostupnost 80-100%. Eliminován je cestou renální exkrece, pouze minimální množství je metabolizováno. V terapii psoriázy je obvykle podáván v režimu 1x týdně, při vyšších dávkách je možné rozdělit celkovou dávku na 3 dílčí dávky podané v 12-ti hodinových intervalech (41, 107, 232). Zahajovací dávka je 5-10mg 1x týdně. Udržovací dávka by měla být dostatečná k udržení léčebného efektu a pohybuje se v rozmezí 5-30mg 1x týdně (tab. 2). Nástup terapeutického účinku je spíše pozvolný, začíná se projevovat po 4-5 týdnech léčby (107, 113). Maximum léčebného účinku je dosaženo po 12-16 týdnech od zahájení terapie (41, 201, 210). Mezi zásadní kontraindikace patří především závažná onemocnění jater a ledvin (renální insuficience s clearance kreatininu pod 20 ml/min), abusus alkoholu, poruchy krvetvorby (výrazná anémie, leukopenie, trombocytopenie), aktivní vředová choroba žaludku a duodena, závažné akutní a chronické infekce a současné očkování živou vakcínou. Protože je MTX teratogen, je kontraindikován v graviditě a při kojení. Ženy v produktivním věku stejně jako i muži musí v průběhu terapie a minimálně 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce. Výskyt vedlejších účinků závisí na dávce a frekvenci podávání MTX. Při dávkování užívaném při léčbě psoriázy a dalších autoimunitních onemocnění jsou vedlejší účinky méně časté a méně závažné (41, 78). Mezi nejčastější vedlejší účinky patří nauzea, nechutenství, únava a ztráta vlasů. Často se objevuje elevace transamináz, myelosuprese a vředová choroba žaludku a duodena. Příležitostně se mohou objevit horečky, deprese nebo infekční komplikace, vzácně jaterní fibróza a cirhóza. Mezi velmi vzácné nežádoucí účinky terapie MTX se řadí postižení plic ve smyslu pneumonie a intersticiální alveolity. Interakce MTX s jinými léky mohou mít různý charakter. Toxicitu MTX vazbou na plazmatické bílkoviny zvyšují např. barbituráty, salicyláty, sulfonamidy, chloramfenikol, cyklofosfamid, cytostatika a některé další preparáty (201). Vylučování MTX ledvinami může být sníženo řadou léků s podobným mechanismem eliminace s následným zvýšením jeho toxicity. Tímto způsobem MTX interferuje zejména

s probenecidem, cyklosporinem, nesteroidními antiflogistiky, salicyláty nebo kolchicinem. Toxicitu MTX zvyšuje rovněž současné užívání jiných hepatotoxických nebo neurotoxických léčiv, jako jsou retinoidy, leflunomid, tetracykliny, ale i alkohol. Naopak nežádoucí účinky MTX snižují kyselina listová a leukovorin, používané preventivně nebo jako antidotum při předávkování (201, 232). Před zahájením terapie MTX je třeba provést snímek plic, z laboratorních vyšetření krevní obraz, jaterní enzymy, kreatinin, albumin, sérologii hepatitid, vyšetření moči a u žen těhotenský test. Vyšetření krevního obrazu, uvedených biochemických parametrů a moči je doporučeno opakovat v prvních 2 měsících léčby 1x za 2 měsíce a následně každé 2-3 měsíce (19, 41, 201). Názory na provádění jaterní biopsie v průběhu terapie MTX nejsou jednotné. Doporučení k provedení jaterní biopsie vzhledem k zátěži pro pacienta a riziku možných komplikací není v současné době striktní a zužuje se většinou na případy s opakovaně zvýšenou hladinou PIIINP (procollagen type III N – terminal peptide) v séru (117). Indikaci určuje vždy hepatolog. Obecně je třeba větší opatrnosti při dávkování, které převyšuje 15mg/týden, při kontinuální léčbě delší než 3 roky a při opakovaně zvýšených hodnotách jaterních enzymů nebo PIIINP (19, 41, 201).

### ***Cyklosporin (cyklosporin A – CyA)***

Cyklosporin je cyklický polypeptid, složený z 11 aminokyselin. Má silný, relativně selektivní imunosupresivní účinek, a proto je využíván v transplantační medicíně k prevenci a léčbě rejekce transplantátu a reakce štěpu proti hostiteli (GVHD – graft versus host disease), ale i v terapii řady autoimunitních onemocnění. V terapii těžkých forem psoriázy je užíván od roku 1993 (100). Mechanismus účinku spočívá ve vazbě cyklosporinu na cytoplazmatický imunofylin, cyklofylin. Komplex cyklosporin – imunofylin inhibuje fosfatázovou aktivitu kalcium – kalmodulin – kalcineurinového komplexu, což v konečném důsledku vede



k inhibici produkce důležitých cytokinů především T lymfocyty (IL 2, IL 3, IL 4, TNF alfa, IFN gama). Efekt cyklosporinu je reverzibilní a jeho účinky nejsou myelosupresivní ani mutagenní (60, 276). Maximální koncentrace CyA v krvi po perorálním podání je dosaženo přibližně za 2 hodiny (1-6 hodin). Přibližně stejné množství se nachází v plazmě a erythrocytech (průměrně kolem 40%), malé množství je také přítomno v granulocytech a v lymfocytech. CyA je zcela metabolizován enzymatickým systémem monooxygenáz katalyzovaných cytochromem P450 3A4. Řada vzniklých metabolitů se vyznačuje výrazně nižší imunosupresivní aktivitou než primární látka (276). Preparát je eliminován žlučí, pouze malé množství cyklosporinu (0,1-6%) se vylučuje ledvinami v nezměněné podobě. Biologický poločas se pohybuje mezi 8-18 hodinami. Dávkování CyA při terapii psoriázy je variabilní. Iniciální denní dávka potřebná k navození remise se pohybuje mezi 2,5-5mg/kg (tab. 2). Po navození remise se v udržovacím léčebném režimu dávka snižuje na co nejnižší možnou, dostačující k udržení terapeutického efektu (4, 168). CyA je však vzhledem k rychlému nástupu účinku, který se objevuje již za 1-2 týdny po zahájení terapie, využíván spíše v krátkodobém léčebném režimu k navození remise onemocnění (4, 60, 138, 201). Pro dlouhodobou udržovací terapii psoriázy není CyA příliš vhodný s ohledem na riziko rozvoje nežádoucích účinků, například vzniku kožních malignit nebo maligních lymfomů. Celková doba kontinuálního podávání CyA by proto neměla překročit 2 roky (4, 60, 100, 146). Mezi absolutní kontraindikace léčby cyklosporinem patří přecitlivělost na složky přípravku, poruchy renálních funkcí, nekontrolovaná hypertenze, závažné infekce, malignity v anamnéze (vyjma bazocelulárního karcinomu a morbus Bowen) a současně aplikovaná PUVA terapie (201). Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce. Mezi časté vedlejší účinky, které se objevují někdy již v 1. týdnu terapie, patří tremor, únava, hypertrofie dásní, nauzea a zvracení. Hrozí ale i vážné nežádoucí účinky v podobě renálního selhání, při dlouhodobém podávání ireverzibilní poškození ledvin a také rozvoj hypertenze. Příležitostně se vyskytuje váhový

úbytek, hyperglykémie, hyperurikémie, hyperkalémie, reverzibilní hyperlipidémie, hypomagneziémie, anémie nebo gastrointestinální ulcerace. Mezi vzácné vedlejší účinky patří svědění a alergický exantém, leukopenie, trombocytopenie, křeče, polyneuropatie a myopatie. Velmi vzácně byl popsán rozvoj mikroangiopatické hemolytické anémie, v izolovaných případech kolitida a idiopatická intrakraniální hypertenze (100, 201). S ohledem na metabolismus cyklosporinu je nutné počítat s řadou různých lékových interakcí. Ty souvisí především s aktivitou hepatálního enzymu – cytochromu P450-3A4 (CYP 3A4), a intestinálního P-glykoproteinu, ATP – dependentního transportního proteinu, který transportuje řadu léků včetně CyA z enterocytů zpět do střevního lumen. Aktivita zmíněných molekul je geneticky variabilní a navíc je ovlivňována řadou léků a rostlinných substancí. Mezi silné inhibitory CYP 3A4, jež zvyšují riziko předávkování CyA, patří zejména blokátory kalciového kanálu, makrolidová antibiotika (s výjimkou azitromycinu), chinolony, tetracyklin, antimykotika ketokonazol a itraconazol, kontraceptiva a řada dalších léků (201). Z potravin je silným inhibitorem CYP 3A4 grapefruitový džus. Naopak induktory CYP 3A4 snižují hladinu CyA. Patří mezi ně např. karbamazepin, barbituráty, fenytoin a další. Závažné interakce mohou rovněž nastat při současném podávání léků potencujících nefrotoxicitu cyklosporinu (146, 236). Příkladem jsou aminoglykosidová antibiotika, trimethoprim, ciprofloxacin, cefalosporiny, ACE inhibitory nebo nesteroidní antiflogistika. Z dalších interakcí je třeba zmínit zvýšené riziko vzniku myopatie při současné terapii statiny, prednisolonem nebo digoxinem. Opatrnost je nutná při současném podávání preparátů zvyšujících hladiny kalia. Cyklosporin může snižovat účinek kontraceptiv s obsahem progesteronu. Přestože CyA není teratogenní, v indikaci psoriázy by léčba v těhotenství měla být podávána pouze po důkladném zvážení poměru přínosu a rizika pro pacientku (19, 201). S ohledem na obsah alkoholu v kapslích je nutno brát v úvahu potencionální riziko pro pacienty s jaterním onemocněním, epilepsií, pro těhotné a děti. Před zahájením léčby CyA je

nutné vyloučit výše popsané kontraindikace. Provádí se měření krevního tlaku a onkologický screening. Z laboratorních nálezů je doporučeno vyšetřit krevní obraz, jaterní enzymy, ureu, kreatinin, minerály, sérové lipidy, kyselinu močovou, glykémii, sérologii hepatitid, těhotenský test, moč a sediment. V prvním měsíci léčby laboratorní vyšetření opakujeme po 2 týdnech, dále většinou 1x měsíčně (100, 236). Zaměřujeme se zejména na hodnoty urey, kreatininu, jaterních enzymů, elektrolytů. V případě elevace hodnot urey a kreatininu je indikováno vyšetření clearance kreatininu. Kontroly krevního tlaku je třeba provádět alespoň 1x měsíčně. Průběžně je doporučeno provádět orientační onkologický screening (kůže, uzliny), po roce léčby pak podrobnější onkologický screening (100, 201, 236).

### ***Acitretin (Neotigason)***

Acitretin patří do skupiny syntetických aromatických retinoidů. Je metabolitem etretinátu, který byl dříve využíván při terapii chorob s poruchou keratinizace. Vzhledem k tomu, že etretinát má výrazně delší poločas rozpadu a je značně lipofilní, byl ve většině zemí nahrazen acitretinem (93). Přesný mechanismus účinku není dosud zcela objasněn. Retinoidy vážou receptory náležející do rodiny steroidních receptorů. Komplex ligand/receptor následně moduluje expresi řady genů. Účinek retinoidů je imunomodulační a antiproliferativní, v kůži upravují diferenciaci keratinocytů a inhibují produkci VEGF v keratinocytech (61, 93, 236). Mají rovněž účinek protizánětlivý, spočívající např. v blokádě intraepidermální migrace neutrofilů nebo v inhibici diferenciaci Th 17 lymfocytů (180). Maximální plazmatické koncentrace acitretin dosahuje za 1-4 hodiny po perorálním podání. Biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 36-95%. Váže se na bílkoviny, je méně lipofilní a rychleji se vylučuje než etretinát. Acitretin je metabolizován na cis-acitretin, jehož eliminační poločas je v průměru 60 hodin (93). Malé množství acitretinu však může být

pravděpodobně vlivem ethanolu transformováno v etretinát, jehož eliminační poločas je okolo 120 dní (104). Ve formě metabolitů je acitretin vylučován močí a žlučí, prochází placentární bariérou i do mateřského mléka. Acitretin a jeho metabolity jsou vysoce teratogenní (93, 236).

V léčbě psoriázy je acitretin běžně používán od roku 1992 (201). Podává se v jedné dávce ráno s jídlem nebo mlékem. Iniciální denní dávka je v rozmezí 0,3-0,5mg/kg po dobu 4 týdnů, následně je možné dávku zvýšit na 0,5-0,8mg/kg do navození remise (tab. 2). Celková denní dávka by neměla překročit 75mg. Efekt léčby nastupuje obvykle za 4-8 týdnů. V udržovacím terapeutickém režimu se dávka snižuje na nejnižší možnou, často je dostačující i méně než 10mg/den (33, 85, 147, 183, 236). Nedoporučuje se kontinuální léčba delší než 2 roky (201, 236). Mezi absolutní kontraindikace terapie retinoidy patří těžká porucha jaterních a ledvinných funkcí, výrazná konzumace alkoholu, současné podávání methotrexátu, tetracyklinu a vitamínu A, dále dárčovství krve, těhotenství a kojení (19, 61, 85, 93). Terapie žen v produktivním věku je možná pouze za předpokladu současného užívání spolehlivé antikoncepce, a to ještě nejméně po dobu 2 let po ukončení terapie. Mezi nejčastější vedlejší účinky patří příznaky hypervitaminózy A, jako je xeróza kůže a cheilitida. Často vzniká konjunktivitida, proto je nevhodné používání kontaktních čoček. Fotosenzitivita, hyperlipidémie a reverzibilní výpadek vlasů patří rovněž mezi časté nežádoucí účinky. Zvýšení hladin sérových lipidů a jaterních transamináz je zvláště časté u predisponovaných pacientů (diabetes, obezita, poruchy metabolismu lipidů, abusus alkoholu). Vzácně se objevují příznaky gastrointestinální iritace a hepatitida, při dlouhodobé terapii i kostní změny (hyperostóza, extraskeletální kalcifikace měkkých tkání, osteoporóza nebo u dětí předčasný uzávěr epifýz s poruchami růstu). Velmi vzácně se lze setkat s rozvojem idiopatické intrakraniální hypertenze (93, 106). Z lékových interakcí je třeba zmínit především možnost indukce idiopatické intrakraniální hypertenze při současném podávání tetracyklinů, zvýšeného rizika hepatotoxicity a rozvoje hepatitidy při současném podávání methotrexátu a

imidazolových antimykotik a v neposlední řadě riziko mytoxicity při užívání hypolipidemik. Současné podávání vitamínu A vede k rozvoji hypervitaminózy A. Acitretin částečně redukuje vazbu fenytoinu na plazmatické bílkoviny (201).

Před zahájením terapie je nutné provést stejně jako u dalších systémově podávaných léků komplexní vyšetření. Před nasazením retinoidů je v klinickém vyšetření a v anamnéze třeba zaměřit pozornost na bolesti hlavy, svalů a kloubů a na případné gastrointestinální obtíže. Vstupní laboratorní odběry zahrnují vyšetření krevního obrazu, urey, kreatininu, jaterních enzymů, lipidů, glykémie, moči a sedimentu. U žen ve fertilním věku je nezbytné provedení těhotenského testu 2 týdny před zahájením terapie a dále 1x měsíčně v průběhu léčby. Jaterní enzymy a sérové lipidy je třeba kontrolovat v 1. měsíci léčby po 2 týdnech, dále 1x měsíčně a po 3 měsících léčby vždy po 12-ti týdnech. U dětí je třeba kontrolovat růstové parametry (19, 201, 236).

### **1.7.2. Biologická léčba**

Biologická léčiva jsou biotechnologicky vyráběné léky určené pro systémovou aplikaci, které lze z pohledu mechanismu účinku zařadit do skupiny selektivních imunopresiv (250, 252). Jednu skupinu chorob, kde u nejzávažnějších případů hraje biologická léčba zásadní terapeutickou roli, představují imunitně podmíněná či autoimunitní onemocnění včetně psoriázy. Samostatnou kapitolou je biologická léčba u onkologických onemocnění, kde cílená terapie v podobě monoklonálních protilátek a malých molekul zásadně ovlivnila léčebné výsledky některých malignit. V České republice jsou biologické preparáty pro léčbu těžkých forem psoriázy k dispozici již více než 10 let (250). Indikace k jejich použití se rámcově řídí „Doporučenými postupy České dermatovenerologické společnosti“ (20, 45). Základní podmínkou pro nasazení biologické léčby u těžkých forem

psoriázy je selhání alespoň 2 ze 4 postupů konvenční systémové terapie (fototerapie, methotrexát, cyklosporin, acitretin), nebo kontraindikace k jejich nasazení. Ostatní kritéria jsou shodná s výše uvedenými indikacemi pro systémovou léčbu psoriázy. O ukončení či přerušení léčby je obecně nutné uvažovat v případě nedostatečného terapeutického účinku, v případě výskytu závažných nežádoucích účinků (malignity s výjimkou maligních epidermálních nádorů, závažná léková toxicita, závažné infekce), u těhotných a u náročnějších operačních zákroků (20, 45).

Dynamický rozvoj výzkumu patogeneze psoriázy úzce souvisí s nástupem cílené léčby a vývojem nových biologických léčiv a tzv. „malých molekul“ (229, 231). Zatímco některým preparátům byla registrace ukončena z důvodu výskytu závažných nežádoucích účinků (efalizumab), další nové klinickou praxi obohatily v průběhu posledních let a rozšířily tak původní terapeutické portfolium, které zahrnovalo pouze inhibitory TNF alfa (47, 71, 83, 130, 230, 231). Aktuálně je v České republice pro léčbu těžkých forem psoriázy k dispozici šest originálních biologických přípravků – selektivních imunosupresiv. Tři z nich jsou ze skupiny inhibitorů TNF alfa (etanercept, adalimumab, infliximab). Dále ustekinumab je monoklonální protilátka proti IL 12/23 a další dva - secukinumab a ixekizumab - jsou monoklonální protilátky proti IL 17A (231, 250, 252). Nově registrovaným preparátem je také apremilast, který ovšem nepatří do skupiny biologických přípravků, ale do kategorie tzv. malých molekul. Je to synteticky vyráběný přípravek, jehož účinek je méně specifický než u selektivních imunosupresiv a má spíše imunomodulační charakter (126, 203). Další 2 nové molekuly – inhibitor IL 17 brodalumab a inhibitor IL 23 guselkumab – jsou již pro terapii těžkých forem psoriázy registrovány a v současné době probíhají v ČR jednání o jejich úhradě pojišťovnami (102, 273).

### ***Etanercept (Enbrel)***

Etanercept je solubilní dimerický fúzovaný protein, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény TNF alfa p75 s Fc oblastí lidského IgG1. Mechanismus účinku spočívá v kompetitivní inhibici TNF alfa vazbou na jeho povrchové buněčné receptory, vytvoření biologicky neaktivního TNF s oslabením jeho prozánětlivého účinku (170, 239). Etanercept inhibuje nejen TNF alfa, ale i TNF beta, který se rovněž podílí na zánětlivých procesech. Komplex TNF alfa/etanercept neváže komplement, a proto nevede k lýze buněk a rozpadu granulomů (239, 252, 277).

Enbrel se aplikuje subkutánní injekcí, doporučená dávka pro léčbu psoriázy u dospělých je 25mg 2x týdně, alternativně lze podat v úvodních 12 týdnech léčby indukční dávku 50mg 2x týdně s následným přechodem na zvyklé dávkování (tab. 2). V praxi rozšířenější a pro pacienta komfortnější je dávkovací schéma 50mg 1x týdně, u kterého se ukazuje stejná klinická účinnost jako u dávkování 2x týdně 25mg (66, 267). Enbrel je kromě terapie dospělých pacientů schválen také pro léčbu těžkých forem psoriázy u dětí a dospívajících od 8 do 18 let věku (45, 193, 229, 260). U dětí a dospívajících se podává v dávce 0,8mg/kg (maximálně však 50mg) jednou týdně (193, 260). Etanercept po subkutánní aplikaci dosahuje maximální koncentrace v séru přibližně po 48 hodinách, při aplikaci 2x týdně se tak udržují přibližně ustálené koncentrace. Etanercept je vylučován do moči a žluče, poločas vylučování je asi 3-5 dnů. Vliv poruch jaterních a ledvinných funkcí na farmakokinetiku etanerceptu nebyl prokázán, stejně jako ji neovlivňuje současné podávání methotrexátu, věk pacientů nebo pohlaví (201, 252). Účinek léčby oproti monoklonálním protilátkám nastupuje pomaleji a bývá zřetelný obvykle po 6-8 týdnech od zahájení terapie (11, 68, 152, 267).

Kontraindikace pro terapii inhibitory TNF alfa jsou v zásadě shodné pro všechny přípravky (6, 11, 20, 45, 201, 229, 231, 252). Mezi zásadní kontraindikace podání TNF alfa blokátorů patří přecitlivělost na složky přípravku, těhotenství, kojení, vážné infekce včetně aktivní tuberkulózy a hepatitidy B, demyelinizační onemocnění a chronické srdeční selhání III – IV stupně dle NYHA (New York Heart Association).

Spektrum nežádoucích účinků při terapii TNF alfa blokátory je velmi podobné. S ohledem na odlišnosti ve struktuře a molekulárním mechanismu účinku jednotlivých preparátů jsou patrné jen malé rozdíly (6, 11, 59, 229, 231, 252).

Při terapii etanerceptem se často vyskytují běžné infekce horních cest dýchacích nebo kůže a lokální reakce v místě vpichu (otok, zarudnutí, svědění, podlitiny), které po několika dnech většinou spontánně odeznívají. Poměrně častým nežádoucím účinkem je pruritus. Mezi méně časté nežádoucí účinky patří alergické reakce ve formě angioedému a kopřivky, závažné infekce jako jsou pneumonie, celulitida, septické stavy, dále trombocytopenie a váhový úbytek. Za vzácné nežádoucí účinky jsou považovány závažné alergické/anafylaktické reakce, demyelinizace CNS, subakutní lupus erythematodes, lupus-like syndrom, anémie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie. V průběhu léčby může dojít ke zhoršení srdečního selhávání a vzniku autoantilát (ANA, anti ds DNA), které ale mají přechodný charakter a mizí po vysazení léčby (201, 252).

Mezi vzácné vedlejší účinky léčby TNF alfa blokátory se rovněž řadí vzplanutí tuberkulózy (32, 90, 112, 133). Screening TBC infekce a následná dispenzarizace nemocných ve stanovených intervalech je nezbytným předpokladem pro nasazení této kategorie léčiv (62, 133). Z popsaného mechanismu účinku etanerceptu logicky vyplývá, že u pacientů léčených tímto přípravkem je potencionální riziko reaktivace latentní TBC nižší než u dalších TNF alfa blokátorů – infliximabu a adalimumabu (18, 58, 87, 253). U těchto preparátů je základním



mechanismem účinku lýza buněk produkujících TNF alfa a následný rozpad epiteloidních granulomů, což zřejmě usnadňuje případné uvolnění intracelulárně lokalizovaných mykobakterií a zvyšuje riziko reaktivace a diseminace TBC infekce.

Nežádoucí účinky u dětských pacientů jsou rámcově podobné jako u dospělých (229, 231). Kromě infekčních komplikací byly vzácně popsány depresivní stavy a gastroenteritida.

Tvorba protilátek proti etanerceptu byla v různých klinických studiích prokázána přibližně u 3-5% pacientů. Tyto protilátky však nemají neutralizující účinek a nebyla pozorována souvislost mezi rozvojem protilátek a klinickou odpovědí na léčbu nebo nežádoucími účinky (115, 177). Lékové interakce jsou společné pro celou skupinu blokátorů TNF alfa. Současně s inhibitory TNF alfa nesmějí být podávány živé vakcíny. Nedoporučuje se současné podávání anakinry a abataceptu pro zvýšené riziko závažných vedlejších účinků (infekce, neutropenie). Tyto kombinace navíc neprokázaly zlepšení klinické účinnosti. Jiné lékové interakce nejsou známy (201).

### ***Infliximab (Remicade)***

Infliximab je chimérická lidská – myší monoklonální protilátka proti TNF alfa, přičemž humánní komponenta tvoří 75% a myší 25%. Infliximab se váže s vysokou afinitou na rozpustné i transmembránové formy TNF alfa, na TNF beta nikoliv. Navázáním infliximabu na TNF alfa vznikají stálé komplexy, které vážou komplement, čímž je indukována apoptóza a následná lýza buněk produkujících TNF alfa a rozpad granulomů (239, 252).

Přípravek Remicade – 100mg lyofilizovaného prášku ve skleněné injekční lahvičce – se rozpustí v 10ml vody (aqua pro injectione) a naředí se na objem 250ml fyziologickým

roztokem. Takto připravený infuzní roztok se aplikuje minimálně po dobu 2 hodin rychlostí 2ml/min. Doporučená dávka u psoriázy je 5mg/kg v 0. týdnu, 2. a 6. týdnu a pak každý 8. týden (tab. 2). Průměrný poločas eliminace se při tomto dávkování pohybuje v rozmezí 8 až 9,5 dne, u většiny pacientů je však možno stanovit infliximab v séru nejméně 8 týdnů po doporučené jednorázové dávce. Eliminační mechanismy infliximabu nebyly dosud popsány, stejně jako nebyl studován vliv věku a nemocí jater a ledvin na farmakokinetiku infliximabu.

Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby jsou alergické reakce spojené s podáním infuze, které se v klinických studiích vyskytly v různé intenzitě až u 20% nemocných (11, 114, 201, 214). Většinou se jedná o méně závažné reakce, které odeznívají spontánně po přerušení infuze nebo po zaléčení antihistaminiky. Vzácněji se mohou objevit závažné anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku. V klinických studiích byly pozorovány i opožděné hypersenzitivní reakce po intervalu bez léčby kratším než 1 rok a zahrnovaly myalgie, artralgie, horečku, svědění, bolesti hlavy, urtikariální erupce, otoky rtů a obličeje nebo dysfagické potíže. Rozvoj alergických reakcí souvisí s imunogenicitou infliximabu. Pacienti s vyvinutými protilátkami proti infliximabu jsou náchylnější k rozvoji alergických postinfuzních reakcí. Různými klinickými studii bylo prokázáno, že současné podávání imunosupresivních látek výrazně snižuje tvorbu protilátek proti infliximabu a současně i výskyt alergických reakcí (42, 115, 170, 194, 214, 252). Při současné terapii imunosupresivy, konkrétně MTX, byly protilátky proti infliximabu detekovány přibližně u 14% pacientů, zatímco u nemocných bez doplňkové imunosupresivní terapie průměrně asi ve 24%.

Spektrum ostatních nežádoucích účinků infliximabu je rámcově podobné jako u etanerceptu a dalších preparátů s podobným mechanismem účinku. Navíc se u některých pacientů objevuje přechodné zvýšení aminotransferáz, ale bez progresu k závažnému jaternímu poškození. Velmi vzácně byly hlášeny případy autoimunitní hepatitidy a vaskulitidy (201, 214).

Ženám ve fertilním věku se doporučuje účinná antikoncepce v průběhu terapie a 6 měsíců po jejím ukončení.

### ***Adalimumab (Humira)***

Adalimumab je rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka IgG1 specifická proti TNF alfa, neváže se na TNF beta. Samotný mechanismus účinku je obdobný jako u infliximabu (173, 239, 252).

U psoriázy se po jednorázové iniciální dávce adalimumabu 80mg subkutánně dále standardně podává 40mg přípravku subkutánně 1x za 2 týdny (tab. 2). Biologický poločas je v průměru 14 dnů, přičemž nejvyšší plazmatické koncentrace je dosaženo po 5 dnech.

Přípravek je obvykle velmi dobře tolerován, většina nežádoucích účinků je nezávažných a zahrnuje nejčastěji běžné respirační infekce, bolesti hlavy, myalgie, lokální reakce v místě vpichu, méně často urtikariální erupce. V klinických studiích byl zřídka pozorován výskyt závažných nežádoucích účinků shodných s ostatními anti TNF blokátory (11, 151, 170, 173, 201, 222). Protilátky proti adalimumabu se tvoří při monoterapii asi u 10% pacientů, při současném podávání methotrexátu jsou detekovány u méně než 1% nemocných (96, 161, 252).

### ***Ustekinumab (Stelara)***

Ustekinumab je plně humánní IgG 1 kappa monoklonální protilátka proti IL 12/23. Má vysokou vazebnou afinitu k proteinu p40, který je podjednotkou lidských interleukinů 12 a 23. Výsledkem je blokáda vazby těchto dvou v patogenezi psoriázy velmi významných

cytokinů na jejich receptorový protein IL-12R beta a inhibice cytokinové kaskády (54, 145, 150, 197). Po subkutánním podání je dosaženo maximální plazmatické koncentrace v průměru za 8,5 dne, poločas rozpadu je v rozmezí 15-32 dní. Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa, clearance je významně ovlivněna tělesnou hmotností. Lék se aplikuje subkutánní injekcí. Obvyklá dávka je 45mg v týdnu 0, dále v týdnu 4 a následně každý 12. týden (tab. 2). U pacientů s tělesnou hmotností nad 100 kg je toto dávkování možné, ale je nutné počítat s nižší účinností (145). Optimální terapeutická dávka je u pacientů s vysokou hmotností 90mg ve stejném dávkovacím schématu (tab. 2). Mezi zásadní kontraindikace podání ustekinumabu patří přecitlivělost na složky přípravku, významná aktivní infekce a malignita v anamnéze (45, 229). Přípravek se dle dosavadních zkušeností jeví jako bezpečný s velmi nízkou frekvencí závažnějších vedlejších účinků (148, 245). Mezi nejčastější vedlejší účinky patří nazofaryngitida a jiné mírné infekce horních cest dýchacích, které většinou nevyžadují přerušování léčby. Poměrně často se objevují rovněž artralgie a bolesti hlavy. Reakce v místě vpichu se vyskytují u 1-5% pacientů. Neutralizující protilátky se tvoří přibližně u 5% pacientů a jejich vznik koreluje s horší léčebnou odpovědí, ale nemá vztah k reakcím v místě vpichu (54, 150, 197). Výskyt závažných vedlejších účinků (závažné infekce včetně TBC, malignity) nebyl vyšší než ve skupině placebo (150, 197). Vzhledem k nedostatku zkušeností se nedoporučuje podávání dětem a mladistvým do 18 let. Podávání těhotným ženám se rovněž nedoporučuje. Během léčby a 15 týdnů po jejím ukončení by ženy ve fertilním věku měly užívat spolehlivou antikoncepci. Údaje o vylučování ustekinumabu do mateřského mléka nejsou známy. Současně s ustekinumabem nelze podávat živé vakcíny. Jiné interakce nejsou známy.

### *Secukinumab (Cosentyx)*

Secukinumab je plně humánní rekombinantní monoklonální protilátka proti interleukinu 17A (IL 17A). Podstatou účinku je blokáda interakce IL 17A s receptorem pro IL 17, který dle současných poznatků patří k nejvýznamnějším cytokinům podílejícím se na vzniku psoriatického zánětu (28, 178). Blokáda IL 17 výsledně vede k inhibici uvolňování dalších prozánětlivých cytokinů a mediátorů tkáňového poškození. Po jednorázové subkutánní aplikaci přípravku u nemocných s ložiskovou psoriázou je dosaženo nejvyšší plazmatické koncentrace za 5-6 dní, průměrný eliminační poločas se pohybuje okolo 27 dní. Největší část eliminace probíhá formou intracelulárního katabolizmu. Přípravek se aplikuje formou injekčního roztoku v předplněném peru subkutánní injekcí. Doporučená dávka je 300mg secukinumabu v týdnu 0, 1, 2, 3, 4 a po této indukční fázi následuje fáze udržovací s aplikací stejné dávky secukinumabu každé 4 týdny (tab. 2). Absolutní kontraindikací pro terapii secukinumabem je přecitlivělost na složky přípravku a klinicky významná aktivní infekce. Zvýšená opatrnost je potřeba u pacientů s chronickou infekcí a u pacientů s Crohnovou chorobou (25, 231). Nežádoucí účinky jsou většinou mírné a nevyžadují přerušování léčby. Nejčastěji se setkáváme s lehčími respiračními infekty, objevit se může kandidóza kůže nebo sliznic, průjem, konjunktivitida nebo kopřivka (25, 207). Mezi méně častými vedlejšími účinky byla popsána i mírná reverzibilní neutropenie. Závažné vedlejší účinky až na 1 případ anafylaktické reakce nebyly v klinických studiích hlášeny. Imunogenicita přípravku se ukazuje být velmi nízká, protilátky proti secukinumabu v klinických studiích vyvinulo méně než 1% pacientů, přičemž asi v polovině případů měly protilátky neutralizující charakter. Nebyl však prokázán jejich negativní vliv na účinnost a farmakokinetiku přípravku. Podávání těhotným a kojícím ženám, stejně jako dětem a dospívajícím do 18 let věku se nedoporučuje z důvodu absence klinických zkušeností a bezpečnostních údajů. Ženy ve fertilním věku musí během terapie secukinumabem a 20 týdnů po jejím ukončení používat spolehlivou

antikoncepci (25). Studie lékových interakcí nebyly provedeny. Současně se secukinumabem nemají být podávány stejně jako u ostatních biologických preparátů živé vakcíny a opatrnost a monitorace se doporučuje u současného podávání preparátů metabolizovaných enzymy CYP450, a to zejména u látek s úzkým terapeutickým indexem a individuálně nastavenou dávkou, jako je např. warfarin (231).

### ***Ixekizumab (Taltz)***

Ixekizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka IgG4, která se s vysokou afinitou a specifitou váže na interleukin 17A (IL 17A i IL 17A/F) (202). Po jednorázovém subkutánním podání přípravku je dosaženo maximální plazmatické koncentrace v rozmezí 4-7 dní, průměrný eliminační poločas je přibližně 13 dní. Předpokládá se, že hlavní metabolická cesta probíhá formou rozkladu na malé peptidy a aminokyseliny. Přípravek se aplikuje subkutánně formou injekčního pera. Iniciální dávka v týdnu 0 je 160mg, dále se podává 80mg v týdnech 2, 4, 6, 8, 10 a 12 a poté následuje udržovací léčebná fáze 80mg každé 4 týdny (tab. 2). Nejčastějším vedlejším účinkem při léčbě ixekizumabem je vznik lokálních reakcí v místě aplikace v podobě subjektivně mírně bolestivého erytému a indurace. Výskyt lokálních reakcí se v klinických studiích pohyboval přibližně v rozmezí 10-17%. Neprokázalo se však, že by tyto reakce souvisely s imunogenicitou preparátu a nejsou důvodem pro přerušení léčby (202, 231). Reakce v místě vpichu většinou spontánně odeznívá během několika dní a s pokračující terapií jejich intenzita slábne. Protilátky proti ixekizumabu se vytváří přibližně u 9-17% pacientů. V naprosté většině případů se však jedná o nízké titry, které nemají vliv na účinnost terapie. Pouze v 1% případů byly prokázány neutralizační protilátky, které mají vliv na koncentraci léčiva a finálně snižují léčebný efekt. Ostatní údaje týkající se nežádoucích

účinků, kontraindikací a lékových interakcí jsou prakticky totožné jako u secukinumabu (202, 207, 231).

### ***Apremilast (Otezla)***

Apremilast je preparát řadící se do skupiny selektivních imunosupresiv, který však nepatří do kategorie biologických léčiv. Je totiž vyráběn synteticky a řadí se mezi tzv. „malé molekuly“. Podstatou jeho účinku je inhibice fosfodiesterázy – 4 (PDE4). PDE4 je stěžejní izoenzym, který metabolizuje cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) v zánětlivých a imunitních buňkách (164, 203). Zablokování aktivity PDE4 vede ke zvýšení hladin cAMP, čehož důsledkem je potlačení zánětlivé aktivity prostřednictvím modulace exprese prozánětlivých (TNF alfa, IL23, IL17 a další) i protizánětlivých (např. IL10) cytokinů. Maximální plazmatická koncentrace je po perorálním podání dosažena přibližně za 2,5 hodiny. Apremilast prochází rozsáhlou metabolizací a je vylučován močí a stolicí. Eliminační poločas se pohybuje okolo 9 hodin. Přípravek je v současné době schválen v indikaci těžké ložiskové psoriázy a psoriatické artritidy u dospělých pacientů nad 18 let věku. Podává se perorálně a doporučená dávka je 30mg 2krát denně v intervalu 12 hodin. Tento dávkovací režim následuje po úvodní titrační fázi, která je následující; 1. den 10mg ráno, 2. den 10mg 2krát denně, 3. den 10mg ráno a 20mg večer, 4. den 20mg 2krát denně, 5. den 20mg ráno a 30mg večer a dále od 6. dne doporučená dávka bez nutnosti další titrace (126). U terapie apremilastem nejsou kromě přecitlivělosti na složky přípravku a gravidity žádné další kontraindikace. Mezi nejčastější vedlejší účinky se řadí průjem a nauzea, které se obvykle objevují v prvních 2 týdnech léčby a dávkování v podobě úvodní titrace tyto úvodní gastrointestinální obtíže zmírňuje, případně zcela eliminuje. Mezi další popsané vedlejší účinky patří běžné respirační infekce, bolest hlavy, insomnie a deprese. Většina vedlejších účinků byla klasifikována jako mírné a středně

závažné. Apremilast se nedoporučuje podávat současně se silnými induktory CYP3A4, jako je např. rifampicin nebo fenobarbital. Tato kombinace by mohla vést ke snížení expozice apremilastu a ztrátě jeho účinnosti. Kombinace s preparáty metabolizovanými jinou cestou není problematická (203, 126, 231).

### ***Biologicky podobná léčiva (Biosimilars)***

Vypršení časové platnosti ochranných patentů originálních molekul v léčivých přípravcích je provázeno vývojem kopií těchto originálních molekul a jejich vstupem do klinické praxe. Biologická léčiva jsou vyrobena složitými biotechnologickými postupy, které zahrnují velké množství biologických a chemických procesů (16). Takové preparáty nelze syntetizovat sledem chemických reakcí tak jak je tomu v případě generických léčiv, protože jsou produkovány živými organismy- např. bakteriemi. Výsledkem těchto procesů jsou velké bílkovinné struktury, které jsou chemicky nestabilní (16, 149). Zcela identickou molekulu je tak u skupiny biologických léků prakticky nemožné vyrobit, a proto jsou nově vzniklé neoriginální produkty označovány jako biologicky podobná léčiva. V zemích Evropské unie se pro skupinu těchto léků vžil zkrácený název „biosimilars“ (149, 256).

V roce 2013 byl Evropskou lékovou agenturou (EMA – European Medicines Agency) registrován první biosimilární produkt, který přímo zasahuje do dermatologické praxe. Jedná se o biosimilární infliximab, jehož originál – přípravek Remicade společnosti Janssen Biotech -je schválený v terapii těžkých forem chronické ložiskové psoriázy. Na trh vstoupily hned dva výrobci biosimilárního infliximabu – společnost Celltrion s produktem Remsima a společnost Hospira s přípravkem Inflectra. V současné době je již registrován také biosimilární etanercept (Benepali) a biosimilární adalimumab hned od několika výrobců. V blízké době tak lze očekávat jejich plošnější vstup do klinické praxe (26, 29, 56, 195, 198).



### 1.7.2.1. Obecná opatření před zahájením biologické léčby

Opatření před zahájením biologické léčby a v jejím průběhu jsou u všech preparátů velmi podobná s drobnými odlišnostmi u TNF alfa blokátorů proti ostatním skupinám biologických přípravků. Před zahájením terapie je nutné provést komplexní vyšetření se zhodnocením klinického stavu a vyloučit kontraindikace. Pozornost je věnována zejména závažným infekcím (screening TBC, hepatitida B a C, rizikové skupiny HIV) a malignitám. Laboratorní vyšetření dále zahrnuje soubor biochemických parametrů (urea, kreatinin, jaterní enzymy, elektrolyty), vyšetření moči a těhotenský test, dále rtg plic (19,201, 231). U pacientů, u nichž je v plánu terapie inhibitory TNF alfa, se dále vstupně doporučuje vyšetření autoprotilátek (ANA, ds DNA), vyloučení klinických známek demyelinizačního onemocnění a těžkých forem městnavého srdečního selhání (NYHA III, IV). Klinická vyšetření se opakují v 3-6 měsíčních intervalech, stejně jako vyšetření základních laboratorních parametrů. Screening hepatitid a HIV se opakuje u pacientů z rizikových skupin (229, 231). Pacienty s hepatitidou C léčené inhibitory TNF alfa (etanercept, adalimumab) i ostatními skupinami biologických léčiv je třeba monitorovat ve spolupráci s hepatologem (121, 233, 240). Vstupní screening TBC zahrnuje rtg plic, Mantoux test a Quantiferon gold test (32, 162). V případě průkazu latentní TBC infekce je nezbytná profylaktická terapie isoniazidem po dobu 6 měsíců. Biologickou léčbu je možné zahájit po 2 měsících profylaxe (38, 94, 218). Preventivní vyšetření stran TBC infekce v průběhu biologické léčby řídí pneumolog dle doporučení ftizeologické společnosti. Před zahájením biologické léčby je nutné u žen ve fertilním věku vyloučit graviditu (204).

### 1.7.2.2. Paradoxní reakce při terapii inhibitory TNF alfa

Kromě nežádoucích účinků výše jmenovaných selektivních imunosupresiv, které jsou standardně uváděny v příbalových letáčích jednotlivých léčivých přípravků na základě výstupů klinických studií, je potřeba brát v potaz možnost vzniku skupiny méně obvyklých vedlejších reakcí, které dokumentují podobnou patogenezi zdánlivě odlišných onemocnění a současně systémový charakter psoriázy. Tato zvláštní skupina nežádoucích účinků, registrovaná v průběhu terapie imunitně podmíněných onemocnění především preparáty ze skupiny inhibitorů TNF alfa, je označována termínem “paradoxní léková reakce” (50, 275). Jedná se o situace, kdy v průběhu terapie blokátory TNF alfa dochází k vzplanutí choroby, která je k anti TNF alfa terapii běžně indikována. Nejčastější formou těchto paradoxních reakcí jsou projevy kožní v podobě vzplanutí ložiskové psoriázy a různých psoriaziformních exantémů (50, 169, 181, 275). Mnohem vzácněji je na kůži popsán rozvoj jiných projevů např. v podobě sarkoidních granulomů. Spektrum extrakutánních paradoxních reakcí zahrnuje indukci Crohnovy choroby, kloubního zánětlivého onemocnění (revmatoidní artritida, psoriatická artritida) nebo akutní uveitidy. Tyto reakce mohou vznikat při terapii kteréhokoliv imunitně podmíněného onemocnění, které je indikováno k terapii inhibitory TNF alfa (181, 184, 255, 257).

Společným jmenovatelem vzniku paradoxních lékových reakcí se zdá být cytokinová dysbalance navozená cílenou inhibicí TNF alfa. Náhlá masivní blokáce TNF alfa s následnou amplifikací aktivity jiných prozánětlivých cytokinů - zejména IFN alfa - může u některých osob indukovat vzplanutí patogeneticky příbuzného onemocnění v geneticky predisponovaném terénu, přestože choroba primárně indikovaná k léčbě zůstává v remisi (110, 255, 275). V dermatologii se můžeme s uvedenými reakcemi setkat u všech tří doposud využívaných blokátorů TNF alfa – etanerceptu, adalimumabu i infliximabu (50, 110, 275). U novějších molekul zasahujících do osy IL23/IL17 je výskyt těchto paradoxních reakcí zatím

popsán celkem sporadicky (22, 207). Naopak jak ustekinumab, tak případně secukinumab a ixekizumab lze často využít k řešení těžkých paradoxních reakcí vzniklých po inhibitech TNF alfa v závislosti na jejich charakteru (169, 181, 249). Frekvence vzniku paradoxních reakcí navozená jednotlivými inhibitory TNF alfa se zásadně neliší a v různých retrospektivních studiích vychází podobně. Přece jen ale o něco častější a z pohledu mechanismu účinku jednotlivých preparátů logický je o něco vyšší výskyt uvedených reakcí u monoklonálních protilátek infliximabu a adalimumabu než u fúzního proteinu etanerceptu (50, 110, 275).

## **2. Cíl práce**

1. Hlavním cílem práce bylo srovnání efektivity a bezpečnosti jednotlivých metod systémové léčby těžkých forem psoriázy u pacientů léčených v letech 2005-2017 ve specializované poradně Kliniky chorob kožních a pohlavních LFUP a FN Olomouc.
2. Na základě získaných dat v korelaci s výstupy klinických studií a doporučeními renomovaných odborných společností pokusit se definovat a optimalizovat léčebnou strategii pro různé kategorie pacientů.
3. Na základě vlastních klinických poznatků definovat některé příčiny rezistence na biologickou léčbu.

## **3. Metodika**

Byl zhodnocen soubor 136 pacientů s těžkými formami psoriázy rezistentními k zevní léčbě a fototerapii, kteří byli na kožní klinice sledováni a léčeni systémovou terapií (vyjma fototerapie) v letech 2005-2017. Středně těžká až těžká psoriáza byla definována obecně známými hodnotícími kritérii chronické ložiskové psoriázy – rozsahem a intenzitou postižení měřenou nejpoužívanějším indexem PASI (Psoriasis Area Severity Index), jehož hodnota byla u sledovaných pacientů větší nebo rovna 10 (tab. 3), a také indexem DLQI (Dermatology Life Quality Index větší než 10), který hodnotí subjektivní vnímání závažnosti choroby pacientem (tab. 4). U jedinců zařazených do sledování byla současně neefektivní zevní terapie a fototerapie, nebo u nich po přechodném zlepšení potíží docházelo k časným rekurencím. S ohledem na věk, pohlaví pacientů a přidružená onemocnění byl indikován zpravidla některý z konvenčních preparátů. Biologická léčba byla nasazena ihned bez předchozí konvenční

terapie u 7 nemocných tam, kde byly standardní léky kontraindikovány vzhledem k přidruženým onemocněním. Při selhání účinnosti konvenčního preparátu nebo vzniku vedlejších účinků byl pacient převeden na jinou alternativní systémovou terapii. Indikace k zahájení biologické léčby vycházely z obecně platných kritérií stanovených Českou dermatologickou společností a úhradovými kritérii stanovenými plátcí zdravotní péče. Biologická léčba byla tedy doporučena u pacientů, kde selhaly alespoň dva standardní systémové léčebné postupy nebo tam, kde byla konvenční léčba kontraindikována.

Data byla analyzována pomocí statistického software IBM SPSS Statistics verze 22.

Významnost poklesu PASI 12. a 48. týden léčby byla posouzena pomocí Wilcoxonova párového testu. Vzhledem k násobnému porovnání byly výsledné hodnoty signifikance korigovány podle Bonferroniho. Významnost poklesu skóre DLQI byla posouzena, vzhledem k normální distribuci diferencí, pomocí Studentova párového t-testu. Spearmanova korelační analýza byla použita ke zjištění závislosti mezi změnou PASI a změnou DLQI skóre.

Normalita dat byla ověřena pomocí Shapirova-Wilkova testu. Všechny testy byly dělány na hladině významnosti 0,05

Terapeutické dávky jednotlivých přípravků byly aplikovány dle obecných doporučení výrobce a renomovaných dermatologických společností (tab. 2).

**Tab. 2 Dávkovací režimy konvenčních a biologických preparátů (podle European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis and British Association of Dermatologist's guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009 and 2017 (201, 229, 231)).**

Název preparátu	Doporučená iniciační dávka	Doporučená udržovací dávka
Metotrexát	5-10mg 1x týdně	5-30mg 1x týdně (per os, s.c., i.m.)
Cyklosporin A	2,5-3 (max. 5) mg/kg denně	<i>intervalová</i> – po navození remise např. 0,5mg/kg 1x za 14 dní nebo <i>kontinuální</i> – (0,5-3mg/kg denně), při relapsu přechodné navýšení, maximální délka terapie 2 roky
Acitretin	0,3-0,5mg/kg denně 4 týdny poté 0,5-0,8mg/kg denně	po navození remise nejnižší efektivní dávka
Adalimumab	80mg s.c. v týdnu 0	40mg s.c. 1x za 2 týdny
Etanercept	2x25mg nebo 2x50mg s.c. po dobu 12 týdnů	2x25mg nebo 1x 50mg s.c.
Infliximab	5mg/kg i.v. v týdnu 0, 2 a 6	5mg/kg i.v. každých 8 týdnů
Ustekinumab	45mg s.c. nebo 90mg s.c. (nad 100kg tělesné hmotnosti) v týdnu 0	45mg s.c. nebo 90mg s.c. v týdnu 4 a poté každých 12 týdnů
Secukinumab	300mg s.c. v týdnu 0,1, 2, 3 a 4	300mg s.c. každé 4 týdny
Ixekizumab	160mg s.c. v týdnu 0, poté 80mg s.c. v týdnu 2, 4, 6, 8, 10 a 12	80mg s.c. každé 4 týdny

K objektivizaci klinického nálezu byl použit standardní skórovací systém PASI (tab. 3) v týdnech 0, 12 a 48

**Tab. 3 PASI skóre**

	Hlava	Trup	Horní končetiny	Dolní končetiny
a. Erytém (0-4)				
b. Infiltrace (0-4)				
c. Deskvamace (0-4)				
d. Součet (0-12)				
plocha postižení psoriázou				
e. Stupeň postižení (0-6)	0 = žádné postižení 1 = méně než 10% 2 = 10-30% 3 = 30-50% 4 = 50-70% 5 = 70-90% 6 = 90-100%			
f. Stupeň postižení z řádku e				
g. součin řádku d, f				
h. koeficient lokalizace	x 0,1	x 0,3	x 0,2	x 0,4
i. lokální PASI = součin g, h				
j. celkové PASI = součet řádku i (0-72)				

Popis bodování závažnosti postižení:

**Erytém:** 1 - světle červený, 2 - červený (ne temně), 3 - rudý, 4 - temně rudý

**Infiltrace:** 1 - lehká, jasně hmatná, 2 - snadno hmatná s pozvolně vyvýšeným okrajem,  
3 - zřetelně hmatná s vyvýšenými okraji, 4 - výrazná s velmi tvrdými okraji

**Deskvamace:** 1 - jemné šupení některých ložisek, 2 - lamelózní šupiny na většině ložisek,  
3 - lamelózní drsné šupiny na většině ložisek, 4 - velmi hrubé šupiny na všech ložiscích

Bodování rozsahu postižení dané oblasti:

Při odhadu rozsahu postižené plochy se využívá měřítko lidské dlaně, která v různých oblastech představuje různé relativní hodnoty.

Plocha dlaně = 20% plochy hlavy, 12% plochy horních končetin, 6% plochy dolních končetin  
(včetně hýždí), 6% plochy trupu

*Koeficienty lokalizace*

Vychází se ze skutečnosti, že hlava = 10% povrchu těla (0,1), horní končetiny = 20% povrchu těla (0,2), trup = 30% povrchu těla (0,3), dolní končetiny = 40% povrchu těla (0,4)



K posouzení vlivu choroby na kvalitu života nemocných, jejich subjektivního vnímání nemoci a spokojenosti s léčbou byla použita česká verze dotazníku DLQI (tab. 4). Dotazník vyplňovala pouze skupina pacientů léčených biologiky, a to před zahájením biologické léčby a v jejím 12. týdnu.

#### **Tab. 4 Dermatologický index kvality života (DLQI)**

*1. Jak mnoho Vaše kůže během posledního týdne svědila, bolela, páčila nebo byla citlivá nebo podrážděná?*

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

---

*2. Nakolik jste byl během posledního týdne uveden do rozpaků, nebo jste si sám uvědomoval stav své kůže?*

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

---

*3. Jak moc Vám během posledního týdne Vaše kožní choroba překážela při nakupování, péči o domácnost nebo zahradu?*

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

O není podstatné

---

*4. Nakolik ovlivnil stav Vaší kůže během posledního týdne výběr oblečení?*

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

O není podstatné

---

*5. Nakolik stav Vaší kůže během posledního týdne ovlivnil Vaše společenské aktivity a náplň volného času?*

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

O není podstatné

---

**6. Jak Vám stav Vaší kůže během posledního týdne vadil při sportu?**

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

O není podstatné

---

**7. Zabránil Vám stav Vaší kůže během posledního týdne pracovat nebo studovat?**

O Ano

O Ne

O Není podstatné

---

**Pokud Ne, překážel Vám během posledního týdne stav Vaší kůže při práci nebo studiu?**

O hodně

O málo

O vůbec ne

---

**8. Měl jste kvůli stavu Vaší kůže v posledním týdnu nějaké problémy ve styku s partnerem, blízkými přáteli nebo příbuznými?**

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

O není podstatné

---

**9. Měl jste kvůli stavu Vaší kůže v posledním týdnu sexuální problémy?**

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

O není podstatné

---

**10. Způsobila Vám léčba Vašeho kožního onemocnění během posledního týdne nějaké problémy, např. zabrala příliš času, způsobila nepořádek?**

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

O není podstatné

---

*Bodové hodnocení odpovědí:*

velmi mnoho = 3, hodně = 2, málo = 1, vůbec ne = 0, není podstatné = 0, nezodpovězená otázka = 0

Otázka 7: odpověď „ano“ = 3, odpověď „ne“ nebo „není podstatné“, ale následně „hodně“ = 2 nebo „málo“ = 1

Výsledné DLQI = součet bodového hodnocení jednotlivých odpovědí (maximum 30, minimum 0).

Pokud nejsou zodpovězeny dvě a více otázek, dotazník není vyhodnocen.

*Vyhodnocení DLQI skóre:*

0-1 = žádné ovlivnění kvality života pacienta

2-5 = mírné ovlivnění kvality života pacienta

6-10 = středně intenzivní ovlivnění kvality života pacienta

11-20 = výrazné ovlivnění kvality života pacienta

21-30 = velmi výrazné ovlivnění kvality života pacienta

## 4. Výsledky

Výsledky jsou prezentovány v tabulkách a komentovány v diskuzi.

**Tab. 5 Popis souboru pacientů**

<b>Pohlaví</b>	89/47
muži/ženy	(65%/35%)
<b>Věk (roky)</b>	50,4 ± 13,5
průměr±SD (min-max)	(22-84)

**Tab. 6 Rozdělení souboru podle typu psoriázy.**

Typ psoriázy	Muži (%)	Ženy (%)	Celkem (%)
I. typ	76 (85,4)	38 (80,9)	114 (83,8)
II. typ	13 (14,6)	9 (19,1)	22 (16,2)
Celkem	89 (65,4)	47 (34,6)	136 (100,0)

**Tab. 7 Současný výskyt psoriatické artritidy (PsA)**

Typ psoriázy	Muži (%)	Ženy (%)	Celkem (%)
I. typ	32 (35,9)	16 (34,0)	48 (42,1)
II. typ	7 (7,9)	4 (8,0)	11 (50,0)
Celkem	39 (43,8)	20 (42,0)	59 (43,4)

**Tab. 8 Současný výskyt metabolického syndromu (hypertenze, diabetes mellitus II. typu, hyperlipidémie, obezita – alespoň 3 ze 4 uvedených)**

Typ psoriázy	Muži / %	Ženy / %	Celkem / %
I. typ	19 (21,3)	6 (12,8)	25 (21,9)
II. typ	4 (4,5)	3 (6,4)	7 (31,8)
Celkem	23 (25,8)	9 (19,2)	32 (23,5)

Do sledovaného souboru bylo zařazeno celkem 136 pacientů, muži převažovali nad ženami. Nejmladšímu pacientovi bylo 22 let, nejstaršímu 84 let. Řada pacientů vystřídala více preparátů z důvodů malého efektu léčby nebo jejích vedlejších účinků, takže celkový součet pacientů v jednotlivých terapeutických skupinách je výrazně vyšší (348) než jejich absolutní počet.

**Tab. 9 Počet pacientů s léčbou**

Počet pacientů	N
Cyklosporin	38
Metotrexát	85
Acitretin	36
Adalimumab	43
Etanercept	56
Ustekinumab	31
Secukinumab	18
Infliximab	20
Ixekizumab	6
Biosimilární infliximab	15

**Tab. 10 Počet pacientů s biologickou léčbou podle léčebné linie**

Počet pacientů	1. linie	2. a vyšší linie
Adalimumab	20	23
Etanercept	36	20
Infliximab	12	8
Biosimilární infliximab	5	10
Ustekinumab	8	23
Secukinumab	6	12
Ixekizumab	0	6

**Tab. 11 Počet biologických preparátů ordinovaných u pacientů**

Počet preparátů	M	Ž	Celkem
1	27	18	45
2	20	13	33
3	13	5	18
4	6	2	8
5	1	0	1
6	1	1	2
7	1	0	1
Celkem	69	39	108

**Tab. 12 Rezistence na biologickou léčbu – vztah k metabolickému syndromu**

3 a více léčebných linií	M	Ž	Celkem
	22	8	30
Z toho metabolický syndrom	20 (90,9%)	4 (50%)	24 (80%)

Celkem u 30 pacientů muselo být použito 3 a více biologických preparátů. Důvodem byla nedostatečná léčebná odpověď na jednotlivé přípravky. Společným jmenovatelem u této skupiny pacientů byla přítomnost metabolického syndromu (80% nemocných). Zvláště markantní byla tato skutečnost v mužské populaci, kde téměř u 91% mužů vyznačujících se neuspokojivou odezvou na cílenou léčbu byl přítomen metabolický syndrom.

#### Analýza PASI

U všech preparátů bylo prokázáno signifikantní snížení PASI 12. týden léčby ve srovnání se vstupními hodnotami. Signifikantní pokles PASI 48. týden léčby byl prokázán u všech preparátů kromě secukinumabu a ixekizumabu (neměřilo se). Dále byl měřen také další pokles PASI mezi 12. a 48. týdnem léčby. Podle předpokladů byl signifikantní u pomaleji nastupujících preparátů etanerceptu a ustekinumabu a poměrně překvapivě i u účinku rychle dosahujícího infliximabu (tab. 13a – i).

**Tab. 13 (a-i) Základní popisné charakteristiky PASI v týdnu 0, 12 a 48 a výsledky párového porovnání (p- hodnoty Wilcoxonova párového testu).**

**Tab. 13a**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	vstupní vs. 12T	vstupní vs. 48T	12T vs. 48T
Cyklosporin Vstupní PASI	23,0	7,4	22,5	11	38,9	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,002</b>	1,000
Cyklosporin 12. týden PASI	11,7	8,2	8,6	0,9	33,4			
Cyklosporin 48. týden PASI	8,3	5,5	6,8	2,8	22,1			

**Tab. 13b**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	vstupní vs. 12T	vstupní vs. 48T	12T vs. 48T
Metotrexát Vstupní PASI	18,7	5,9	16,8	11	38,4	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	0,810
Metotrexát 12. týden PASI	10,6	6,8	8,7	1,8	35,6			
Metotrexát 48. týden PASI	6,6	4,1	6,0	0	16,8			



**Tab. 13c**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	vstupní vs. 12T	vstupní vs. 48T	12T vs. 48T
Acitretin Vstupní PASI	20,1	8,2	17,7	11,8	48,2	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,035</b>	0,786
Acitretin 12. týden PASI	14,0	6,5	13,9	4,8	35,4			
Acitretin 48. týden PASI	10,7	5,5	9,2	3,9	22,8			

**Tab.13d**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	vstupní vs. 12T	vstupní vs. 48T	12T vs. 48T
Adalimumab Vstupní PASI	18,7	7,6	16,4	10	36,8	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	1,000
Adalimumab 12. týden PASI	5,9	5,9	3,6	0	25,2			
Adalimumab 48. týden PASI	3,7	4,6	1,8	0	18,9			

**Tab. 13e**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	vstupní vs. 12T	vstupní vs. 48T	12T vs. 48T
Etanercept Vstupní PASI	20,0	9,2	17,2	10	52,2			
Etanercept 12. týden PASI	7,1	5,3	5,1	0,6	22,4	< <b>0,0001</b>	< <b>0,0001</b>	<b>0,004</b>
Etanercept 48. týden PASI	3,1	2,1	2,8	0	8,5			

**Tab. 13f**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	vstupní vs. 12T	vstupní vs. 48T	12T vs. 48T
Ustekinumab Vstupní PASI	22,1	12,6	18,0	10	59,0			
Ustekinumab 12. týden PASI	6,0	6,5	3,8	0	32,4	< <b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,030</b>
Ustekinumab 48. týden PASI	2,6	3,2	1,6	0	13,2			

**Tab. 13g**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	vstupní vs. 12T	vstupní vs. 48T	12T vs. 48T
Secukinumab Vstupní PASI	20,7	8,5	17,3	12	37,6	<b>0,0006</b>	0,054	0,700
Secukinumab 12. týden PASI	4,0	5,0	2,2	0	17,4			
Secukinumab 48. týden PASI	3,0	4,6	1,4	0	12,8			

**Tab. 13h**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	vstupní vs. 12T	vstupní vs. 48T	12T vs. 48T
Infliximab Vstupní PASI	24,5	13,9	18,8	10,5	51,4	<b>0,0004</b>	<b>0,003</b>	<b>0,019</b>
Infliximab 12. týden PASI	5,5	6,4	2,8	0	22,6			
Infliximab 48. týden PASI	2,6	1,7	2,3	0	6,3			

**Tab. 13ch**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	vstupní vs. 12T
Ixekizumab Vstupní PASI	20,1	13,0	15,5	11,6	46,2	<b>0,028</b>
Ixekizumab 12. týden PASI	2,5	2,4	1,9	0	6,4	
Ixekizumab 48. týden PASI	-	-	-	-	-	

**Tab. 13i**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	vstupní vs. 12T	vstupní vs. 48T	12T vs. 48T
Biosimilární infiximab Vstupní PASI	25,9	14,4	22,6	11,4	54,6	<b>0,002</b>	<b>0,013</b>	1,000
Biosimilární infiximab 12. týden PASI	5,3	9,0	2,2	0	36,4			
Biosimilární infiximab 48. týden PASI	4,2	6,6	1,6	0	22,4			

**Tab. 14 Pokles PASI v % vzhledem k výchozí hodnotě, 12. týden**

Pokles PASI 12T (%)	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum
Cyklosporin	51,4	29,9	61,4	-2,2	94,8
Metotrexát	45,1	24,3	48,4	1,7	88,7
Acitretin	31,3	17,7	29,3	4,3	76,4
Adalimumab	66,5	30,6	77,1	-12,7	100,0
Etanercept	59,0	34,8	70,5	-45,1	98,6
Ustekinumab	68,4	33,9	76,4	-68,8	100,0
Secukinumab	80,7	25,7	89,9	19,0	100,0
Infliximab	78,7	13,7	80,8	49,2	100,0
Ixekizumab	87,1	12,8	87,8	63,8	100,0
Biosimilární infliximab	81,8	19,6	90,4	33,3	100,0

**Tab. 15 Pokles PASI v % vzhledem k výchozí hodnotě, 48. týden**

Pokles PASI 48T (%)	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum
Cyklosporin	64,8	20,4	70,8	31,6	88,6
Metotrexát	62,9	20,1	60,9	18,2	100,0
Acitretin	45,2	18,2	37,9	25,0	84,1
Adalimumab	77,8	24,9	87,8	10,4	100,0
Etanercept	82,0	14,0	86,8	38,0	100,0
Ustekinumab	86,1	16,1	90,8	33,3	100,0
Secukinumab	89,2	14,9	95,7	60,7	100,0
Infliximab	88,6	6,9	90,2	74,7	100,0
Ixekizumab	-	-	-	-	-
Biosimilární infliximab	76,2	40,8	93,5	-35,8	100,0

**Tab. 16 Pokles PASI minimálně o 75% (PASI 75) vzhledem k výchozí hodnotě, 12. týden**

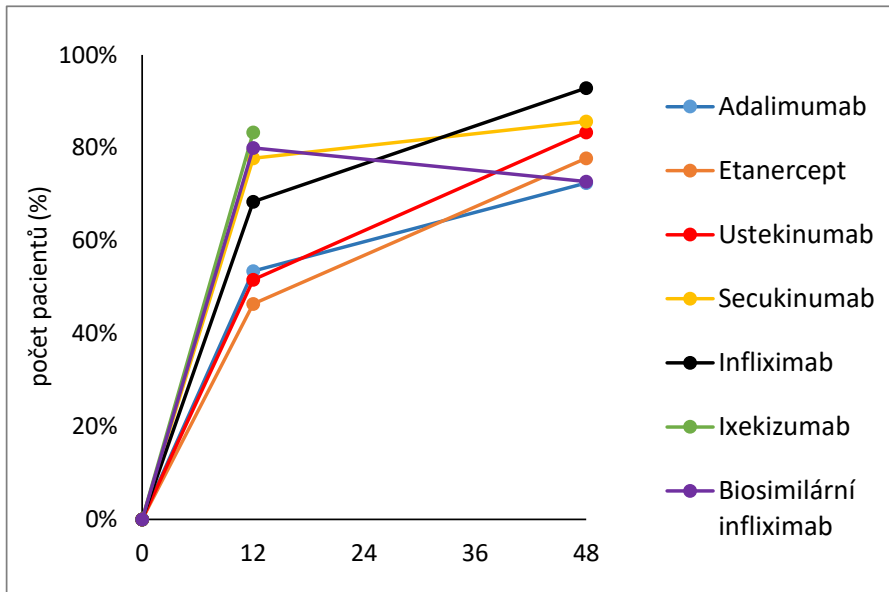
PASI 75, 12T	počet	procento
Cyklosporin	11	29,7%
Metotrexát	11	13,4%
Acitretin	1	2,9%
Adalimumab	23	53,5%
Etanercept	26	46,4%
Ustekinumab	16	51,6%
Secukinumab	14	77,8%
Infliximab	13	68,4%
Ixekizumab	5	83,3%
Biosimilární infliximab	12	80,0%

**Tab. 17 Pokles PASI minimálně o 75% (PASI 75) vzhledem k výchozí hodnotě, 48. týden**

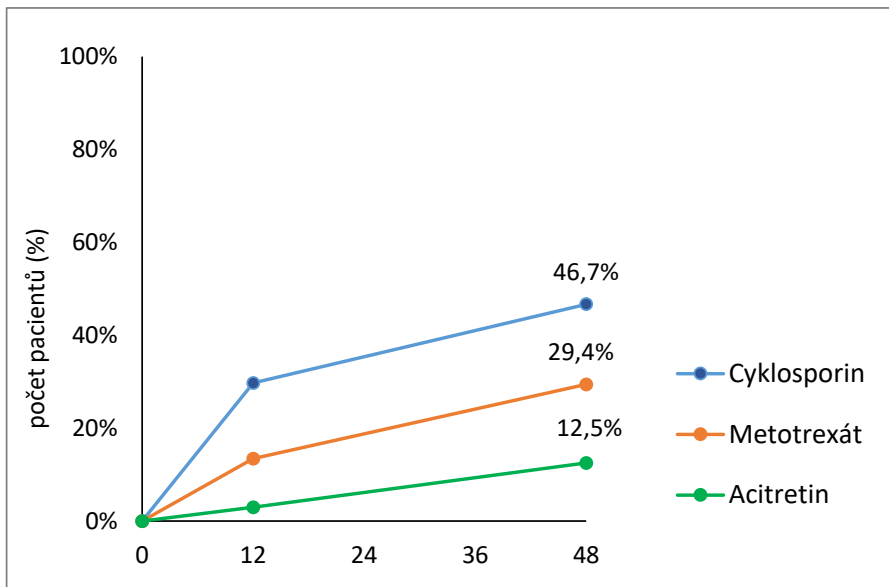
PASI 75, 48T	počet	procento
Cyklosporin	7	46,7%
Metotrexát	10	29,4%
Acitretin	1	12,5%
Adalimumab	21	72,4%
Etanercept	28	77,8%
Ustekinumab	20	83,3%
Secukinumab	6	85,7%
Infliximab	13	92,9%
Ixekizumab	-	-
Biosimilární infiximab	8	72,7%



**Graf. 1 Dosažení PASI 75 u biologických preparátů v týdnu 12 a 48**



**Graf. 2 Dosažení PASI 75 u konvenčních preparátů v týdnu 12 a 48**



**Tab. 18 Změna skóre DLQI 12. týden**

	Průměr	SD	Medián	Minimum	Maximum	p
Adalimumab, DLQI 0.týden	14,0	4,3	14,0	8	22	<b>&lt; 0,0001</b>
Adalimumab, DLQI 12.týden	5,3	5,2	3,0	0	22	
Adalimumab, pokles DLQI 12T	8,7	5,8	9,0	-2	20	
Etanercept, DLQI 0.týden	13,8	3,6	13,5	7	22	<b>&lt; 0,0001</b>
Etanercept, DLQI 12.týden	6,0	4,7	4,0	1	20	
Etanercept, pokles DLQI 12T	7,8	5,5	8,0	-3	20	
Ustekinumab, DLQI 0. týden	14,9	4,1	14,0	8	24	<b>&lt; 0,0001</b>
Ustekinumab, DLQI 12. týden	4,9	3,5	5,0	0	16	
Ustekinumab, pokles DLQI 12T	10,0	5,1	11,0	-4	22	
Secukinumab, DLQI 0.týden	14,6	3,5	14,5	10	22	<b>&lt; 0,0001</b>
Secukinumab, DLQI 12.týden	3,4	3,8	2,0	0	14	
Secukinumab, pokles DLQI 12T	11,2	5,6	11,0	0	21	
Infliximab, DLQI 0.týden	13,3	3,1	12,0	9	20	<b>0,0001</b>
Infliximab, DLQI 12.týden	3,4	1,6	3,0	1	6	
Infliximab, pokles DLQI 12T	9,7	3,3	8,0	6	16	
Ixekizumab, DLQI 0.týden	11,8	3,3	12,0	8	16	<b>&lt; 0,0001</b>
Ixekizumab, DLQI 12.týden	1,5	1,2	2,0	0	3	
Ixekizumab, pokles DLQI 12T	10,3	2,7	10,5	6	14	
Biosimilární infliximab, DLQI 0. týden	14,1	3,9	16,0	8	21	<b>0,001</b>
Biosimilární infliximab, DLQI 12. týden	3,5	3,0	2,0	0	12	
Biosimilární infliximab, pokles DLQI 12T	10,7	3,2	10,0	5	15	

U všech preparátů došlo k statisticky signifikantnímu poklesu DLQI skóre (Studentův párový test, resp.

Wilcoxonův párový test).

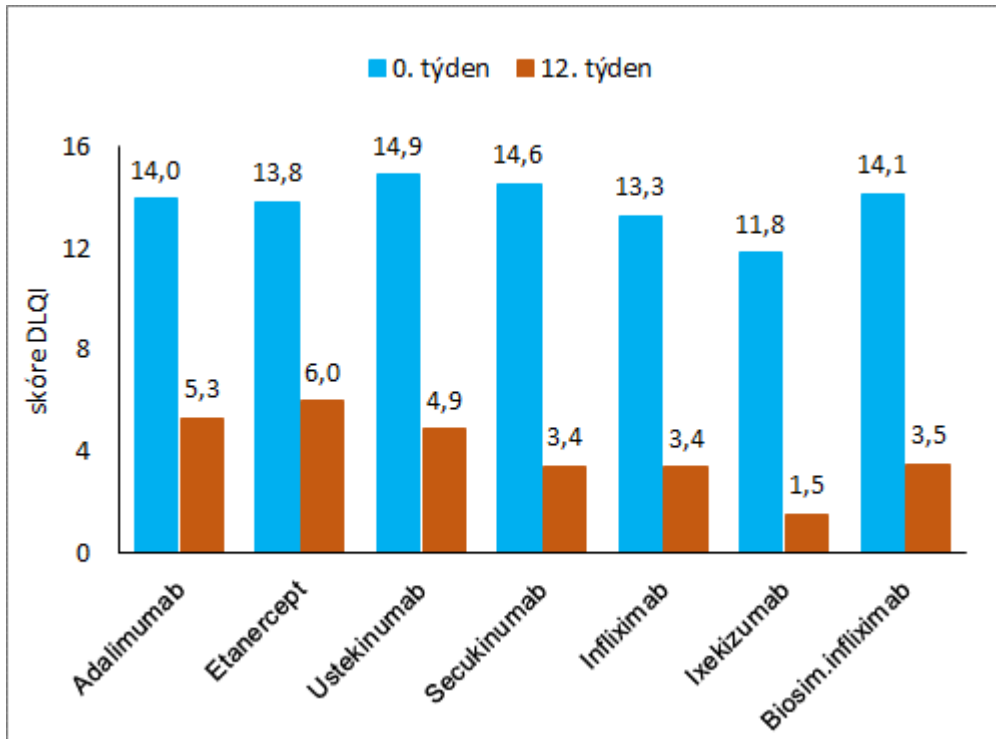
**Tab. 19 Korelace změny DLQI skóre a poklesu PASI**

	Spearmanův korelační koeficient	p
Adalimumab	<b>0,754</b>	< <b>0,0001</b>
Etanercept	<b>0,851</b>	< <b>0,0001</b>
Ustekinumab	<b>0,785</b>	< <b>0,0001</b>
Secukinumab	<b>0,742</b>	<b>0,0004</b>
Infliximab	<b>0,466</b>	<b>0,044</b>
Ixekizumab	-	-
Biosimilární infliximab	<b>0,601</b>	<b>0,018</b>

U všech preparátů byla zjištěna signifikantní pozitivní korelace mezi poklesem PASI a poklesem DLQI skóre. U preparátu ixekizumab nebyla závislost hodnocena kvůli malému počtu dat.

### Graf. 3 Pokles skóre DLQI 12. týden

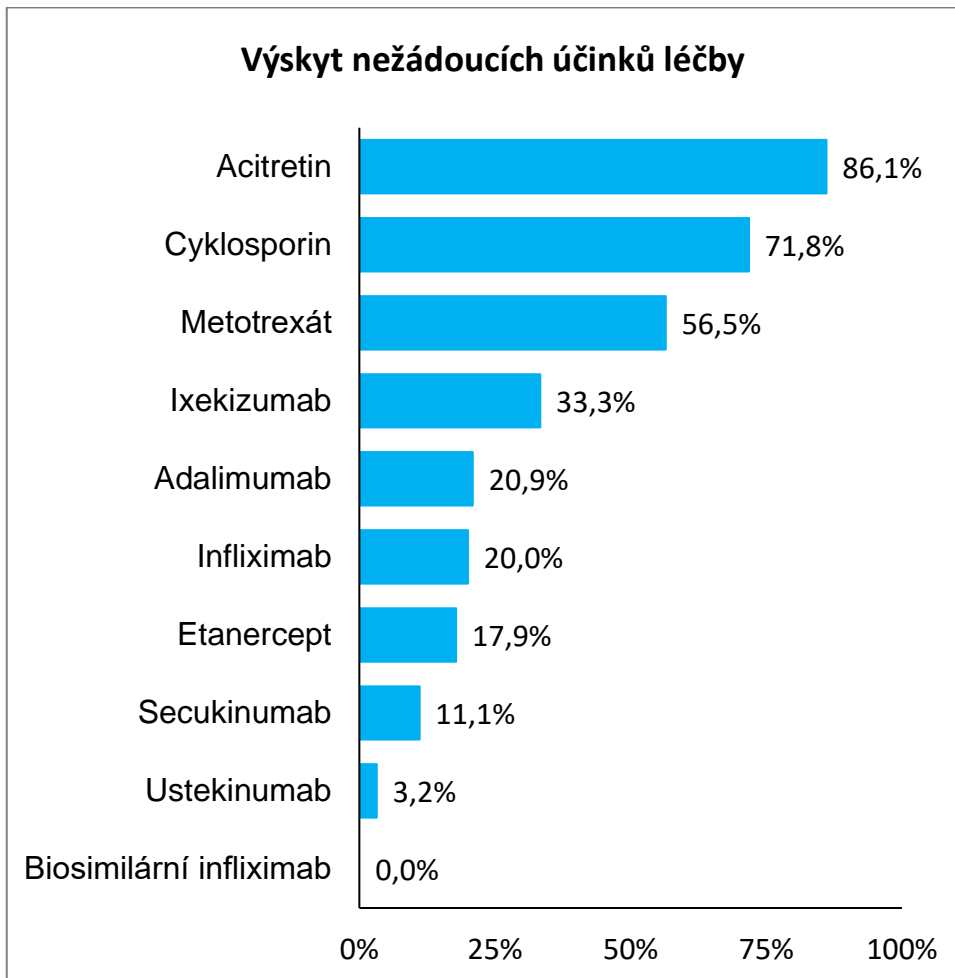
V grafu je znázorněna průměrná hodnota skóre DLQI 0. týden a 12. týden léčby.



**Tab. 20 Výskyt nežádoucích účinků léčby (NÚ)**

Výskyt NÚ	počet	procento
Cyklosporin	28	71,8%
Metotrexát	48	56,5%
Acitretin	31	86,1%
Adalimumab	9	20,9%
Etanercept	10	17,9%
Ustekinumab	1	3,2%
Secukinumab	2	11,1%
Infliximab	4	20,0%
Ixekizumab	2	33,3%
Biosimilární infliximab	0	0%

**Graf. 4**



**Tab. 20a Nežádoucí účinky cyklosporin**

NÚ	GIT	HT	JT	renál. toxicita	slabost	třes	únava
Cyklosporin	12	10	3	3	2	7	6
	31%	26%	8%	8%	5%	18%	15%

**Tab. 20b Nežádoucí účinky metotrexát**

NÚ	GIT	JT	leukopenie	anemie	trombopenie	inf.HCD	únava, slabost
Metotrexát	34	18	2	2	1	1	2
	40%	21%	2%	2%	1%	1%	2%

**Tab.20c Nežádoucí účinky acitretin**

NÚ	GIT	JT	únava	lipidy	suchost sliznic	defluvium
Acitretin	1	12	1	11	12	2
	3%	33%	3%	31%	33%	6%

**Tab. 20d Nežádoucí účinky adalimumab**

NÚ	pneumonie	pyelonefritida	inf. HCD	borelióza, demyel.lož	herpes zoster	paradoxní psor. reakce
Adalimumab	2	1	3	1	1	1
	5%	2%	7%	2%	2%	2%

**Tab. 20e Nežádoucí účinky etanercept**

NÚ	malignit a	demyel. lož	JT	M.Crohn	myelodyspl. syndrom	inf. HCD	gastroenteritida virová
Etanercept	2	1	1	1	1	3	1
	4%	2%	2%	2%	2%	5%	2%

**Tab. 20f Nežádoucí účinky ustekinumab**

NÚ	if. HCD
Ustekinumab	1
	3%

**Tab. 20g Nežádoucí účinky secukinumab**

NÚ	malignita	erysipel
Secukinumab	1	1
	6%	6%



**Tab. 20h Nežádoucí účinky infliximab**

NÚ	alerg. reakce	malignita	pozdní hypersenzitivita
Infliximab	2	1	1
	10%	5%	5%

**Tab. 20ch Nežádoucí účinky ixekizumab**

NÚ	lokální reakce
Ixekizumab	2
	33%

Vysvětlivky:

GIT – gastrointestinální potíže – nauzea, zvracení, průjem

JT – elevace jaterních transamináz

HT – rozvoj hypertenze

Inf.HCD – opakované těžší infekce horních cest dýchacích

MDS – myelodysplastický syndrom

**Tab. 21 Ukončení léčby (v průběhu celého sledovaného období 2005 – 2017)**

Ukončení léčby	počet	procento
Cyklosporin	37	97,4%
Metotrexát	75	88,2%
Acitretin	35	97,2%
Adalimumab	25	58,1%
Etanercept	37	66,1%
Ustekinumab	10	32,3%
Secukinumab	3	16,7%
Infliximab	19	95,0%
Ixekizumab	0	0,0%
Biosimilární infliximab	8	53,3%

**Tab. 22 Důvody ukončení léčby u jednotlivých preparátů (a-ch)****Tab.22a Důvod ukončení léčby cyklosporin**

Důvod ukončení	NÚ	nedostatečný efekt	limit 2 let
Cyklosporin	17	25	6
	44%	64%	15%

**Tab. 22b Důvod ukončení léčby metotrexát**

Důvod ukončení	NÚ	nedostatečný efekt	kumulace
Metotrexát	39	62	2
	46%	73%	2%

**Tab. 22c Důvod ukončení léčby acitretin**

Důvod ukončení	NÚ	nedostatečný efekt
Acitretin	24	31
	67%	86%

**Tab. 22d Důvod ukončení léčby adalimumab**

Důvod ukončení	NÚ	nedostatečný efekt
Adalimumab	4	21
	9%	49%

**Tab 22e Důvod ukončení léčby etanercept**

Důvod ukončení	NÚ	nedostatečný efekt	non compliance	úmrtí
Etanercept	5	27	3	2
	9%	48%	5%	4%

**Tab. 22f Důvod ukončení léčby ustekinumab**

Důvod ukončení	nedostatečný efekt	jiný
Ustekinumab	8	2
	26%	6%

**Tab. 22g Důvod ukončení léčby secukinumab**

Důvod ukončení	NÚ	nedostatečný efekt
Secukinumab	1	2
	6%	11%

**Tab. 22h Důvod ukončení léčby infliximab**

Důvod ukončení	NÚ	nedostatečný efekt	ek. switch	non compliance
Infliximab	4	7	7	1
	20%	35%	35%	5%

**Tab. 22ch Důvod ukončení léčby biosimilární infliximab**

Důvod ukončení	nedostatečný efekt
Biosimilární infliximab	8
	53%

Mezi hlavní důvody ukončení léčby u všech sledovaných preparátů patří jednoznačně selhání účinnosti a nežádoucí účinky. U řady pacientů léčených konvenčními preparáty byly nežádoucí účinky a selhání léčby v příčinné souvislosti, protože toxicita léčby vedla k nucené redukci dávek léků a následnému selhání účinnosti. V těchto případech byly jako důvod ukončení léčby evidovány oba jmenované faktory.

## 5. Diskuze

S ohledem na pokroky ve výzkumu patogeneze psoriázy jsou v posledních několika letech pro terapii této choroby dostupné zcela nové preparáty ze skupiny selektivních imunosupresiv, které zásadně změnily prognózu a kvalitu života pacientů s nejtěžšími formami onemocnění. Tyto přípravky, tzv. biologická léčiva, byly zavedeny i do terapie dalších imunitně podmíněných onemocnění, jejichž patogeneze je v mnohých rysech blízká psoriáze (21, 252). Zavedení těchto přípravků do dermatologické praxe znamenalo určitou renesanci systémové terapie psoriázy obecně. Přístup k systémové léčbě vyjma fototerapie, která je řazena rovněž mezi metody systémové konvenční terapie, byl totiž na řadě dermatologických pracovišť v České republice ještě v nedávné minulosti značně defenzivní. Vypracování prvních doporučených postupů České dermatovenerologické společnosti pro biologickou léčbu psoriázy v r. 2006, vycházejících z doporučení velkých národních společností, podpořilo změnu v přístupu k systémové terapii (20). Léčba pacientů s těžkými formami onemocnění se začala soustřeďovat do specializovaných center velkých nemocnic a postupem času byla vypracována poměrně dobrá organizace péče o tyto nemocné. Protože předpokladem pro nasazení biologické léčby je kromě závažnosti choroby selhání alespoň dvou ze čtyř konvenčních terapeutických postupů případně jejich kontraindikace, počty pacientů léčených různými metodami systémové terapie se výrazně zvýšily (45, 179). Tato opatření vedla k podstatnému zlepšení kvality života nemocných a řadě pacientů umožnila návrat do běžného života (140, 213, 216, 225, 264). Určitá „podléčenost“ pacientů s těžkými formami psoriázy však v České republice stále přetrvává, a to hlavně z důvodu poměrně skeptického přístupu značné části ambulantních dermatologů ke konvenční systémové léčbě. Příčinou rezervovanosti ambulantních specialistů k těmto metodám léčby je pravděpodobně mimo jiné časová náročnost péče o tyto nemocné, související s nutností pravidelných klinických a laboratorních kontrol. Do center biologické léčby se pak velmi často dostávají

pacienti, kteří sice splňují kritéria pro terapii biologickými přípravky z pohledu závažnosti onemocnění, nikoliv však z pohledu vyčerpání ostatních léčebných možností. Snahou lékařů z center by měla být co nejširší propagace bezpečné systémové léčby těžkých forem psoriázy i na spádových pracovištích, zejména v ordinacích s dostupným laboratorním zázemím. Jen tak lze dosáhnout stavu, kdy každému pacientovi bude poskytnuta léčba optimální s ohledem na závažnost psoriázy a celkový zdravotní stav, neboť je nad rámec kapacitních možností specializovaných center soustředit a dispenzarizovat všechny pacienty ze spádového regionu indikované pro systémovou konvenční terapii. Lze konstatovat, že aktivit na tomto poli v podobě pořádání edukačních regionálních seminářů i velkých kongresů neustále přibývá, což je zejména důsledkem vývoje nových selektivních imunosupresiv a jejich následného vstupu do léčebné praxe. Situace v celkové organizaci péče o pacienty s psoriázou se tak v posledních 2-3 letech výrazně posunula dopředu a dalo by se říci, že v některých regionech se začíná blížit optimálnímu stavu.

Předkládaná práce se zaměřila na vyhodnocení vlastních zkušeností s jednotlivými metodami systémové léčby psoriázy, porovnání výsledků léčby s výstupy jiných rozsáhlých souborů, na srovnání výhod a nevýhod jednotlivých preparátů, posouzení jejich bezpečnosti, na definování některých faktorů vedoucích k rezistenci na léčbu a konečně bylo snahou vymezit terapeutické cíle a optimální postup pro jejich dosažení. Do sledovaného souboru byli zařazeni pouze pacienti se středně těžkou a těžkou formou chronické ložiskové psoriázy, tak jak ji definují obecná kritéria především za pomoci indexu PASI. Do souboru sledovaných pacientů byli zařazeni jen ti nemocní, kteří byli během posledních 12-ti let po dobu léčby kterýmkoliv přípravkem klinicky a laboratorně souvisle sledováni nejméně 48 týdnů ve specializované poradně kožní kliniky. Tuto podmínku nesplnila řada pacientů léčených konvenčními preparáty, u kterých byla terapie na našem pracovišti zavedena, ale v dalším období byli tito pacienti sledováni na spádovém pracovišti, nebo pacienti, kteří byli v našem

centru pouze konzultováni. Z těchto důvodů nevyovídají počty pacientů našeho souboru zařazených do jednotlivých skupin podle ordinované léčby, konkrétně u preparátů konvenčních, o skutečné „proléčenosti“ konvenční systémovou léčbou v daném regionu. Výsledky přesto ukazují některé zajímavé skutečnosti a dovolují vyvození řady závěrů. Vyhodnocení dlouhodobějších dat (tzn. hodnotící terapii v horizontu delším než 48 týdnů) nebylo předmětem sledování, protože by došlo ke značné redukci souboru pacientů a úplné eliminaci některých sledovaných skupin vzhledem ke skutečnosti, že v posledních 2-3 letech vstoupila do léčebné praxe nová skupina selektivních imunosupresiv z kategorie inhibitorů IL 17, konkrétně secukinumab a ixekizumab. Pacienti na kombinované systémové terapii nebyli vyčleněni do zvláštních skupin vzhledem k malému počtu případů nebo s ohledem na krátkodobé a přechodné užití kombinované léčby, takže vyhodnocení sledovaných parametrů by u dané skupiny pacientů nebylo dostatečně validní. Ze stejného důvodu nebyli do sledování zařazeni 2 pacienti léčení apremilastem.

Ve sledovaném souboru převažovali muži (65%) nad ženami (35%) (tab. 5). Průměrný věk pacientů ve sledovaném souboru byl 50,4 let (tab. 5). 83,8% pacientů mělo I. typ psoriázy, 16,2% II. typ (tab. 6). Dominance I. typu psoriázy je tak v našem souboru o něco vyšší, než je obecně uváděno v průměrné populaci (cca 70%/30% ve prospěch I. typu) (122). 43,4% všech pacientů trpělo současně v době sledování některou z forem PsA v různém stupni závažnosti (tab. 7), což odpovídá horní hranici obecně uváděného rozmezí (122, 123, 167). U pacientů sledovaného souboru ale vždy dominovala závažnost kožního postižení nad postižením kloubním, takže systémová terapie byla ve všech případech ordinována dermatologem. U klinicky závažnějších případů PsA bylo nasazení systémové léčby vždy konzultováno s revmatologem, tak aby terapie synergicky redukovala zánětlivou aktivitu kožní i kloubní. Téměř u čtvrtiny nemocných (23,5%) byl současně diagnostikován



metabolický syndrom (tab. 8). Přítomnost této skupiny komorbidit často výrazně limitovala spektrum terapeutických možností a u části pacientů byla konvenční systémová léčba zcela kontraindikována. Současně u této kategorie pacientů byla pozorována výrazně horší odpověď na biologickou léčbu v porovnání s ostatní populací v souboru, a to zejména ve smyslu primární rezistence (tab. 12). Toto pozorování sice nebylo předmětem statistického zpracování, ale obecně právě skupina pacientů s metabolickým syndromem byla terapeuticky nejproblematictější a navození remise se často zdařilo až použitím několikáté linie biologické léčby. Tři a více biologických preparátů bylo nutné použít u 30 ze 108 pacientů léčených skupinou selektivních imunosupresiv (32,3 %), a až na výjimky se jednalo právě o výše uvedenou kategorii pacientů s metabolickým syndromem (tab. 11, 12). Problém primární rezistence na cílenou léčbu je pravděpodobně způsoben souhrou genetických faktorů a fenotypových vlastností (153, 188). Zatímco detekci genových polymorfismů jako prediktorů odpovědi na biologickou léčbu lze v současné době považovat spíše za metodu experimentální a pro rutinní praxi obtížně využitelnou, vytipování klinických prediktorů je reálnější. Ve shodě s některými dalšími pracemi jsme pozorovali výrazně horší odpověď u pacientů obézních (192, 206). Dalším významným faktorem, který podstatně ovlivňoval primární rezistenci na biologickou léčbu, byl v našem souboru diabetes mellitus II. typu, a to zejména v případě jeho neuspokojivé kompenzace. U této kategorie pacientů (obezita, diabetes mellitus II. typu) je při volbě konkrétního preparátu vhodné přihlídnout k výstupům klinických studií, které nám dávají přehled o pravděpodobnosti dosažení stanoveného terapeutického cíle (PASI 75 či PASI 90) (89, 192, 228). Dosažení terapeutického cíle resp. remise onemocnění obecně, a v této kategorii pacientů obzvláště, je výrazně pravděpodobnější u nejnovější skupiny preparátů – inhibitorů IL 17 (25, 31, 202) – což jsme si ověřili i u našich pacientů (249). Do terapie inhibitory IL 17 (secukinumab, ixekizumab) byli primárně zařazeni i s ohledem na původní indikační kritéria pacienti ve vyšších terapeutických liniích, u kterých

selhala předchozí léčba. I v této skupině velmi rezistentních forem onemocnění se v naprosté většině případů podařilo při terapii inhibitory IL 17 dostat průběh onemocnění pod kontrolu a navodit remisi onemocnění, v našem případě vyjádřenou dosažením PASI 75 (tab 16, graf 1). Z výstupů prezentovaných v tabulkách je zřejmé, že podobných statisticky signifikantních čísel z pohledu efektivity bylo dosaženo i pomocí ostatních biologických preparátů v týdnu 12 i 48 (tab 16, 17, graf 1), nicméně tato data nepřihlížejí k terapeutické linii – příznivější terapeutickou odpověď lze ze zkušeností předpokládat u první, případně i u druhé terapeutické linie, než u linie třetí a vyšší. Kromě inhibitorů IL 17 se na základě našich zkušeností ukazuje být u skupiny komplikovanějších a rezistentnějších případů efektivní i infliximab, který je v terapii těžkých forem psoriázy s nástupem nové generace selektivních imunosupresiv stále více odsouván do pozadí. Primární terapeutická odpověď infliximabu je ovšem u těchto komplikovaných pacientů obvykle velmi dobrá pravděpodobně i díky možnosti přesné titrace dávky v závislosti na hmotnosti pacienta (obr. 38 – 41). Problémem bývá u některých pacientů spíše vznik sekundární rezistence z důvodu tvorby neutralizačních protilátek. Intenzitu tvorby neutralizačních protilátek proti infliximabu se snažíme redukovat v případech, kde je to možné, současným podáváním nižších dávek MTX, jak je doporučováno řadou autorů (42, 115, 170, 194, 214, 252). Menší obliba infliximabu v dermatologii při léčbě psoriázy je způsobena i určitým rizikem vzniku alergických infuzních reakcí, se kterými se setkáváme nejčastěji při prvních aplikacích léku, a která zřejmě souvisí se strukturou molekuly infliximabu s poměrně vysokým obsahem myší komponenty (42, 115, 194). Zdá se, že rizikovější z pohledu vzniku alergických reakcí jsou zejména pacienti s anamnézou alergie na jiné látky a astmatici, jak jsme zaznamenali v našem souboru. Nevýhodou infliximabu proti konkurenčním přípravkům je rovněž poměrně značná časová náročnost aplikace, kdy je potřeba pravidelné monitorování pacienta po celou dobu 2-hodinové infuze a 1 hodinu po jejím ukončení. Určitým limitem je i to, že po delším nuceném

přerušení léčby (12 a více týdnů) je znovuzahájení terapie infliximabem problematické s ohledem na riziko vzniku pozdní hypersenzitivity. Pro opakované podání není tedy infliximab příliš vhodný (194, 214). V našem souboru jsme zaznamenali případ pacientky, kde primárně úspěšná terapie infliximabem musela být přerušena a pacientka byla převedena na etanercept. Po selhání jeho účinnosti byla asi po 6 letech pacientka převedena na původně účinný infliximab s následným vznikem febrilií, generalizované kopřivky a masivního relapsu psoriázy, a to již v průběhu prvních 2 infuzí. Předpoklad vzniku pozdní hypersenzitivity byl potvrzen průkazem vysokých titrů protilátek proti infliximabu a současně minimální terapeutickou koncentrací infliximabu v séru nemocné. Opětovné stabilizace stavu a navození remise onemocnění bylo dosaženo až nasazením ustekinumabu (obr. 34 - 37). Ani dlouhý časový interval mezi prvním a opakovaným podáním infliximabu riziko pozdní hypersenzitivity evidentně nevylučuje, i když většinou je tato komplikace popisována u „retreatmentu“ v období do jednoho roku (194, 214). Použití ustekinumabu u skupiny pacientů s metabolickým syndromem (často i u pacientů s hmotností nižší než deklarovaných 100kg) má podle našich zkušeností určitou naději na dosažení dostatečné účinnosti pouze ve vyšším dávkovacím režimu 90mg s.c., které by nebylo bez možnosti využití léčebných vzorků poskytovaných výrobcem ekonomicky únosné. U adalimumabu a zejména etanerceptu je pravděpodobnost dosažení remise (z pohledu indexů PASI 75 a zejména PASI 90) obecně statisticky o něco nižší a u pacientů s metabolickým syndromem se logicky dále snižuje (96, 160, 173, 192, 206, 228). Dosažení terapeutického cíle však v individuálních případech vyloučené rozhodně není.

Nejčastější komorbiditou u pacientů s psoriázou obecně a potažmo i v našem souboru je PsA (9, 124, 186, 268). Při výběru biologického preparátu je tedy nutné PsA vždy zohlednit – a to i v případech, kdy aktivita kožních projevů převažuje nad aktivitou potíží kloubních a terapii indikuje dermatolog. Vzhledem k tomu, že všechny přípravky v současnosti používané

k terapii psoriázy jsou zároveň registrované i pro terapii PsA, není přítomnost zánětlivého kloubního procesu výraznějším limitem při volbě preparátu. Výborný efekt u PsA je známý a v praxi se potvrzuje u všech v dermatologii používaných inhibitorů TNF alfa, stejně jako u inhibitorů IL 17A (49, 67, 166). Ustekinumab je rovněž registrován pro terapii PsA, je ale třeba konstatovat, že jeho účinnost se zvláště u těžších forem PsA ukazuje být nižší než u konkurenčních přípravků (98, 248), což jsme si v praxi ověřili na několika případech.

U pacientů bez komorbidit s přiměřenou hmotností lze očekávat dobrou účinnost u všech biologických preparátů s poměrně vysokou pravděpodobností dosažení PASI 75, což ukazují i souhrnné výsledky (tab 16, 17, graf 1). Určité rozdíly musíme očekávat z pohledu rychlosti nástupu účinku jednotlivých preparátů, jak ukazují jednotlivé tabulky (tab.13d – i, 14, graf 1). Ve shodě s literárními údaji se potvrdil stupňovitý nástup účinku etanerceptu, který dosahoval maxima až po několika měsících, takže procento nemocných dosahujících PASI 75 se až ve 48. týdnu přiblížilo procentu pacientů léčených monoklonálními protilátkami (tab. 15, graf 1), podobně jako v jiných studiích (160, 253, 267). U části našich pacientů léčených etanerceptem se na horší a prolongovanější terapeutické odpovědi podílelo i nucené vysazení efalizumabu a následné vzplanutí choroby, což je v literatuře rovněž popisováno (83, 172). Samotný efalizumab vzhledem k malému počtu léčených pacientů a časnému stažení z trhu nebyl předmětem analýzy.

Cenovou politiku v oblasti biologické léčby začal v poslední době významně ovlivňovat nástup biosimilárních produktů. Prvním lékem v této kategorii, který v klinické praxi zasáhl do dermatologie, byl biosimilární infliximab. Velkou diskuzi a četné negativní reakce v odborných kruzích při uvádění biosimilárního infliximabu do klinické praxe vyvolal proces extrapolace dat. Tímto termínem je označován stav, kdy je biosimilární lék registrován i v indikacích, u kterých účinnost a bezpečnost přípravku nebyla prověřena ve srovnávacích klinických studiích, jinými slovy v těchto indikacích absentují klinická data (149, 256).

V případě biosimilárního infliximabu byla účinnost a bezpečnost prověřena v jedné srovnávací studii u pacientů s revmatoidní artritidou a v jedné studii u pacientů s ankylozující spondylitidou (198, 281). Vzhledem k tomu, že terapeutický efekt a výskyt nežádoucích účinků biosimilárního infliximabu byl v těchto indikacích srovnatelný s originálem, byla provedena extrapolace dat i na ostatní indikace originálního infliximabu, včetně psoriázy.

Ačkoliv EMA (European Medical Agency – Evropská léková agentura) proces extrapolace dat umožňuje, jiné významné světové regulační agentury – např. FDA (Food and Drug Administration v USA) - tento relativně shovívavý postup EMA nesdílejí. V České republice registrovala národní regulační agentura SUKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) na základě doporučení EMA biosimilární infliximab 1.12.2013. V praxi to znamená, že od stejného data je možné používat biosimilární infliximab i v terapii těžkých forem psoriázy. V současné době je stejná situace i v případě další dvou inhibitorů TNF alfa registrovaných pro léčbu psoriázy – etanerceptu a adalimumabu.

Nástup biosimilars do léčebné praxe je realitou a s postupným ukončením ochranné známky u dalších originálních preparátů bude na trhu biosimilárních přípravků přibývat (56, 195, 226, 227).

Obsáhlejší klinická data k terapii těžkých forem psoriázy biosimilárním infliximabem k dispozici nejsou. V zemích, kde je extrapolace dat akceptována, tak budou zkušenosti postupně získávány na základě prezentace menších souborů pacientů či izolovaných sdělení (256). Extrapolace dat bude pravděpodobně v případě biosimilárních přípravků dlouhodobě diskutovaným problémem. Teprve s odstupem času klinické zkušenosti ukážou, zda jsou námítky odborníků a některých lékových agentur oprávněné, nebo jestli jsou obavy z extrapolace nadhodnocené. Možná ještě ožehavějším problémem než extrapolace je zaměnitelnost biosimilárních produktů za originál, případně vzájemná zaměnitelnost

jednotlivých biosimilárních léčiv mezi sebou. I v této věci je postoj renomovaných lékových agentur identický jako u extrapolace dat. Protože EMA se k zaměnitelnosti biosimilárních produktů staví shovívavě, je i v České republice tento postup v zásadě možný, i když právní názory se na tuto problematiku různí. Pokud je důvod změny výrobce originálního léku za biosimilární ryze ekonomický, což je v podstatě vždy, je vhodné o této skutečnosti pacienta informovat. Pokud pacient se záměnou nesouhlasí, měla by pokračovat terapie původním preparátem. V našem souboru figurují rovněž pacienti, u kterých jsme použili biosimilární infliximab jak v první léčebné linii, tak při převedení z originálního infliximabu v rámci tzv. „ekonomického switchu“ po předchozím souhlasu pacienta. Jde sice o skupinu málo početnou, nicméně původní nedůvěra se nenaplnila a efektivita i bezpečnost léčby u těchto pacientů byla srovnatelná s originálem (tab. 13h, i, tab. 20, graf 4). Na rozdíl od originálu jsme dokonce v době sledování u biosimilárního infliximabu nezaznamenali žádnou nežádoucí reakci (tab. 20, graf 4)

Zatímco jednorázová záměna se s určitými výhradami zdá být přípustná, největším problémem se do budoucna jeví být tendence k vícečetným záměnám u téhož pacienta jako důsledek ekonomického tlaku, které hrozí s nástupem několika biologicky podobných preparátů od různých výrobců k jednomu originálu. Opakované záměny, jakkoliv mohou být ekonomicky výhodné, jsou podle našeho názoru z medicínského hlediska velmi nevhodné, i když výstupy některých studií je shledávají jako bezproblémové (29, 195). Stěžejní v této otázce bude razantní a jednotný postup odborných společností.

Remise onemocnění s ústupem zánětlivé aktivity v podobě dosažení PASI 75 byla úzce spojena i s pozitivním dopadem na kvalitu života nemocných, která byla vyhodnocena indexem DLQI. V 12. týdnu léčby jednotlivými biologickými přípravky byl sledován významný pokles indexu DLQI proti vstupním hodnotám (tab. 18, graf 3). Průměrné DLQI se pohybovalo v rozmezí 1,5 (ixekizumab) - 6,0 (etanercept). Pokles DLQI koreloval s poklesem

hodnot PASI a nejlépe v tomto směru byly hodnoceny preparáty s rychlým nástupem účinku (tab. 19). Trend pozitivní zpětné vazby mezi poklesem PASI a DLQI je logický a kopíruje výstupy rozsáhlých souborů (140, 213, 216, 264). Na druhou stranu úplná remise onemocnění s dosažením absolutního PASI 0 nemusí znamenat DLQI s hodnotou 0 bodů, což signalizuje hlubší vliv vleklého chronického zánětu na psychiku nemocného (225).

Bezpečnost biologické léčby se jeví být obecně velmi dobrá. U inhibitorů TNF alfa jsou v indikaci psoriázy k dispozici data více než 10-ti letá, v revmatologických indikacích ještě delší. U aktuálně nejmodernější generace inhibitorů IL 17 jsou v případě secukinumabu k dispozici data 5-ti letá. Žádné zvláštní bezpečnostní signály nebyly zaznamenány zejména ve vztahu k malignitám či orgánové toxicitě (47, 52, 222, 231). Tolerance léčby je většinou výborná a mezi vedlejšími účinky, které nejsou nikterak časté, převažují běžné respirační infekce (196, 201, 229, 231). Sporadicky jsou popsány závažné komplikace např. infekčního charakteru, které jsou důvodem pro ukončení léčby (191). Důležitý je proto nejen „screening“ před zahájením léčby, ale také důsledný monitoring v jejím průběhu, a to zejména u rizikovějších pacientů s komorbiditami. Vedlejší účinky biologických přípravků, které se vyskytly u pacientů v našem souboru, jsou dokumentovány v tabulkách (tab. 20d - ch). Řada pacientů v našem souboru je léčena kontinuálně i více než 10 let. Nežádoucí účinky byly důvodem pro ukončení léčby obecně ve velmi malém procentu případů. Malignita se objevila v průběhu několikaleté léčby u 2 pacientů léčených etanerceptem, u 1 pacienta léčeného originálním infliximabem a u 1 pacienta léčeného v danou dobu secukinumabem – zde se jednalo ale již o 5. linii biologické léčby (tab 20e, g, h). V jednom případě pacienta léčeného etanerceptem se jednalo o generalizovaný kolorektální karcinom, na který následně pacient zemřel, v dalším případě byl u pacientky zjištěn karcinom prsu – zde byla navozena úplná remise onkologického onemocnění a následně byla znovu zahájena biologická léčba tentokrát ixekizumabem. V případě infliximabu se jednalo o pacienta s karcinomem močového

měchýře rovněž s navozenou remisí a rovněž následným zahájením léčby ixekizumabem. Konečně posledním pacientem s onkologickou komplikací je pacient s karcinomem průšň žlázy, kde probíhá onkologická léčba a biologická léčba psoriázy je přerušena. V době zjištění onkologického onemocnění byl pacient léčen několik týdnů secukinumabem - jednalo se o pacienta s těžkou formou psoriázy po selhání konvenčních léků a čtyř biologických přípravků. Přestože nemáme k dispozici kontrolní soubor zdravých pacientů, frekvence výskytu malignit v našem souboru se jeví jako standardní i s přihlédnutím k věkové struktuře pacientů, u kterých se komplikace v podobě malignity vyskytla (pacienti nad 60 let věku). Kauzální vztah biologické léčby a rozvoje maligního onemocnění se ve všech popsanych případech zdá být tedy nepravděpodobný. Kritéria pro vstup pacienta s malignitou v anamnéze do programu biologické léčby psoriázy případně pro její pokračování při nově zjištěné diagnóze malignity formulují doporučené postupy ČDS i postupy jiných národních společností (6, 45, 196, 201, 229, 231). Situace se ovšem zejména s nástupem nových molekul neustále vyvíjí, takže na striktní dodržování pětiletého intervalu bez známek recidivy malignity, doporučeného pro léčbu inhibitory TNF alfa, dnes není nutné vzhledem k novým bezpečnostním datům dle našeho názoru obzvlášť u nových molekul pohlížet jako na dogma. V případě IL17 se na základě výsledků klinických studií nejeví, že by jeho protinádorová aktivita byla významná. Inhibice IL17 nevedla ani v rozsáhlých souborech k statisticky zvýšenému riziku vzniku malignit (52). Průběh a prognóza různých onkologických onemocnění se významně liší, navíc i prognóza téhož onkologického onemocnění je u různých pacientů rozdílná v závislosti na klinickém stádiu onemocnění a odezvě na terapii. Eventuální zahájení biologické léčby psoriázy u onkologických pacientů je nutné posoudit vždy přísně individuálně, přičemž rozhodující slovo v této situaci by měl mít onkolog. Vznik maligního onemocnění v průběhu již běžící biologické léčby je další situací, na kterou je třeba reagovat. Vzhledem ke kontinuálnímu režimu aplikace selektivních imunopresiv u naprosté většiny pacientů s



psoriázou je třeba s touto komplikací počítat s pravděpodobností odpovídající přibližně výskytu malignit v běžné populaci, jak ukazují výstupy klinických hodnocení (14, 52, 121, 171, 173, 197, 214, 222, 263, 267). V těchto případech je nutné léčbu přerušit a teprve po stabilizaci onkologického onemocnění je možné znovu uvažovat se svolením onkologa o opětovném zahájení biologické léčby, vyžaduje – li to aktivita psoriatického zánětu. V těchto situacích je ale obzvláště důležité důsledně zvážit poměr přínosu a rizika léčby. Pokud se pro léčbu rozhodneme, pak u této kategorie pacientů na základě vlastních zkušeností a výše uvedených skutečností doporučujeme secukinumab, ixekizumab nebo ustekinumab. Stejně doporučení platí rovněž pro brodalumab a guselkumab, s kterými zatím nemáme vlastní zkušenosti (25, 47, 102, 178, 189, 202, 248, 273). Další vhodnou alternativou je imunomodulátor ze skupiny malých molekul – apremilast (126, 164). U apremilastu je nutné ovšem počítat s tím, že pravděpodobnost dosažení dostatečné kontroly onemocnění je nižší než u selektivních imunosupresiv, na druhou stranu navození imunosuprese tímto preparátem není tak výrazné (203).

Kromě výše uvedených malignit se v několika sporadických případech objevily vážnější komplikace, které byly důvodem pro dlouhodobé přerušování případně úplné ukončení léčby. Jednalo se o 3 alergické reakce při léčbě originálním infliximabem, z toho 2 časné a 1 projev pozdní hypersenzitivity (tab. 20h, 22h). Léčbu adalimumabem jsme museli ukončit u 1 pacientky s protražovanou pneumonií, u další pacientky s vleklou cytomegalovirovou a EBV infekcí, dále u jednoho pacienta se vznikem nespecifických ložisek demyelinizace v mozku a konečně u pacienta s rozvojem těžké paradoxní psoriaziformní reakce (tab. 20d, 22d). Léčba byla ukončena rovněž u jednoho pacienta léčeného etanerceptem, u kterého se objevila ložiska demyelinizace v mozku (pacient odmítl další dovyšetření), u jedné pacientky s vleklými respiračními infekty a konečně u další pacientky s rozvojem Crohnovy choroby (tab.20e, 22e), která byla v další fázi po stabilizaci nespecifického střevního zánětu

chirurgickou a konvenční systémovou léčbou nastavena na terapii adalimumabem, z které profituje po stránce psoriázy, PsA i Morbus Crohn.

Z uvedeného vyplývá, že nežádoucí účinky jsou zřídka důvodem k úplnému ukončení biologické léčby. Ukončení terapie daným preparátem tak ve většině případů prezentovaného souboru souvisí s jeho neúčinností, zcela sporadicky hraje roli „non-compliance“. Tolerance biologické léčby ze strany pacientů byla obecně výborná, známky orgánové toxicity až na přechodné zvýšení jaterních enzymů u dvou pacientů léčených etanerceptem a známky mírné myelosuprese u dalšího pacienta léčeného rovněž etanerceptem, se neobjevily (tab. 20d – ch). U žádného pacienta nebyly známky orgánové toxicity důvodem k ukončení léčby (tab. 22d - ch)

U několika pacientů byla přechodně, případně i trvale použita kombinovaná léčba – tedy kombinace biologického a konvenčního preparátu. Ve značné části případů trvalé kombinace se jedná o pacienty s asociovanou těžší formou PsA, kde na doporučení revmatologa byl v kombinaci ponechán MTX, který byl v monoterapii zcela bez odezvy stran psoriázy. V těchto případech je výhodný synergický efekt kombinace MTX a zejména etanerceptu ve vztahu k navození remise PsA (34, 48, 154, 171, 239, 241, 259, 282).

Další skupinu pacientů s dlouhodobě podávanou kombinací biologického přípravku s MTX jsou pacienti na originálním, ev. biosimilárním infliximabu. Zde byl MTX ponechán v nízké dávce od začátku terapie infliximabem u všech pacientů, kde MTX nebyl kontraindikován, z důvodu prevence tvorby neutralizačních protilátek a sekundárního selhání léčby. Případy obou časných alergických reakcí se objevily u pacientů bez konkomitantní medikace MTX a rovněž sekundární selhání infliximabu se objevilo zpravidla u pacientů na monoterapii infliximabem. Vzhledem k malým souborům ale nebylo srovnání pacientů na monoterapii infliximabem a kombinaci s MTX předmětem statistického zpracování. U části pacientů

primárně zařazených do kombinovaného režimu musel být po několika měsících, případně letech, MTX vzhledem k hepatotoxicitě vysazen a pacienti pokračují monoterapií, většinou úspěšně.

Dalším důvodem pro zavedení kombinované léčby může být přechodné přidání MTX nebo acitretinu do kombinace ke zvládnutí částečné exacerbace psoriázy (44, 51, 63, 88, 105, 282). Tento postup byl zvolen výlučně u pacientů léčených etanerceptem, kde ve čtyřech případech byl do kombinace přechodně přidán MTX a ve dvou případech acitretin. Efekt tohoto opatření byl kladný ve dvou případech kombinace s MTX a v jednom případě kombinace s acitretinem – po zklidnění nálezu pacienti opět úspěšně pokračovali v monoterapii etanerceptem. V neúspěšných případech byla provedena změna biologického přípravku za jiný. V době současného rozšiřujícího se spektra biologických preparátů se k tomuto postupu kombinované léčby kloníme již daleko sporadičtěji. Obecně, pokud přidání konvenčního preparátu zvažujeme, je třeba vzít v úvahu předchozí terapii pacienta a do kombinace nasadit lék, který v předchozí monoterapii neselhal nebo neměl nežádoucí účinky.

Otázka volby biologického preparátu v první linii je dle našich zkušeností záležitostí více faktorů. V první řadě jsou to samotná indikační kritéria, která se mohou u jednotlivých přípravků v některých drobnostech lišit a při případné revizi zdravotní pojišťovny může mít drobná odchylka v indikačních kritériích vážné ekonomické důsledky pro poskytovatele. V této souvislosti je potřeba upozornit na přesné a přehledné vedení zdravotnické dokumentace. S nástupem nové generace biologických léčiv a také biosimilárních preparátů se stále více rozevírají cenové nůžky mezi jednotlivými přípravky, takže ekonomický faktor bude hrát čím dál významnější roli při rozhodování o výběru preparátu. Stěžejní úlohu při výběru biologického preparátu však musí hrát faktory medicínské. U pacienta bez komorbidit neexistuje striktní doporučení pro konkrétní molekulu (45, 231). V takových případech zohledňujeme rychlost nástupu účinku jednotlivých přípravků, jejich dlouhodobou účinnost a

bezpečnost (tyto parametry jsou vesměs příznivé u všech) a také pravděpodobnost dosažení léčebného cíle – tedy co nejmarkantnějšího ústupu psoriatického zánětu (PASI 75, 90). V této skupině pacientů je také výrazný prostor k zohlednění faktoru ekonomického. U pacientů s přidruženými chorobami je potřeba mnohem pečlivěji zvažovat případný vliv imunosupresivní léčby na komorbiditu. Nejčastější komorbiditou z kategorie imunitně podmíněných chorob je PsA (9, 124, 186, 268). Výhodou je, že všechny aktuálně používané biologické přípravky v terapii psoriázy jsou současně vhodné a registrované i pro léčbu PsA. V současné době je u této skupiny pacientů v první linii dle našeho názoru i z hlediska cenového stále nejlepší volbou některý z inhibitorů TNF alfa. Vysokou efektivitu i spolehlivost ale prokazuje i secukinumab a ixekizumab (28, 49, 166, 170, 241). Efekt ustekinumabu se zdá být u PsA přece jen o něco slabší (248), což jsme měli možnost pozorovat i u našich pacientů. I v případech asociace s jinou imunitně podmíněnou artritidou je po dohodě s revmatologem možné zvolit podobné spektrum preparátů. Jiný přístup je ale nutné zvolit v případě specifických vedlejších účinků biologické léčby – tzv. paradoxních lékových reakcí. Jejich výskyt je zatím popisován většinou v souvislosti s léčbou inhibitory TNF alfa. Je vysvětlitelný podobnou patogenezí a úzkým propojením řady imunitně podmíněných chorob (50, 181, 184, 255, 257). Pokud k indukci jiného imunitně podmíněného onemocnění v průběhu terapie inhibitorem TNF alfa dojde, je nutné brát v potaz intenzitu a aktivitu indukované nemoci. Je - li efekt léčby na primární diagnózu výborný a intenzita paradoxní reakce není vysoká, je možné v biologické léčbě daným preparátem pokračovat a indukovanou chorobu řešit symptomaticky konvenční léčbou. Není-li stav příznivý, je na řadě změna biologického přípravku (169, 207).

Další skupinou komorbidit, pravděpodobně i patogeneticky propojenou s psoriázou, jsou choroby ze skupiny metabolického syndromu (9, 19, 91, 124, 109, 186, 268). Vzhledem k nízké orgánové toxicitě selektivních imunosupresiv v porovnání se skupinou konvenčních

preparátů i vzhledem k předpokládanému příznivému zásahu cílené léčby např. do procesu aterogeneze je biologická léčba v těchto případech výhodná (57,109, 219,224, 235).

Kromě komorbidit patogeneticky spjatých s psoriázou je ale nutné řešit i některé další specifické situace. K základnímu „screeningu“ před zahájením biologické léčby psoriázy patří vyloučení hepatitid (45, 201, 229, 231). V případě zjištění hepatitidy C je možné biologickou léčbu zahájit bez rizika progresu jaterního postižení (121, 240). TNF alfa totiž negativně ovlivňuje imunitní destrukci hepatocytů infikovaných virem hepatitidy C. Proto je etanercept součástí některých antivirových terapeutických režimů a je v těchto případech asi nejvhodnější volbou (240). Obdobnou zkušenost máme u pacienta z našeho registru, který má kromě těžké psoriázy i chronickou hepatitidu C a je při terapii etanerceptem již 10 let v remisi bez známek progresu jaterního postižení (obr. 26 - 33). U hepatitidy B (HBV) je naopak imunosupresivní, a tedy i biologická léčba velmi riziková. Imunosupresivní léčba vede k oslabení imunitní kontroly replikace viru s jeho následným přímým cytopatogenním působením. U inaktivního HbsAg pozitivního nosiče tak může dojít k reaktivaci infekce. Jinou situací je tzv. rekurence infekce, kdy se HbsAg negativní pacient, ale s anamnézou HBV infekce, stane opět HbsAg pozitivním (240). Léčba inhibitory TNF alfa navozuje nerovnováhu mezi TNFalfa a IFN gama, což také negativně ovlivňuje eliminaci viru (37). Z tohoto hlediska je o něco méně rizikový etanercept oproti monoklonálním protilátkám infliximabu a adalimumabu, protože váže pouze cirkulující molekuly TNF alfa, zatímco monoklonální protilátky vážou TNF alfa cirkulující i vázaný (37, 240, 252). Hepatologická společnost vydala doporučení jak profylakticky postupovat u pacientů s hepatitidou B, u kterých je nutné zahájit imunosupresivní léčbu nebo chemoterapii (37, 240). V případě psoriázy se, na rozdíl od některých jiných indikací, předpokládá kontinuální podávání selektivní imunosupresivní (biologické) léčby a při asociované HBV infekci by rizika kontinuálního léčebného režimu ve většině případů převládala nad jeho prospěchem.

Alternativou by mohl být režim intervalové aplikace biologické léčby, který však s výjimkou etanereceptu není u ostatních selektivních imunosupresiv určených pro léčbu psoriázy zatím standardizován. Proto dle našeho názoru lze uvažovat o zahájení biologické léčby psoriázy s asociovanou HBV infekcí pouze ve výjimečných případech extrémně těžké psoriázy případně asociované s PsA po dohodě s hepatologem a po absolvování profylaktické antivirové léčby. V těchto případech by se jako méně rizikový mohl jevit režim intervalové aplikace etanereceptu. Některé studie také ukazují, že preparáty modernější generace selektivních imunosupresiv inhibujících osu LI23/IL17 se zdají být v těchto situacích relativně bezpečné (121, 258). Nejrizikovějšími preparáty z pohledu možné progresy HBV infekce se jeví adalimumab a infliximab (37, 233, 240).

Dalším povinným opatřením v rámci „screeningu“ před zahájením biologické léčby psoriázy je vyloučení TBC infekce. Aktivní tuberkulóza je striktní kontraindikací pro imunosupresivní léčbu. V případě latentní TBC infekce, která je definována na základě positivity tuberkulinového testu a Quantiferon gold testu (případně T spot testu – senzitivita i specifita obou testů je podobná) a současné absence jakýchkoliv klinických příznaků onemocnění, je biologickou léčbu možné zahájit po dvou měsících profylaktické léčby isoniazidem, přičemž celková doba profylaktické léčby je 6 měsíců (38, 94, 218). Pacienty je dále nutné pravidelně monitorovat ve spolupráci s pneumologem. U této skupiny pacientů jsou vhodnější inhibitory IL 17 nebo ustekinumab, ze skupiny inhibitorů TNF alfa pak etanercept (201, 231, 252). Další možností je apremilast (126, 203). Z hlediska reaktivace latentní TBC infekce jsou s přihlédnutím k mechanismu účinku nejrizikovější adalimumab a infliximab (47, 194, 252). V našem registru v tuto chvíli evidujeme 7 pacientů, kteří mají v anamnéze latentní TBC infekci a jsou úspěšně léčeni biologickou léčbou v řádu týdnů až několika let bez známek reaktivace TBC.

U pacientů s těžkým srdečním selháním (III. – IV. stupeň dle NYHA) by neměly být podávány inhibitory TNF alfa (45, 201, 229, 231). U této skupiny pacientů proto preferujeme selektivní imunosupresiva zasahující do osy IL23/17 (201, 229, 231).

Další specifickou situací je těžká psoriáza u pacientů s onkologickým onemocněním. Situace a naše zkušenosti s biologickou léčbou psoriázy u onkologických pacientů již byly popsány v předchozím textu.

Jedním z hlavních cílů práce bylo posouzení efektivity jednotlivých léčebných postupů, měřených absolutním poklesem hodnot PASI a rovněž vyjádřením procenta pacientů, kteří dosáhli ve sledovaných intervalech PASI 75. Redukce zánětlivé aktivity vyjádřené poklesem PASI skóre o 75% je v současné době považováno za adekvátní terapeutickou odpověď (89). Stále častěji se ale hovoří o přehodnocení terapeutických cílů při léčbě psoriázy ve smyslu dosažení PASI 90 (47, 89, 231). Zejména s nástupem nové generace selektivních imunosupresiv se ukazuje být dosažení tohoto cíle reálné i v dlouhodobém horizontu u vysokého procenta pacientů, nicméně u problematických pacientů s rezistentními formami choroby je často úspěchem dosažení PASI 50, jak ukazují i naše zkušenosti. Indikační kritéria biologické léčby se proto snaží tyto individuální rozdíly v terapeutické odpovědi zohledňovat a kromě objektivních ukazatelů redukce zánětu přihlížejí i k příznivému ovlivnění kvality života nemocného na základě vyhodnocení dotazníku DLQI (134, 174). Účinnost jednotlivých léčebných metod byla srovnávána v horizontu 12 měsíců, zmíněné parametry byly vyhodnoceny ve 12. a 48. týdnu léčby (tab 13d – i, 14 - 17). Při hodnocení terapeutické odezvy nebylo rozlišováno, zda byl preparát nasazen v 1. léčebné linii nebo v liniích vyšších. Předmětem statistického vyhodnocení nebylo ani sledování rozdílů v terapeutické odezvě v závislosti na věku, hmotnosti a přidružených onemocnění. Pokles PASI skóre byl statisticky signifikantní u všech sledovaných preparátů konvenčních i biologických ve 12. týdnu léčby i v 48. týdnu léčby, zde paradoxně s výjimkou secukinumabu, který obecně patří

k preparátům neúčinnějším (25). Důvodem byl velmi malý počet pacientů, kteří v době sledování dospěli do 48. týdnu léčby tímto preparátem a terapeutické výsledky tak nedosáhly hladiny statistické významnosti. Je třeba zmínit, že vyhodnocení poklesu PASI skóre se týká pouze těch pacientů, kteří byli určitým preparátem léčeni po celou dobu až do týdne 48.

U konvenčních preparátů byla účinnost léčby ve srovnání s výsledky rozsáhlých studií nižší (33, 41, 46, 60, 78, 107, 171, 187, 210, 236) (tab. 14-17, graf 2). Z výsledků je zřejmé, že u konvenčních preparátů byla léčba v průběhu sledovaného období ukončena u většiny pacientů (tab. 9, 21). Z biologických preparátů nastala podobná situace pouze u originálního infliximabu, kde ovšem byly hlavním důvodem pro ukončení léčby záležitosti ekonomické. U značné části pacientů léčených konvenčními preparáty, a to zejména u acitretinu a cyklosporinu, bylo nutné léčbu ukončit již po několika týdnech. Obecně nejčastější příčinou této skutečnosti byla slabá účinnost léčby (nebylo dosaženo ani PASI 50) a nežádoucí účinky terapie (tab. 20a – c, 22a - c, graf 4). Podmínka dosažení PASI 50 v týdnu 12 nutná pro pokračování v terapii biologickými přípravky nebyla přítom u konvenčních preparátů striktně vyžadována – i při slabší terapeutické odezvě pacienti v léčbě pokračovali, ale terapeutická dávka léčiva u nich byla navýšena. Vysoké procento výskytu vedlejších účinků konvenční terapie při dávkách v horní polovině doporučeného limitu bylo ale velmi často důvodem pro redukci terapeutické dávky s negativním dopadem na klinickou účinnost léčiva. Kombinace těchto dvou faktorů byla také nejčastějším důvodem pro ukončení léčby (tab. 22a - c). V mnoha případech se alespoň částečnou remisi nepodařilo navodit vůbec, protože již při nižších terapeutických hladinách se objevily potíže, které limitovaly další eskalaci dávky léčiva tak, aby byla navozena dostatečná léčebná odpověď. Tyto potíže se objevily často již záhy po zahájení terapie a s pokračující léčbou se stupňovaly. V případě acitretinu se u velké části pacientů objevily typické vedlejší příznaky vyplývající z výrazné xerózy sliznic (pálení rtů, sliznice dutiny ústní, spojivek, bolesti žaludku s nauzeou i zvracením) a byly tak často



nepřekonatelnou překážkou pro navození účinné terapeutické hladiny. Dalším častým vedlejším účinkem acitretinu byla indukce často popisované hyperlipidémie (93, 106), kterou bylo v některých případech nutné korigovat farmakologicky. Samotná hyperlipidémie však nebyla důvodem k předčasnému ukončení léčby ani v jednom případě. Elevace jaterních transamináz se objevila u 12 pacientů, přičemž ve čtyřech případech měla závažný průběh s obrazem toxické hepatitidy, která byla důvodem k okamžitému ukončení léčby a zavedení dlouhodobé podpůrné léčby hepatoprotektivy (tab. 20c, 22c). K úpravě jaterních funkcí došlo u jmenovaných pacientů v řádu několika týdnů. Ani v jednom ze závažných případů toxické hepatitidy nebyla prokázána souvislost s konzumací alkoholu či současným užíváním jiných hepatotoxických léků a příznaky vznikly již při nižších terapeutických hladinách 25-30mg/den (cca 0,5mg/kg - všechny případy byly subtilnější ženy středního věku). Přestože hepatotoxicita není uváděna jako běžný vedlejší účinek acitretinu, u vnímavých osob se může léčba acitretinem manifestovat významnou jaterní toxicitou již v prvních týdnech po zahájení léčby (33, 61, 93), jak ukazují i naše zkušenosti. Monitorování hladin krevních lipidů a jaterních enzymů je při léčbě acitretinem nezbytné (201, 231).

Kontinuální podávání cyklosporinu v dermatologických indikacích, tedy včetně těžkých forem psoriázy, by nemělo přesáhnout dobu dvou let (4, 19, 45, 201, 229, 231). Cyklosporin tedy spíše indikujeme v případech, kdy je žádoucí navození rychlé remise onemocnění. U značné části pacientů již při dávkách cyklosporinu na spodní hranici účinnosti (2,5 mg/kg/den) dochází po několika týdnech k indukci hypertenze (tab 20a). U disponovaných osob může být hypertenze obtížně korigovatelná a je důvodem minimálně pro redukci dávek, často již pod účinné terapeutické hladiny (138). U některých senzitivnějších pacientů se vyskytly i výrazné subjektivní potíže (tremor, neklid, nespavost, výrazná únava či zažívací potíže v podobě nauzey), které si v jednotlivých případech vynutily ukončení léčby již během prvních 12 týdnů (tab. 20a, 22a). Hepatotoxicita ani nefrotoxicita nebyla v krátkodobějších

léčebných režimech zásadním problémem. Výhodou cyklosporinu oproti acitretinu a metotrexátu je, že není teratogenní. Ve skupině konvenčních preparátů je tak nejvhodnější volbou u mladých žen ve fertilním věku, zvláště pokud plánují založení rodiny – kdy MTX a zejména acitretin jsou kontraindikovány. Rizika indukce hypertenze a orgánové toxicity při léčbě cyklosporinem jsou u mladých pacientů nižší než u pacientů starších, kde bývá tento lék i z důvodu přítomnosti komorbidit často kontraindikovaný. Z hlediska účinnosti ve 12. a 48. týdnu léčby bylo cyklosporinem dosaženo nejlepších terapeutických výsledků (tab. 13a, 14 - 17, graf 2).

Metotrexát v našem souboru nedosahoval z hlediska účinnosti ve 12. a 48. týdnu léčby efektu cyklosporinu (tab. 13b, 14-17, graf 2), jeví se však nejvhodnější volbou z hlediska dlouhodobější udržovací terapie – tato data ale nebyla předmětem statistické analýzy. MTX je lékem volby ve všech případech asociace s PsA (48, 154, 171, 239, 241, 259). Orgánová toxicita se manifestuje nejčastěji hepatotoxicitou (19, 41, 201), která byla i v našem souboru poměrně častým důvodem pro ukončení léčby (tab. 20b, 22b). Riziko hepatotoxicity se stupňuje u pacientů s metabolickým syndromem, u pacientů nedodržujících striktní abstinenci a samozřejmě se vzrůstající kumulativní dávkou (19, 41). Myelotoxicita je při dávkovacích režimech užívaných v dermatologii nepříliš častá a spíše lehčího rázu. V našem souboru byla myelotoxicita u pěti pacientů důvodem k redukci dávek MTX, které pak již nebyly dostatečně efektivní, takže léčba musela být ukončena. Nejčastějším limitem a důvodem pro předčasné ukončení léčby byly kromě nedostatečné účinnosti subjektivní stesky pacientů, a to zejména zažívací potíže v podobě nauzey a zvracení (tab 20b). U řady pacientů s mírnější subjektivní symptomatologií byly tyto zažívací potíže překonatelné. V několika případech bylo řešením převedení na v revmatologii častěji využívanou parenterální formu MTX, která byla senzitivnějšími pacienty většinou v souladu s literárními údaji tolerována lépe (271). Výsledky dosažené ve 12. a 48. týdnu terapie MTX v kategorii konvenčních preparátů

nedosahují účinnosti CyA (tab. 14 – 17, graf 2). Výhodou však je, že na rozdíl od CyA může být léčba MTX i mnohaletá. U CyA je horní časový limit kontinuálního podávání stanoven v dermatologii na dobu 2 let (4, 45). Dlouhodobá data nebyla předmětem statistického zpracování, můžeme ale potvrdit, že někteří pacienti dosáhli i několikaleté remise (měřeno PASI 75) při dobré toleranci MTX. Na základě těchto zkušeností můžeme konstatovat, že MTX je v kategorii konvenčních léků nejvhodnějším přípravkem z hlediska potenciálu navodit dlouhodobější remisi s relativně nízkým rizikem závažných nežádoucích účinků. V krátkodobějším horizontu (12. a 48. týden léčby) vykazuje nejlepší výsledky CyA (tab. 14 – 17, graf 2). Terapeutické výsledky acitretinu byly v našem souboru neuspokojivé a léčebného cíle v podobě PASI 75 v 48. týdnu bylo dosaženo pouze u 1 pacienta (12,5%) (tab. 13c, 14 -17, graf 2).

Chronická ložisková psoriáza má řadu klinických podtypů a může se manifestovat pouze v některých specifických lokalizacích. Mezi velmi limitující formy, projevující se výrazným snížením kvality života, patří zejména psoriáza obličeje a kštice, nehtová a palmoplantární psoriáza (19, 99, 122, 123, 125). Pokud jsou projevy onemocnění omezeny pouze na tyto konkrétní oblasti bez rozsáhlejšího postižení jinde na těle, jde často o terapeuticky svízelnější problém než u pacientů s psoriázou těžkou. Z hlediska závažnosti tyto limitované formy vzhledem k malému rozsahu nesplňují kritéria těžké formy onemocnění, zároveň však mají výrazně negativní dopad na kvalitu života nemocných a navíc zejména v případě palmoplantární formy jsou velmi rezistentní k terapii (125, 174). Jedním z důvodů pro torpidnost této varianty psoriázy může být chronická mechanická iritace těchto oblastí a podíl Köbnerova izomorfního fenoménu (19, 72,123). Mezi sekundární cíle klinických hodnocení u nové generace selektivních imunosupresiv patří i analýza terapeutické odezvy u těchto specifických subtypů psoriázy, které jsou ovšem ve studiích vždy součástí rozsáhlého postižení splňující kritéria pro těžkou psoriázu (25, 202). Nejen v těchto klinických studiích,

ale i v samotné klinické praxi se ukazuje, že biologická léčba je jednoznačně nejúčinnější terapeutickou alternativou i pro projevy v těchto problematických oblastech, o čemž jsme se mohli v řadě případů přesvědčit (251) (obr. 42 – 45). Nabízí se otevřít diskusi o úpravě indikačních kritérií biologické léčby, kde by i v případech menšího rozsahu postižení (zahrnující zmiňované rezistentní subtypy psoriázy) byl kladen větší důraz na kvalitu života nemocných měřenou např. indexem DLQI či některým jiným. Vše je ale otázka finančních možností a jednání s plátcí péče.

## 6. Konkrétní závěry

Péče o pacienty s těžkými formami psoriázy je dnes převážně soustředěna do velkých fakultních a krajských nemocnic, alespoň z pohledu poskytování systémové léčby, vyjma fototerapie. Tento stav logicky vyústil v roce 2005 ve vznik „Center pro biologickou léčbu psoriázy“. S nástupem biologických preparátů do terapeutické praxe psoriázy došlo současně k renesanci konvenčních systémových léčebných postupů. Důvodem pro popularizaci systémové terapie psoriázy jsou zejména mnohem detailnější poznatky etiopatogeneze tohoto onemocnění. Psoriáza již není považována za čistě kožní onemocnění, je prokázána její provázanost s celou řadou komorbidit (9, 91, 124, 144, 186, 268). Včasné zahájení systémové léčby u těžkých forem onemocnění tak může významně zlepšit celkovou kvalitu života pacientů a zamezit jejich invalidizaci. Současně rozsáhlé metaanalýzy prokazují příznivý vliv selektivní imunosupresivní léčby na průběh některých přidružených onemocnění, např. snížení rizika výskytu kardiovaskulárních chorob a prodloužení celkové doby života těchto nemocných (81, 82, 185, 219, 266). Přestože největší zkušenosti se systémovou terapií mají dermatologové z velkých nemocnic, je žádoucí, aby se na péči a dispenzarizaci pacientů s těžkými formami psoriázy léčenými konvenčními metodami podíleli i dermatologové z menších regionálních pracovišť. Kapacity specializovaných center jsou omezené a pro řadu nemocných ze vzdálenějších lokalit může být omezená i jejich dostupnost. Část rutinní péče a dispenzarizace je proto žádoucí přenést podobně jako v revmatologii na vyškolené regionální dermatology a do center soustředit pacienty komplikované, včetně pacientů vyžadujících terapii biologickou. V posledních letech se v řadě regionů struktura péče o pacienty s psoriázou začala optimalizovat a svou nespornou pozitivní roli v tom sehrávají pravidelně pořádané edukační akce na různých úrovních.

Srovnání účinnosti konvenční systémové terapie a léčby biologické vychází podle očekávání v našem souboru výrazně ve prospěch biologických preparátů (tab. 14 – 17, graf 1,

2). Přestože u řady nemocných je možné navodit uspokojivou remisi i konvenčními systémovými preparáty, dlouhodobější užití vyšších, klinicky účinných dávek je často limitováno jejich toxicitou a špatnou tolerancí (187) (tab. 20, graf 4). Nejhůře ve sledovaném souboru vychází z tohoto pohledu acitretin, kde i při relativně nízkých dávkách byla zaznamenána u významného procenta pacientů hepatotoxicita, která měla ve čtyřech případech charakter závažné toxické hepatitidy s dlouhodobou rekonvalescencí. U metotrexátu byla hepatotoxicita podle očekávání rovněž poměrně častým vedlejším účinkem, u žádného z pacientů ale neměla tak závažný charakter a po vysazení léčby se laboratorní hodnoty jaterních enzymů poměrně rychle normalizovaly. Methotrexát navíc vykazoval výrazně vyšší účinnost než acitretin (graf 2). U části pacientů se však při dávkách MTX vyšších než 10mg 1x týdně objevovaly výše popsané subjektivní potíže, které limitovaly dosažení účinnějších terapeutických hladin. U některých pacientů se podařilo dyspeptické potíže částečně eliminovat parenterální aplikací methotrexátu, což umožnilo pokračování v léčbě s uspokojivým efektem. Užití cyklosporinu potvrdilo svoji oprávněnost v krátkodobých terapeutických režimech. Indukce hypertenze a nepříjemné subjektivní vedlejší účinky u disponovaných pacientů již při spodní dávkovací hranici (2,5mg/kg/den) patřily k častým důvodům, které zabránily kontrolovat průběh onemocnění dlouhodoběji. Protože se vedlejší účinky tří výše zmíněných preparátů do značné míry překrývají, nelze v současné době považovat za optimální řešení ani režim tzv. rotační terapie, kdy se jednotlivé léky po určité době střídají.

Efektivita biologických preparátů v námi sledovaném souboru byla jednoznačně vyšší ve srovnání s konvenční systémovou terapií. Dokumentuje to ve sledovaných časových intervalech pokles PASI skóre a dosažení PASI 75 u vysokého procenta pacientů (tab. 16, 17, graf 1). Cílený mechanismus účinku, poměrně dobrá tolerance přípravků a výskyt méně četných a méně závažných vedlejších účinků, které až na výjimky u většiny pacientů

nezapříčinily dlouhodobější přerušení či úplné ukončení terapie, se ukázaly být hlavními výhodami biologické léčby. U většiny pacientů léčených biologickými preparáty nebylo nutné v průběhu 48-týdenního sledování standardní dávku navyšovat. Přechodné event. dlouhodobější zvýšení dávek či zkrácení aplikačních intervalů u jednotlivých biologických preparátů je však už i v indikaci psoriázy u některých preparátů standardizováno jako možný postup pro zvládnutí částečné exacerbace a přechodně zvýšené aktivity onemocnění (etanercept 50mg 2x týdně, adalimumab 40mg 1x týdně, ustekinumab 90mg 1x za 12 týdnů u pacientů s hmotností nad 100kg) (68, 160, 231, 248). Taková intenzifikace léčby nebyla ani v rozsáhlých studiích provázena vyšší frekvencí či závažností vedlejších účinků a je považována za bezpečnou (148, 150, 151, 173, 214, 264). Problémem je tedy spíše finanční náročnost takto intenzifikovaných režimů. Alternativou intenzifikovaného režimu biologické léčby při částečném vzplanutí psoriázy je terapie kombinovaná. Nejčastěji se uplatňuje kombinace s MTX nebo acitretinem, které se dají uplatnit v podstatě u všech používaných biologických preparátů (44, 51, 88, 105, 109). Předpokladem pro realizaci takového postupu je absence kontraindikace konvenčního preparátu v anamnéze nebo údaj o jeho úplné neúčinnosti v předchozí monoterapii. S rozšiřujícím se spektrem nových preparátů a vstupu nových molekul na trh se však bude pravděpodobně kombinovaná léčba praktikovat sporadičtěji, než tomu bylo ještě v nedávné minulosti. V případech prolongovanější insuficience léčebné odezvy lze předpokládat, a dle našeho názoru až na specifické případy vhodné podpořit, převedení na jiný typ selektivního imunosupresiva. Jednou ze specifických situací, kde zůstává kombinovaná léčba výhodou, je podávání infliximabu v kombinaci s nízkou dávkou methotrexátu. Výsledky studií i naše zkušenosti ukazují, že oproti monoterapii infliximabem tento postup snižuje riziko tvorby protilátek proti infliximabu, jež jsou asociovány s vyšším rizikem alergických reakcí a postupným snížením účinnosti přípravku (42, 114, 115, 170, 239, 252). Další situací, kde kombinace biologické léčby

s MTX bude mít své opodstatnění a zůstane preferovaným postupem zejména ze strany revmatologů i do budoucna, bude artropatická psoriáza (48, 49, 63, 105, 154, 239, 241, 282).

Při srovnání účinnosti a bezpečnosti monoterapie jednotlivými biologickými přípravky můžeme ve shodě s literárními údaji (6, 11, 160, 196, 201, 229, 267) potvrdit pozvolný nástup účinku etanerceptu a velmi rychlý nástup účinku u ixekizumabu, secukinumabu a také infliximabu (tab. 16, graf 1). V 48. týdnu léčby se rozdíl v procentu pacientů dosahujících PASI 75 při terapii všemi biologickými preparáty výrazně zúžily. U etanerceptu dosáhlo v našem souboru PASI 75 ve 48. týdnu léčby 77,8% pacientů, u adalimumabu 72,4%, u infliximabu 92,9%, u biosimilárního infliximabu 72,7%, u ustekinumabu 83,3% a u secukinumabu 85,7% (tab. 17, graf 1). Ixekizumab nebyl v 48. týdnu léčby hodnocen. Ukazuje se tedy, že terapeutického cíle v podobě PASI 75 je obecně možné dosáhnout s poměrně výraznou pravděpodobností u všech aktuálně používaných selektivních imunosupresiv. Výraznější rozdíl v účinnosti jednotlivých preparátů bychom mohli očekávat při vytyčení terapeutického cíle v podobě PASI 90 nebo PASI 100. Pravděpodobnost dosažení tohoto parametru se výrazně přiklání na stranu inhibitorů IL17 a IL23, nejmenší pravděpodobnost dosažení takového terapeutického cíle je u etanerceptu (25, 102, 160, 202, 273). Protože dosažení PASI 75 je stále považováno za adekvátní a uspokojivý terapeutický cíl (89), v našem souboru jsme se zaměřili na vyhodnocení tohoto parametru. Na druhé straně je ale třeba říci, že dosažené výsledky jsou do určité míry zkreslené vzhledem k tomu, že nerozlišují účinnost mezi jednotlivými léčebnými liniemi a také nezohledňují další komorbidity. Zejména u preparátů nejnovější generace – secukinumabu a ixekizumabu – jsou výsledky ovlivněny tím, že u naprosté většiny pacientů byly tyto přípravky indikovány ve druhé a vyšší terapeutické linii po selhání předchozích biologických přípravků, často i u velmi komplikovaných a rezistentních případů (tab. 10). I přesto jsou dosažené výsledky při terapii secukinumabem a ixekizumabem (zde hodnocen pouze 12. týden léčby) výborné. Na rozdíl



od některých prací, které se snaží identifikovat příčiny rezistence na léčbu na genetické úrovni (153, 188), jsme se pokusili vytipovat některé klinické parametry, které s rezistencí na biologickou léčbu souvisí. Skupinu nejrezistentnějších případů představovali v naprosté většině pacienti s metabolickým syndromem s výraznou nadváhou. Tyto závěry je možné vypožorovat i v pracích některých dalších autorů (109, 192, 206, 228). U této skupiny nemocných se nám velmi osvědčil secukinumab a ixekizumab, u části pacientů také infliximab, kde je jednoznačnou výhodou možnost titrace dávky dle hmotnosti pacienta. U části těchto pacientů s poměrně dobrou primární odpovědí na infliximab ale bohužel došlo v odstupu několika měsíců (6 - 18) k postupnému selhání účinnosti. Předpokládaným důvodem bylo vytvoření neutralizačních protilátek, které jsme ale cíleně objektivizovali pouze u 2 pacientů. Jejich tvorbu nebylo možné snížit současným podáváním MTX, který byl v naprosté většině případů kontraindikován z důvodu hepatopatie. Ustekinumab měl u této kategorie pacientů výsledky proměnlivé, v každém případě se potvrdila známá zkušenost, že u pacientů s hmotností nad 100kg je nutno přistoupit k zdvojnásobení běžného dávkování (90mg s.c.) podávaného v obvyklých časových intervalech, aby se dosáhlo srovnatelného zlepšení kožního nálezu s jinými biologickými preparáty (150, 197, 206, 245). Dvojnásobnou dávku na základě našich zkušeností ale doporučujeme použít již u pacientů s hmotností okolo 90kg. V případech rezistence na standardní dávku 45mg s.c. se nám intenzifikovaný dávkovací režim 90mg s.c. osvědčil i u pacientů s výrazně nižší hmotností – vzhledem k „off – label“ indikaci i ekonomické nákladnosti tento režim předpokládá poskytování léčebných vzorků výrobcem.

Spolu se zlepšením objektivního kožního nálezu v průběhu terapie biologickými preparáty jsme prokázali i pozitivní změnu subjektivního vnímání nemoci (index DLQI) a ústup úzkostných a depresivních stavů. Pokles DLQI byl statisticky signifikantní u všech biologických přípravků již ve 12. týdnu léčby (tab.18, graf 3). Současně byla zjištěna

signifikantní pozitivní korelace mezi poklesem PASI a DLQI s výjimkou ixekizumabu, kde nebyla tato vzájemná závislost hodnocena s ohledem na malý počet dat (tab. 19). Zlepšení psychického stavu nemocných v průběhu léčby biologickými preparáty je velmi významné a je jedním z důležitých faktorů úspěšného zařazení pacientů do běžného života (134, 177). Každý jedinec však vnímá a prožívá onemocnění psoriázou rozdílně, což bylo patrné při detailnějším rozboru dotazníků. Někteří pacienti s objektivně velmi závažným kožním a případně i kloubním postižením nehodnotili svůj stav měřeno indexem DLQI zcela pesimisticky, naopak někteří nemocní s mnohem mírnějším rozsahem kožních projevů vnímali svoje postižení jako velmi limitující a trpěli depresivními stavy. Obdobně ne u všech pacientů se objektivně dobrý léčebný efekt odrazil stejně pozitivně i v subjektivním vnímání choroby a naopak, i horší léčebná odezva byla u jiných hodnocena výborně. Při posuzování účinnosti léčby je proto důležité simultánně vnímat objektivní i subjektivní ukazatele a určovat taktiku léčby individuálně po domluvě s pacientem.

Při volbě biologického preparátu u pacientů s těžkou formou chronické ložiskové psoriázy se řídíme určitými zásadami, které shrnují aktualizované Doporučené postupy České dermatovenerologické společnosti a dalších významných národních společností (45, 231). Je však třeba říci, že volba preparátu v první linii a ani v dalších liniích léčby není striktně stanovena zejména u pacientů bez přidružených onemocnění. Významnou roli proto při volbě léčebného postupu hrají v těchto případech místní zvyklosti a osobní zkušenosti indikujícího lékaře. Odlišnosti ve struktuře a v mechanismu účinku jednotlivých preparátů je třeba důsledněji zohlednit u menšího procenta pacientů. Výběr nejvhodnějšího preparátu v těchto případech ovlivňují nejvíce právě přidružená onemocnění. Například u pacientů s profylakticky přeléčenou latentní tbc infekcí jsou preferovány preparáty mimo skupinu inhibitorů TNF alfa, z této skupiny pak etanercept (45, 201, 231, 232). U pacientů s přidruženou chronickou hepatitidou C je nejvhodnější etanercept, který je i součástí některých

léčebných režimů virové hepatitidy C. Problematické ale nejsou ani další biologické preparáty, zejména z moderní kategorie IL23/IL17 (121, 233, 240). Naopak u pacientů postižených současně nespecifickým střevním zánětem preferujeme infliximab, adalimumab nebo ustekinumab, nevhodný je etanercept a inhibitory IL17 (64, 255). U pacientů se současnou PsA můžeme u všech aktuálně používaných přípravků pro terapii psoriázy očekávat příznivý efekt i na projevy kloubního zánětu s mírnými rozdíly v efektivitě. Mezi další faktory, které je třeba při volbě preparátu zohlednit, patří také flexibilita dávkování, farmakodynamické vlastnosti, délka aplikačních intervalů a rovněž schopnost pacienta spolupracovat. Z hlediska komfortu pacienta je tak jistě nejvhodnějším preparátem ustekinumab.

U případů s dominujícím palmoplantárním postižením se i nám individuálně osvědčil adalimumab, ustekinumab, secukinumab i ixekizumab (251).

Pro pacienty s erythrodermickou psoriázou či do erythrodermie směřující psoriázou je v první linii indikováno nasazení preparátů s rychlým nástupem účinku, kam patří zejména ixekizumab, secukinumab a infliximab, částečně i adalimumab (6, 45, 196, 201, 229, 231). Infliximab v infuzní formě je výhodný u pacientů, kteří mají problémy se samostatnou aplikací subkutánní injekce nebo je u nich obava z horší „compliance“. Některými pacienty může být rovněž preferován dlouhý aplikační interval. Určitou nevýhodou z pohledu dlouhodobější terapie může být u infliximabu poměrně častá tvorba protilátek snižujících účinnost přípravku. Preventivně je proto vhodné pacientům léčeným infliximabem, podobně jako v revmatologických indikacích, podávat současně nízkou dávku methotrexátu (114, 170, 194, 239, 241, 252).

Kromě objektivních ukazatelů obecně potvrzujících vysokou efektivitu biologické léčby jsme v našem souboru prokázali jednoznačně příznivý vliv biologické terapie i na

kvalitu života nemocných, přičemž objektivní a subjektivní parametry jsou provázané a statisticky signifikantně spolu korelují.

***Závěrem lze shrnout naše zkušenosti se systémovou léčbou psoriázy do několika bodů:***

- 1) Léčba biologickými preparáty je ve srovnání s konvenčními přípravky výrazně účinnější.
- 2) Konvenční terapie je často limitována závažnými vedlejšími účinky s nutností redukovat její dávkování nebo ji ukončit. Největší toxicitu jsme pozorovali u acitretinu.
- 3) Biologické přípravky jsou kromě lepší účinnosti také dobře tolerovány. Při několikaměsíční terapii byly vedlejší účinky méně časté a zejména méně závažné. Na rozdíl od konvenční léčby byly pouze sporadicky důvodem pro ukončení terapie.
- 4) Potvrdily se obecně známé rozdíly v rychlosti nástupu účinku jednotlivých biologických přípravků.
- 5) Rozdíly v efektivitě jednotlivých biologických přípravků z pohledu dosažení PASI 75 v 48. týdnu léčby byly méně výrazné, než dokumentují výstupy řady klinických studií. Jedním z důvodů je jistá nehomogenita souboru v jednotlivých terapeutických skupinách, kdy zejména v případě secukinumabu, ixekizumabu a často i ustekinumabu se jednalo o pacienty komplikované ve vyšších terapeutických liniích.
- 6) Jako jedna z hlavních příčin primární rezistence na biologickou léčbu se v našem souboru ukazuje být současná přítomnost komorbidit ze skupiny metabolického syndromu, a to zejména obezity a diabetes mellitus II. typu. Tyto rizikové faktory hrají významnou roli i při vzniku sekundární rezistence a selhání daného preparátu.

V případě sekundární rezistence manifestující se u infliximabu a adalimumabu hrají klíčovou roli neutralizační protilátky.

- 7) Ixekizumab, secukinumab a infliximab se dle našich zkušeností ukazují být nejvhodnější volbou u rezistentních pacientů, většinou s metabolickým syndromem
- 8) Kombinovaná terapie etanerceptem resp. infliximabem s nízkou dávkou methotrexátu byla velmi dobře tolerována a nebyla provázena zvýšenou toxicitou ve srovnání s monoterapií uvedenými přípravky. Tato kombinace je výhodná zejména u pacientů s asociovanou PsA a v případě infliximabu má preventivní úlohu při tvorbě neutralizačních protilátek, čímž se snižuje riziko sekundárního selhání léčby a riziko alergických infuzních reakcí.
- 9) K dosažení adekvátního terapeutického efektu je třeba u většiny pacientů s hmotností nad 90 kg zdvojnásobit běžnou dávku ustekinumabu.
- 10) Nezaznamenali jsme zásadní rozdíly z hlediska účinnosti a bezpečnosti mezi originálním a biosimilárním infliximabem
- 11) V neposlední řadě jsme u pacientů léčených biologickými preparáty prokázali statisticky signifikantní zlepšení psychického stavu nemocných a kvality jejich života měřeno indexem DLQI, simultánně s objektivním ústupem choroby.

Další výzkum přinese v dohledné době nové terapeutické možnosti pro léčbu těžkých forem psoriázy. Stále probíhají řady klinických studií s novými biologickými preparáty určenými pro parenterální i perorální aplikaci (24, 86, 95, 116, 246, 265). Nejnověji registrovanými preparáty pro léčbu těžkých forem psoriázy, u kterých je zatím v jednání jejich úhrada plátcí péče, je další ze skupiny inhibitorů IL17 brodalumab a inhibitor IL 23 guselkumab. U obou preparátů výsledky klinických studií prokázaly výborné výsledky z hlediska jejich účinnosti a současně velmi dobrý bezpečnostní profil (102, 273). V nejbližší

době tak lze očekávat rozšíření terapeutického portfolia o další velmi účinné preparáty. Již dnes však máme k dispozici dostatečné možnosti, jak účinně kontrolovat průběh i těch nejtěžších forem psoriázy. S ohledem na chronický průběh této choroby, její častý začátek v mladém věku a nutnost kontinuální biologické léčby u těchto nemocných je kromě vysoké a dlouhodobé efektivity biologických přípravků neméně důležité zaměřit pozornost na jejich dlouhodobou bezpečnost. Zkušenosti s inhibitory TNF alfa jsou již mnohaleté a i v našem souboru máme pacienty kontinuálně léčené 10 let, přičemž žádné závažné signály z pohledu bezpečnosti těchto selektivních imunosupresiv jsme nezaznamenali. Limitujícím faktorem pro ještě širší využití biologické léčby nejen v indikaci těžkých forem psoriázy je jednoznačně ekonomická nákladnost této terapie, i když se vstupem biosimilárních přípravků na trh a snížením ceny celé lékové skupiny inhibitorů TNF alfa se situace částečně zlepšila.

## **7. Souhrn**

Předmětem předkládané práce bylo analyzovat účinnost, bezpečnost a toleranci aktuálně používaných systémových preparátů určených pro terapii psoriázy. Celkem bylo léčeno a sledováno 136 pacientů s těžkou formou chronické ložiskové psoriázy, kteří byli rozděleni do jednotlivých skupin podle druhu aplikované léčby. Část pacientů byla hodnocena opakovaně ve více skupinách, protože u nich v průběhu sledovaného období muselo být vystřídáno více léčebných postupů. Součet počtu pacientů v jednotlivých skupinách je tak vyšší než celkový počet pacientů. Účinnost jednotlivých léčebných postupů byla posuzována pomocí indexu PASI. V porovnání s konvenčními léky byla prokázána výrazně lepší efektivita biologických preparátů. Jeden z důvodů vidíme ve výrazně horší toleranci konvenčních preparátů, jejichž toxicita se u značné části pacientů projevovala již při terapeutických dávkách na spodní hranici účinnosti a narůstala s délkou jejich aplikace.

Z konvenčních preparátů se pro dlouhodobou aplikaci podle našich zkušeností ukazuje jako nejvýhodnější metotrexát, pro krátkodobější použití, vzhledem k poměrně rychlému nástupu účinku, cyklosporin. Ten je zároveň nejvhodnější pro mladé pacientky ve fertilním věku, které plánují založení rodiny. Nejméně se nám osvědčil acitretin. U biologických preparátů jsme ve sledovaném období pozorovali jejich vysokou účinnost při současně dobrých bezpečnostních parametrech a velmi dobré toleranci. Prediktorem horší terapeutické odpovědi na biologickou léčbu se v našem souboru ukázala být zejména obezita a diabetes melitus II. typu. U této skupiny pacientů se v našem souboru výrazně prosadila generace nových selektivních imunosupresiv – secukinumab a ixekizumab. Poměrně efektivní byl i infliximab, kde ovšem u části pacientů došlo po čase k sekundárnímu selhání bez rozdílu, zda šlo o originální nebo biosimilární přípravek. Pravděpodobnost dosažení terapeutického cíle podobě PASI 75 je obecně u secukinumabu, ixekizumabu a v zásadě i u infliximabu velmi vysoká a zdá se, že ani u této kategorie pacientů se výrazně nesnižuje. Obecné vodítko při volbě konkrétního biologického preparátu poskytují Doporučené postupy České dermatovenerologické společnosti, které shrnují poznatky doporučených postupů velkých národních společností (např. americké, britské, německé). Situace se však na poli biologické léčby neustále vyvíjí a na trh vstupují nové preparáty, takže kromě obecně definovaných postupů je třeba sledovat i výstupy nových klinických studií a data o nově nastupujících preparátech. Volba selektivního imunosupresiva je ve finále souhrou obecně známých skutečností a individuálních zkušeností každého lékaře. U každého pacienta máme v první léčebné linii obvykle na výběr více možností, přičemž u některých pacientů je výběr preparátů zúžen přidruženými chorobami. Problémem zůstává výrazná ekonomická nákladnost biologické léčby a tím pádem i její dostupnost. Částečné zlepšení v tomto směru přinesl nástup biosimilárních preparátů v kategorii inhibitorů TNF alfa, který se však zatím výrazněji nepromítl do ceny nové generace selektivních imunosupresiv.

## **8. Literatura**

1. Abji F, Pollock RA, Liang K, Chandran V, Gladman DD. Th17 gene expression in psoriatic arthritis synovial fluid and peripheral blood compared to osteoarthritis and cutaneous psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36(3): 486-89.
2. Alenius GM, Dahlqvist EB, Dahlqvist SR. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 398-400.
3. Alonso MN, Wong MT, Zhang AL, et al. T(H)1, T(H)2, and T(H)17 cells instruct monocytes to differentiate into specialized dendritic cell subsets. *Blood* 2011 Sep 22; 118(12): 3311-20.
4. Altomare G, Ayala F, Bardazzi F et al. Consensus on the use of cyclosporine in dermatological practice. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149(5): 607-25.
5. Alwan W, Nestle FO. Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33(5 Suppl 93): S2 – 6.
6. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011 Jul;65(1):137-74.
7. Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 338-43.
8. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 627-32.



9. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79 Suppl 7: S 10-7.
10. Auspitz. Ueber das Verhältnis der Oberhaut zur Papillarschicht, insbesondere bei pathologischen Zuständen der Haut. *Arch Dermatol Syph (German)* 1870; 2: 24-58.
11. Bachmann F, Nast A, Sterry W, Philipp S. Safety and efficacy of the tumor necrosis factor antagonists. *Semin Cutan Med Surg* 2010 Mar;29(1):35-47. Review.
12. Balendran A, Clough RI, Arguello JR et al. Characterisation of the major susceptibility region for psoriasis at chromosome 6p21.3. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 322-28.
13. Barber HW. Pustular psoriasis of the extremities. *Guy's Hospital Reports, London* 1936; 86: 108-19.
14. Barker J, Hoffman M, Wozel G, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE 1). *Br J Dermatol* 2011 Nov; 165(5): 1109-17.
15. Basra MK, Fenech R, Gatt RM et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159: 997-1035.
16. Beck A, Reichert JM. Approval of the first biosimilar antibodies in Europe. *MABs* 2013; 5(5): 621-23.
17. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dec Immunol* 2013; 2013: 986789.
18. Benáková N, Cetkovská P, Kojanová M. Doporučení Evropského dermatologického fóra pro celkovou léčbu psoriázy – důležité informace a komentář. *Biologická léčba* 2010; 3(1): 6-11.

19. Benáková N, Ettler K, Štork J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi, Praha: Triton; 2007, 164 s.
20. Benáková N, Štork J. Léčba psoriázy biologiky. Konsensuální doporučené postupy České dermatovenerologické společnosti ČLS JEP 2006. Čes Slov Derm 2006; 81(4): S1-11.
21. Benáková N, Štork J. Novinky v léčbě psoriázy biologiky a standardními systémovými léky. Čes-slov Derm 2008; 83(4): 191-202.
22. Benzaquen M, Flachaire B, Rouby F, Berbis P, Guis S. Paradoxical pustular psoriasis induced by ustekinumab in a patient with Crohn's disease – associated spondyloarthropathy. Rheumatol Int 2018; 38(7): 1297-99.
23. Bertelsen T, Iversen L, Johansen C. The human IL-17A/F heterodimer regulates psoriasis-associated genes through I $\kappa$ B $\zeta$ . Exp Dermatol 2018 Jun 25. Doi: 10.1111/exd.13722. Epub ahead of print.
24. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H et al. Tofacitinib withdrawal and re-treatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomised controlled trial. Br J Dermatol 2015; 172(5): 1395-406.
25. Bissonnette R, Luger T, Thaci D et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). J Eur Acad Dermatol Venereol 2018; 32(9): 1507-14.
26. Blair HA, Deeks ED. Infliximab Biosimilar (CT-P13; Infliximab-dyyb): A Review in Autoimmune Inflammatory Diseases. BioDrugs 2016; 30(5): 469-80.
27. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. J Invest Dermatol 2008; 128: 1064-67.

28. Blauvelt A, Chiricozzi A. The Immunologic Role of IL-17 in Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018 Aug 14. Doi: 10.1007/s12016-018-8702-3. Epub ahead of print.
29. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF jr et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol* 2018 Jun 19. Doi: 10.1111/bjd.16890. Epub ahead of print.
30. Boehncke WH. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol* 2018; 9: 579.
31. Bokor-Billman T, Schäkel K. No need to change the drug class: ixekizumab-following secukinumab-therapy in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2018 Jul 27: 1-21. Epub ahead of print.
32. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011 Apr-Jun; 25(2):213-20.
33. Borghi A, Corazza M, Bertoldi AM, Caroppo F, Virgili A. Low-dose Acitretin in Treatment of Plaque-type Psoriasis: Descriptive Study of Efficacy and Safety. *Acta Derm Venereol* 2015; 95(3): 332-6.
34. Braun J, Sieper J. Role of novel biological therapies in psoriatic arthritis. *Therapy review. Biodrugs* 2003; 17: 187-99.
35. Brogden NK, Mehalick L, Fischer CL et al. The emerging role of peptides and lipids as antimicrobial epidermal barriers and modulators of local inflammation. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25: 167-81.
36. Calzavara PG, Cattaneo R, Franceschini F, Tosoni C, Martinelli M, Carlino A. Antinuclear antibodies in psoriatic arthritis and its subgroups. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146: 31-2.

37. Cannizzaro MV, Franceschini C, Esposito M, Bianchi L, Giunta A. Hepatitis B reactivation in psoriasis patients treated with anti – TNF agents: prevention and management. *Psoriasis (Auckl)* 2017; 7: 35-40.
38. Cantini F, Nannini C, Niccoli L et al. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm* 2017; 2017:8909834.
39. Capon F. IL36RN mutations in generalized pustular psoriasis: just the tip of the iceberg? *J Invest Dermatol* 2013; 133(11): 2503-04.
40. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci* 2017; 18(12). Pii E2526.
41. Carrascosa JM, de la Cueva P, Ara M et al. Methotrexate in Moderate to Severe Psoriasis: Review of the Literature and Expert Recommendations. *Actas Dermosifiliogr* 2016; 107(3): 194-206.
42. Carrascosa JM, van Doorn MB, Lahfa M, Nestle FO, Jullien D, Prinz JC. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: Implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(11): 1424-30.
43. Casciano F, Pigatto PD, Secchiero P, Gambari R, Reali E. T Cell Hierarchy in the Pathogenesis of Psoriasis and Associated Cardiovascular Comorbidities. *Front Immunol* 2018; 9:1390.
44. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15(6): 467-78.
45. Cetkovská P, Kojanová M. Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. *Čes-slov Derm* 2012; 87 (1): 1-22.
46. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate: an old new drug in autoimmune disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(11): 1519-30.

47. Cline A, Hill D, Lewallen R, Feldman SR. Current status and future prospects for biologic treatments of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(12): 1273-87.
48. Coates LC, Kavanaugh A, Ritchlin CT; RAPP Treatment Guideline Committee. *J Rheumatol* 2014; 41(11): 2273-6.
49. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68(5): 1060-71.
50. Collamer AN, Guerro KT, Henning JS et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Care Res* 2008; 59: 996-1001.
51. Conley J, Nanton J, Dhawan S et al. Novel combination regimen: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis – a case series. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 86-9.
52. Costa L, Caso F, Del Puente A et al. Incidence of Malignancies in a Cohort of Psoriatic Arthritis Patients Taking Traditional Disease Modifying Antirheumatic Drug and Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy: An Observational Study. *J Rheumatol* 2016; 43(12): 2149-54.
53. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, Fitzgerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1117-24.
54. Croxtall JD. Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs* 2011 Sep 10; 71(13): 1733-53.
55. Dattilo G, Borgia F, Guarneri C et al. Cardiovascular Risk in Psoriasis: Current State of the Art. *Curr Vasc Pharmacol* 2017 Nov 16. Doi: 10.2174/1570161115666171116163816. Epub ahead of print.
56. Deeks ED. GP2015: An Etanercept Biosimilar. *BioDrugs* 2017; 31(6): 555-58.

57. Di Minno MN, Iervolino S, Zincarelli C et al. Cardiovascular effects of Etanercept in patients with psoriatic arthritis: evidence from the cardiovascular risk in rheumatic disease database. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14(12): 1905-13.
58. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al. Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy; results from the BSR biologics register (BSRBR). *Rheumatology* 2008; 47: p. 171.
59. Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor –alpha antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79 Suppl 7: S35-46.
60. Dogra S, Mahajan R, Narang T, Handa S. Systemic cyclosporine treatment in severe childhood psoriasis: A retrospective chart review. *J Dermatol Treat* 2017; 28(1): 18-20.
61. Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving cenário. *Int J Dermatol* 2014; 53(5): 525-38.
62. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG et al. National psoriasis foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 209-17.
63. Driessen RJB, van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 460-63.
64. Egeberg A, Thyssen JP, Burisch J, Colombel JF. Incidence and risk of inflammatory bowel disease in patients with psoriasis – a nationwide 20-year cohort study. *J Invest Dermatol* 2018 Aug 18. Pii: S0022-202X(18)32483-7. Epub ahead of print.
65. Elder JT, Nair RP, Henseler T et al. The genetics of psoriasis: the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1447-54.

66. Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB et al. Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25mg twice weekly and 50mg once weekly in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 138-42.
67. Espinosa LR. The History of Psoriatic Arthritis (PsA): From Moll and Wright to Pathway – Specific Therapy. *Curr Rheumatol Rep* 2018; 20(10): 58.
68. Esposito M, Gisondi P, Cassano N et al. Treatment Adherence to Different Etanercept Regimens, Continuous vs. Intermittent, in Patients Affected by Plaque-Type Psoriasis. *Drug Dev Res* 2014; 75 Suppl 1: S31-4.
69. Esposito M, Saraceno R, Giunta A et al. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology* 2006; 212: 123-27.
70. Ettler K. Indexy v klinickém hodnocení psoriázy a atopického ekzému. *Čes-slov Derm* 1995; 70 (1): 45-7.
71. Ettler K. Biologická léčba v dermatologii – psoriáza. *Vnitr Lek* 2011; 57(9): 684-92.
72. Farber EM, Raychaudhuri SB. Is psoriasis a neuroimmunologic disease? *Int J Dermatol* 1999; 38: 12-15.
73. Fearon U, Griosios K, Fraser A et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 260-68.
74. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 333-37.
75. Feldman SR, Koo JY, Menter A, Bagel J. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 101-7.
76. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-16.
77. Fournié B, Crognier L, Arnaud C et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rheum Engl Ed* 1999; 66: 446-56.

- 78.** Fráňová J, Fingerhutová Š, Kobrová K et al. Methotrexate efficacy, but not its intolerance, is associated with the dose and route of administration. *Pediatr Rheumatol Online* 2016; 14(1): 36.
- 79.** Fraser J, Arcus V, Kong P et al. Superantigens – powerful modifiers of the immune system. *Molecular Medicine Today* 2000; 6: 126-32.
- 80.** Garduno J, Bhosle MJ, Balkrishnan R et al. Measures used in specifying psoriasis lesion(s), global disease and quality of life: a systematic review. *J Dermatol Treat* 2007; 18: 223-42.
- 81.** Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.
- 82.** Gelfand JM, Trowel AB, Lewis JD et al. The risk of mortality in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143(12): 1493-99.
- 83.** Genentech, Inc. Important drug warning regarding raptiva (efalizumab). 2008. Available at:  
[http://www.gene.com/gene/products/informations/pdf/raptiva\\_dhcp\\_pml2.pdf](http://www.gene.com/gene/products/informations/pdf/raptiva_dhcp_pml2.pdf)
- 84.** Generali E, Sciré CA, Favalli EG, Selmi C. Biomarkers in psoriatic arthritis: a systematic literature review. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12(6): 651-60.
- 85.** Ghasri P, Yentzer B, Dabade TS, Feldman SR. Acitretin for the treatment of psoriasis: an assessment of national trends. *J Drugs Dermatol* 2011 Aug; 10(8): 873-7.
- 86.** Ghoreschi K, Gadina M. Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases. *Exp Dermatol* 2014; 23(1): 7-11.
- 87.** Giannetti A. Commentary on the European S3- Guidelines on the systemic treatment of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: p. 368.



88. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1345-49.
89. Gisondi P, Di Mercurio M, Idolazzi L, Girolomoni G. Concept of Remission in Chronic Plaque Psoriasis. *J Rheumatol Suppl* 2015; 93: 57-60.
90. Gisondi P, Pezzolo E, Lo Cascio G, Girolomoni G. Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis who are candidates for biological therapy. *Br J Dermatol* 2014; 171(4): 884-90.
91. Gisondi P, Tessari G, Conti A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
92. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Bredveld FC (eds). *Oxford textbook of Rheumatology*, 3rd edition. New York, Oxford University Press 2004: 766-78.
93. Gollnick HP, Dummer U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997; 15: 799-810.
94. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel DM. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-61.
95. Gooderham M. Small molecules: an overview of emerging therapeutic options in the treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2013; 18(7): 1-4.
96. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C et al. Clinical Response to Adalimumab Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: Double-Blind, Randomized Controlled Trial and Open\_Label Extension Study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(4): 598-606
97. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines

- of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 851-64.
98. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633-40.
  99. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-71.
  100. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150(suppl. 67): 11-23.
  101. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007; 156: 258-62.
  102. Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB et al. Long – Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate – to – Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Trough Two Years. *J Drugs Dermatol* 2018; 17(8): 826:32.
  103. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL 17. *Cytokine Growth Factor Rev* 2015; 26(1): 25-33.
  104. Gronhøj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P et al. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1164-69.
  105. Guenther LC. Combination therapy of biologics with traditional agents in psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2011 Jun; 16(6): 1-3.
  106. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN et al. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1088-93.
  107. Haider S, Wahid Z, Najam-Us-Saher, Riaz F. Efficacy of Methotrexate in patients with plaque type psoriasis. *Pak J Med Sci* 2014; 30(5): 1050-3.

108. Hallopeau MH. Sur une asphyxie locale des extrémités avec polydactylite suppurative chronique et poussées éphémères de dermatite pustuleuse disséminée et symétrique. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1890; 1: 39-45.
109. Hamilton MP, Ntais D, Griffiths CE, Davies LM; The Identification Management of Psoriasis-Associated Co-morbidity (IMPACT) Team. Psoriasis Treatment and management – a systematic review of full economic evaluations. *Br J Dermatol* 2015; 172(3): 574-83.
110. Havmose M, Thomsen SF. Development of paradoxical inflammatory disorders during treatment of psoriasis with TNF inhibitors: a review of published cases. *Int J Dermatol* 2017; 56(11): 1087-1102.
111. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl. 2): ii 3-8.
112. Hernandez Cruz B, Cetner AS, Jordan JE et al. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 363-80.
113. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 658-65.
114. Hoffmann JH, Hartmann M, Enk AH, Hadaschik EN. Autoantibodies in psoriasis as predictors for loss – of – response and anti – infliximab antibody induction. *Br J Dermatol* 2011; 165(6): 1355-8.
115. Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(10): 949-58.
116. Hsu L, Armstrong AW. JAK inhibitors: treatment efficacy and safety profile in patients with psoriasis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 283617.

117. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 444-50.
118. Chan TC, Hawkes JE, Krueger JG. Interleukin 23 in the skin: role in psoriasis pathogenesis and selective interleukin 23 blockage as treatment. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9(5): 111-19.
119. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol* 2018; 178(4): 854-62.
120. Chiricozzi A. Pathogenetic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 Suppl 1: 9-20.
121. Chiu HY, Hui RC, Huang YH et al. Safety profile of Secukinumab in Treatment of Patients with Psoriasis and Concurrent Hepatitis B or C: A Multicentric Prospective Cohort Study. *Acta Derm Venereol* 2018 Jun 8. Doi: 10.2340/00015555-2989. Epub ahead of print.
122. Christophers E, Henseler T. Psoriasis type I and type II as subtypes of nonpustular psoriasis. In: Roenigk H, Maibach H (eds) *Psoriasis*, 2nd ed. Dekker, New York 1990: 15-21.
123. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (eds) *Braun-Falco's Dermatology*, 3rd ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009: 506-26.
124. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 52-5.
125. Chung J, Callis Duffin K, Takeshita J et al. Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(4): 623-32.

126. Ighani A, Georgakopoulos JR, Shear NH, Walsh S, Yeung J. Long-term 52 – week trends in apremilast safety outcomes for treatment of psoriasis in clinical practice: a multicentre, retrospective case series. *Br J Dermatol* 2018 Aug 18. Doi: 10.1111/bjd.17099. Epub ahead of print.
127. Jenisch S, Henseler T, Nair RP et al. Linkage analysis of HLA markers in familial psoriasis: strong disequilibrium effects provide evidence for a major determinant in the HLA-B/-C region. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 191-99.
128. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1-27.
129. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHuhg NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-39.
130. Joshi AB. An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of efalizumab: a monoclonal antibody approved for use in psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 10-20.
131. Kane D. The role of ultrasound in the diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 319-24.
132. Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R et al. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 125-31.
133. Kasiraman V, Atwan AA, Durojaiye OC, Kalavala M, Piquet V. Risk of tuberculosis with the use of anti-TNF medications in psoriasis: incidence, screening and management. *Dermatol Online J* 2014; 20(8). pii: <http://www.escholarship.org/uc/item/8s09h73j>.

134. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay et al. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 945-50.
135. Kim TG, Kim DS, Kim HP et al. The pathophysiological role of dendritic cell subsets in psoriasis. *BMB Rep* 2014; 47: 60-68.
136. Köbner H. Zur Etiologie der Psoriasis. *Vierteljahresschr Dermatol Syph* 1876; 8: 559-61.
137. Kogoj F. Un cas de malárie de Hallopeau. *Acta Derm Venereol* 1928; 8: 1-12.
138. Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol* 1998; 139: 88-95.
139. Krejssek J. Psoriáza – imunopatogeneze a modulace poškozujícího zánětu biologickou terapií. *Čes Dermatovenerol* 2014; 4(3): 165-73.
140. Krishnan R, Cella D, Leonardi C et al. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1275-77.
141. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(suppl. 1): 94-100
142. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 580-92.
143. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concept of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 30-6.
144. Kulkarni NM, Jaji MS, Shetty P et al. A novel animal model of metabolic syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. *Pharm Biol* 2015; 53(8): 1110-7.

145. Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M. New interleukin – 23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab and secukinumab. *Am J Clin Dermatol* 2011 Apr 1;12(2):113-25.
146. Laburte C, Grossmann R, Abi-Rached J et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 366-75.
147. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: S22-4.
148. Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate – to – severe psoriasis (Part I of II): Results from analyse of general safety from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(5): 731-41.
149. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J* 2014; 16(1): 22-6.
150. Leonardi CL, Kimball AB, Papp K et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin -12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-74.
151. Leonardi C, Papp K, Strober B, et al. The long-term safety of adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis: a comprehensive analysis of all adalimumab exposure in all clinical trials. *Am J Clin Dermatol* 2011 Oct 1;12(5):321-37
152. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014-22.

153. Linares – Pineda TM, Cañadas – Garre M, Sánchez – Pozo A, Calleja – Hernández MÁ. Gene polymorphisms as predictors of response to biological therapies in psoriasis patients. *Pharmacol Res* 2016; 113(Pt A): 71-80.
154. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop* 2014; 5(4): 537-43.
155. López-Ferrer A, Laiz-Alonso A. Psoriatic Arthritis: An Update. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 (10): 913-22
156. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
157. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(1): 141-50.
158. Mak RKH, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Acta Dermosifiliogr* 2009; 100 (suppl. 2): 2-13.
159. Manders SM. Toxin mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(3): 383-98.
160. Maria Fernández – Torres R, Paradela S, Fonseca E. Long-Term Efficacy of Etanercept for Plaque – Type Psoriasis and Estimated Cost in Daily Clinical Practice. *Value Health* 2015; 18(8): 1158-61.
161. Marinari B, Botti E, Bavetta M et al. Detection of Adalimumab and Anti-Adalimumab Levels by ELISA: Clinical Considerations. *Drug Dev Res* 2014; 75 Suppl 1: S11-4.
162. Martinez LC, Harrison-Balestra C, Caeiro JP et al. The role of the QuantiFERON –TB Gold test as screening prior to administration of tumor necrosis factor inhibitors. *Arch Dermatol* 2007; 143: 809-10.



163. Matsuno H, Yudoh K, Katayama R et al. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 329-37.
164. Mazur M, Karczewski J, Lodyga M, Zaba R, Adamski Z. Inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE 4): a new therapeutic option in the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol Treat* 2014; 26: 1-13.
165. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondylarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 244-50.
166. Mease P. A short history of biological therapy for psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33 (5 Suppl 93): S104-8.
167. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1-19.
168. Meffert H, Brautigam M, Farber L et al. Low-dose (1,25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 137-41.
169. Melo FJ, Magina S. Clinical management of Anti-TNF-alpha-induced psoriasis or psoriasiform lesions in inflammatory bowel disease patients: a systematic review. *Int J Dermatol* 2018 Jul 20. Doi: 10.1111/ijd. 14072. Epub ahead of print.
170. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-50.
171. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272-84.

172. Menter A, Hamilton TK, Toth DP et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, phase III study. *Int J Dermatol* 2007; 46: 637-48.
173. Menter A, Tying SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 106-15.
174. Mermin D, Boursalt L, Milpied B et al. DLQI as a major criterion for introduction of systemic agents in patients with mild psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(11): 1961-64.
175. Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-17 and IL-17R: an auspicious therapeutic target for psoriatic disease. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 Suppl 1: 21-33.
176. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.
177. Moore A, Gordon KB, Kang S et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 598-603.
178. Mortezaei M, Ritchlin C. Immunologic advances reveal new targets in psoriasis and psoriatic arthritis. *Discov Med* 2015; 20(110): 169-75.
179. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011 Jan;303(1):1-10.
180. Mucida D, Park Y, Kim G et al. Reciprocal Th17 and regulatory T-cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-60.
181. Munera – Campos M, Ballesca F, Carrascosa JM. Paradoxical Reactions to Biologic Therapy in Psoriasis: A Review of the Literature. *Actas Dermosifiliogr* 2018 Jun 11. Pii S0001 – 7310(18)30200-X. (Epub ahead of print)
182. Munro WJ. Note sur l'histopathologie du psoriasis. *Ann Derm Syph* 1898; 9: 961-67.

183. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R et al. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 598-602.
184. Napolitano M, Balato N, Caso F et al. Paradoxical onset of psoriatic arthritis during treatment with biologic agents for plaque psoriasis: a combined dermatology and rheumatology clinical study. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35(1): 137-140.
185. Nguyen T, Wu JJ. Relationship between tumor necrosis factor-alpha inhibitors and cardiovascular disease in psoriasis: a review. *Perm J* 2014; 18(1): 49-54.
186. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7: 119-32.
187. Nijsten T, Margolis D, Feldman SR et al. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *Br J Dermatol* 2006; 155: 729-36.
188. Nishikawa R, Nagai H, Bito T et al. Genetic prediction of the effectiveness of biologics for psoriasis treatment. *J Dermatol* 2016; 43(11): 1273-77.
189. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol* 2018; 45(3): 264-72.
190. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl. 2): ii 55-7.
191. Oussedik E, Patel NU, Cash DR, Gupta AS, Feldman SR. Severe and acute complications of biologics in psoriasis. *G Ital Dermatol Venereol* 2017; 152(6): 586-96.
192. Owczarczyk-Saczonek A, Placek W. Compounds of psoriasis with obesity and overweight. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2017; 71(1): 761-72.
193. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241-51.

- 194.** Papoutsaki M, Osório F, Morais P et al. Infliximab in psoriasis and psoriatic arthritis. *BioDrugs* 2013; 27 Suppl 1: 13-23.
- 195.** Papp K, Bachelez H, Costanzo A et al. Clinical similarity of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab after single transition: long-term results from a randomized controlled, double-blind, 52-week, phase III trial in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2017; 177(6): 1562-74.
- 196.** Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J, Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg* 2011 Jul-Aug;15(4):192-200.
- 197.** Papp K, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin -12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-84.
- 198.** Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10): 1605-12.
- 199.** Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; 24: 518-23.
- 200.** Paschoal RS, Silva DA, Cardili RN, Souza CDS. Metabolic syndrome, C-reactive protein and cardiovascular risk in psoriasis patients: a cross – sectional study. *An Bras Dermatol* 2018; 93(2): 222-28.

201. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3- Guidelines on systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (suppl. 2): 1-70.
202. Paul C, Griffiths CEM, van de Kerkhof PCM et al. Ixekizumab provides superior efficacy compared to ustekinumab over 52-weeks of treatment: results from IXORA-S, a phase 3 study. *J Am Acad Dermatol* 2018 Jun 30. Pii S0190-9622(18)32195-9. Epub ahead of print.
203. Pincelli C, Schafer PH, French LE, Augustin M, Krueger J. Mechanisms Underlying the Clinical Effects of Apremilast for Psoriasis. *J Drug Dermatol* 2018; 17(8): 835-40.
204. Porter ML, Lockwood SJ, Kimball AB. Update on biologic safety for patients with psoriasis during pregnancy. *Int J Womens Dermatol* 2017; 3(1): 21-5.
205. Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 277-81.
206. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Sep; 25 (9): 1007-11.
207. Puig L. Paradoxical Reactions: Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents, Ustekinumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Others. *Curr Probl Dermatol* 2018; 53: 49-63.
208. Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, De DJ, Sarasqueta C, Torre JC et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthritis. A retrospective study. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 10-13.
209. Queiro R, Torre JC, Gonzalez S, Lopez-Larrea C, Tinture T, Lopez-Lagunas I. HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 505-7.

210. Radmanesh M, Rafiei B, Moosavi ZB, Sina N. Weekly vs. daily administration of oral methotrexate (MTX) for generalized plaque psoriasis: a randomized controlled clinical trial. *Int J Dermatol* 2011 Oct; 50(10): 1291-3.
211. Radtke MA, Reich K, Beikert F, Augustin M. Psoriasis arthritis: An interdisciplinary challenge. *Hautarzt* 2011 Oct; 62(10): 779-92.
212. Rahman P, Schentag CT, Gladman DD. Immunogenetic profile of patients with psoriatic arthritis varies according to the age at onset of psoriasis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 822-23.
213. Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1161-68.
214. Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate -to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-74.
215. Resnick D. Psoriatic arthritis. In: Resnick D(ed). *Bone and Joint Imaging* 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co 1996: 265-72.
216. Revicki D, Willian MK, Saurat JH et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 549-57.
217. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hisks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF-alpha- and RANKL – mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111: 821-31.
218. Rodriguez-Jiménez P, Mir-Viladrich I, Chicharro P et al. Prevention and treatment of tuberculosis infection in candidates for biologic therapy: A multidisciplinary consensus

statement adapted to the dermatology patient. *Actas Dermosifiliogr* 2018 Jun 2. Pii: S0001-7310(18)30179-0. *Epub ahead of print.*

219. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011 Aug 24; 306 (8): 864-71.
220. Sakkas LI, Bogdanos DP. Are psoriasis and psoriatic arthritis the same disease? The IL-23/IL-17 axis data. *Autoimmun Rev* 2017; 16(1):10-15.
221. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1106-10.
222. Sator P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience. *Ther Adv Chronic Dis* 2018; 9(8): 147-58.
223. Scarpa R, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Attenu M, Oriente P. Is the involvement of the distal interphalangeal joint in psoriatic patients related to nail psoriasis? *Clin Rheumatol* 2004; 23: 27-30.
224. Shakwan KT, Kimball AB. Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Med Clin North Am* 2015; 99(6): 1227-42.
225. Shariq AS, Brietzke E, Rosenblat JD et al. Targeting cytokines in reduction of depressive symptoms: A comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 83: 86-91.
226. Schimizzi GF. Biosimilars from a practicing rheumatologist perspective: An overview. *Autoimmun Rev* 2016; 15(9): 911-6.
227. Schreiber S, Luger T, Mittendorf T et al. Evolution of biologicals in inflammation medicine – Biosimilars in gastroenterology, rheumatology and dermatology. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139(47): 2399-404.

- 228.** Singh S, Facciorusso A, Singh AG et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor –  $\alpha$  agents in patients with select immune – mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta – analysis. *PLoS One* 2018; 13(5): e0195123.
- 229.** Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161(5): 987-1019.
- 230.** Smith CH, Barker JNWN. Psoriasis and its management. *BMJ* 2006; 333: 380-84.
- 231.** Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol* 2017; 177(3): 628-36.
- 232.** Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. *Skin Therapy Lett* 2000; 6: 1-2; 5.
- 233.** Snast I, Atzmony L, Braun M, Hodak E, Pavlovsky L. Risk for hepatitis B and C virus reactivation in patients with psoriasis on biologic therapies: A retrospective cohort study and systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77(1): 88-97.
- 234.** Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 547-53.
- 235.** Staubach P, Zimmer S. Plaque psoriasis – more than a skin disorder. *Med Monatsschr Pharm* 2017; 40(6): 231-33.
- 236.** Strober BE, Siu K, Menon K. Conventional systemic agents for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1442-46.
- 237.** Sugiura K, Takemoto A, Yamaguchi M et al. The majority of generalized pustular psoriasis without psoriasis vulgaris is caused by deficiency of interleukin -36 receptor antagonist. *J Invest Dermatol* 2013; 133(11): 2514-21.
- 238.** Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(10): 691-705.



239. Šedová L, Štolfa J. Biologická léčba psoriatické artritidy. *Dermatolog praxi* 2007; 1: 31-5.
240. Šperl J, Špičák J. Problematika virových hepatitid v průběhu léčby preparáty s anti-TNF alfa aktivitou. *Biologická léčba* 2009; 2: 69-75.
241. Štolfa J, Pavelka K, Vencovský J. Standardní postupy v léčbě psoriatické artritidy. *Čes Revm* 2005; 3: 97-110.
242. Štolfa J, Štork J a kol. *Psoriatická artritida a psoriáza*, Praha: Maxdorf; 2007, 164 s.
243. Štork J, Klubal R. Imunopatogeneze psoriázy. *Čes-slov Derm* 2001; 76:311-17.
244. Takata T, Taniguchi Y, Ohnishi T, et al. (18) FDG PET/CT is a powerful tool for detecting subclinical arthritis in patients with psoriatic arthritis and/or psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2011 Nov; 64(2): 144-7. Epub 2011 Aug 12.
245. Talamonti M, Galluzo M, Bianchi L, Boca AN, Costanzo A, Chimenti S. What Happened after the Clinical Trials: Long-Term Safety and Efficacy of Ustekinumab in Daily Clinical Practice. *Dermatology* 2014; 229(4): 324-32.
246. Tang L, Yang X, Liang Y et al. Transcription Factor Retinoid-Related Orphan Receptor  $\gamma$ : A Promising Target for the Treatment of Psoriasis. *Front Immunol* 2018 May 30; 9:1210.
247. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-8.
248. Thibodaux RJ, Triche MW, Espinoza LR. Ustekinumab for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: a drug evaluation and literature review. *Expert Opin Biol Ther* 2018; 18(7): 821-27.
249. Tichý M. Arthropatic psoriasis complicated by a paradoxical reaction in the form of erythrodermic psoriasis following adalimumab and by an allergic reaction following infliximab which was successfully managed with secukinumab. *Advances in Dermatology and Allergology*. Epub ahead of print

- 250.** Tichý M, Ditrichová D. Biologika v léčbě těžkých forem psoriázy. *Dermatol praxi* 2007; 1: 19-21.
- 251.** Tichý M, Ditrichová D. Adalimumab v léčbě těžkých forem psoriázy. In: Kolektiv autorů. *Dermatologie v kazuistikách*, Mladá fronta a.s. 2008: 208-13.
- 252.** Tichý M, Ditrichová D. Biologická léčba v dermatologii. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(2): 68-71.
- 253.** Tichý M, Ditrichová D. Komentář k Doporučením Evropského dermatologického fóra pro celkovou léčbu psoriasis vulgaris. *Čes-slov Derm* 2010; 85(4): 215-18.
- 254.** Tichý M, Ditrichová D. Psoriáza kůže a aktuální léčebné možnosti. *Dermatol praxi* 2010; 4(3): 131-34.
- 255.** Tichý M, Hercogová J. Manifestation of Crohn's disease in a young woman during the course of treatment for severe form of chronic plaque psoriasis with etanercept. *Dermatol Ther* 2014; 27(4): 211-4.
- 256.** Tichý M, Kopová R, Sternberský J. First experience with therapy of severe forms of psoriasis with biosimilar infliximab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(3): 491-93
- 257.** Tichý M.j., Tichý M, Kopová R, Šternberský J, Ditrichová D. Psoriasis and psoriatic arthritis induced in a patient treated with infliximab for Crohn's disease. *J Dermatol Treat* 2012; 23(3): 208-11.
- 258.** Ting SW, Chen YC, Huang YH. Risk of Hepatitis B Reactivation in Patients with Psoriasis on Ustekinumab. *Clin Drug Investig* 2018 Jul 2. Doi: 10.1007/s40261-018-0671-z. Epub ahead of print.
- 259.** Tintle SJ, Gottlieb AB. Psoriatic Arthritis for the Dermatologist. *Dermatol Clin* 2015; 33(1): 127-148.

- 260.** Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. *Pediatr Clin North Am* 2014; 61(2): 261-77.
- 261.** Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 244-79.
- 262.** Trowbridge RM, Pitelkow MR. Epigenetics in the pathogenesis and pathophysiology of psoriasis vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 118.
- 263.** Tying S, Gordon KB, Poulin Y et al. Long-term safety and efficacy of 50mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 719-26.
- 264.** Tying S, Gottlieb A, Papp K et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29-35.
- 265.** Vaclavkova A, Chimenti S, Arenberger P et al. Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2014; 384(9959): 2036-45.
- 266.** Vanaclocha F, Belinchón I, Sánchez-Carazo JL et al. Cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases in patients with moderate to severe psoriasis under systemic treatment. PSO-RISK, descriptive study. *Eur J Dermatol* 2014; 24(6): 662-9
- 267.** Van de Kerkhof PCM, Segaert S, Lahfa M et al. One weekly administration of etanercept 50mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1177-85.
- 268.** Vašků V. Komorbidity u psoriázy, nový pohled na staré onemocnění. *Dermatol praxi* 2009; 3(2): 63-6.
- 269.** Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet* 2018; 391(10136): 2273-84.

- 270.** Veale DJ, Fitzgerald O. Psoriatic arthritis – pathogenesis and epidemiology. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 27-33.
- 271.** Vidal D, Salleras M, Romani J et al. Adherence of self – administered subcutaneous methotrexate in patients with chronic plaque-type psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; 30(11): e131- e32.
- 272.** Von Zumbusch L. Psoriasis und pustuloses Exanthem. *Arch Dermatol Syph (German)* 1910; 99: 335-46.
- 273.** Wade R, Grosso A, South E et al. Brodalumab for the Treatment of Moderate – to – Severe Plaque Psoriasis: An Evidence Review Group Evaluation of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018 Aug 16. Doi: 10.1007/s40273-018-0698-2. Epub ahead of print.
- 274.** Willan R. Description and treatment of cutaneous diseases, vol.1. Johnson, London 1796-1808; 152-88.
- 275.** Wollina U, Hansel G, Koch A et al. Tumor-necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis of psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 1-14.
- 276.** Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today* 1993; 14: 69-74.
- 277.** Woolacott N, Hawkins N, Mason A et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-233, i-iv.
- 278.** Wright V, Moll JMH. Psoriatic Arthritis. In: Wright V, Moll JMH. Seronegative Polyarthrititis. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press 1976: 169-225.
- 279.** Wu H, Liao W, Li Q et al. Pathogenetic role of tissue – resident memory T cells in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2018; 17(9): 906-11.

- 280.** Yan K, Xu W, Huang Y et al. Methotrexate restores the function of peripheral blood regulatory T cells in psoriasis vulgaris via the CD73/AMPK/mTOR pathway. *Br J Dermatol* 2018 Mar 23. Doi: 10.1111/bjd. 16560. Epub ahead of print.
- 281.** Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramiterre E, Piotrowski M, Shevchuk S et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10): 1613-20.
- 282.** Zachariae C, Mork NJ, Reunala T et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2008; 88: 495-501.
- 283.** Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 441-47.
- 284.** Zhao J, Zhang X, Sun H, An R. Is psoriasis a risk factor of angiography – proven coronary artery disease? *Br J Dermatol* 2018 Jun 29. Doi: 10.1111/bjd. 16925. (Epub ahead of print).

## 9. Obrazová příloha

Obr. 3, 4 - Kőbnerův izomorfní fenomén



Obr. 3



Obr. 4

Obr. 5 - Auspitzův fenomén



Obr. 6-9 Psoriasis vulgaris loco typico – různý rozsah, intenzita a seskupení projevů psoriázy



Obr. 6



Obr. 7



Obr. 8



Obr. 9



Obr. 10, 11 - Palmoplantární psoriáza



Obr. 10



Obr. 11

Obr. 12 - Erytrodermická psoriáza



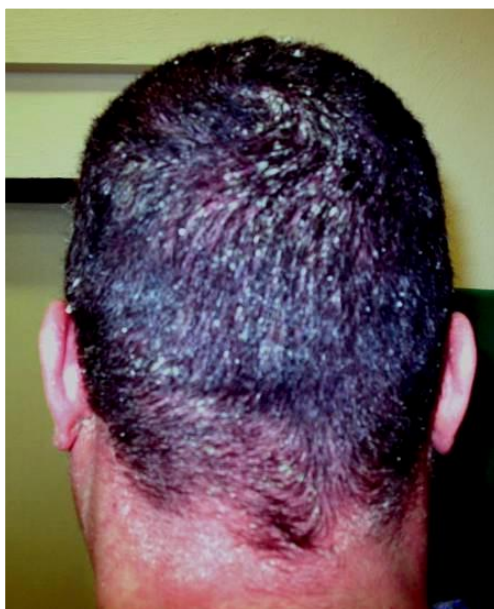
Obr. 13, 14, 15 - Psoriáza kštice a obličeje



Obr. 13



Obr. 14



Obr. 15



Obr. 16, 17 - Psoriáza nehtů



Obr. 16 d'olíčkování a olejové skvrny



Obr. 17 těžké dystrofické změny nehtových plotének

Obr. 18, 19 - Gutátní (kapkovitá) psoriáza



Obr. 18



Obr. 19

Obr. 20, 21 - Palmoplantární pustulózní psoriáza (Barber)



Obr. 20



Obr. 21

Obr. 22 - Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)



Obr. 23 - Generalizovaná pustulózní psoriáza (Zumbusch)





Obr. 24, 25 - Artropatická psoriáza



Obr. 24



Obr. 25



Obr. 26 – 29 Těžká forma chronické ložiskové psoriázy s generalizovaným postižením



Obr. 26



Obr. 27



Obr. 28

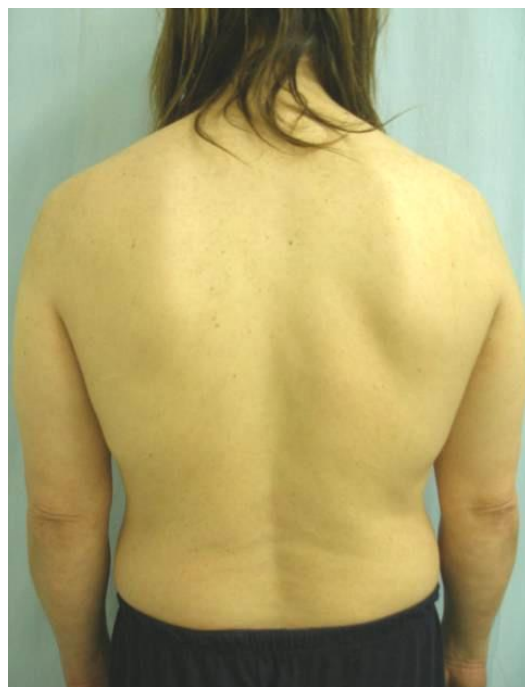


Obr. 29

Obr. 30-33 Remise onemocnění u tétož pacienta navozená při terapii etanerceptem



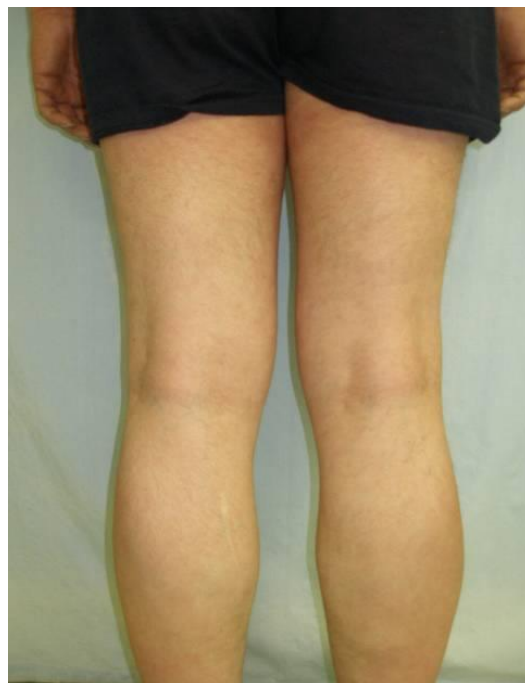
Obr. 30



Obr. 31



Obr. 32



Obr. 33

Obr. 34-37 Těžká forma chronické ložiskové psoriázy s významným postižením v inverzní lokalizaci (obr. 34, 35), výborná odezva na terapii ustekinumabem (obr. 36, 37)



Obr. 34



Obr. 35



Obr. 36



Obr. 37



Obr. 38-41 Erythrodermická psoriáza (Obr. 38, 39) a remise navozená při terapii

Infliximabem (Obr. 40, 41)



Obr. 38



Obr. 40



Obr. 39



Obr. 41

Obr. 42, 43 - Palmoplantární psoriáza rezistentní na konvenční léčbu, remise při terapii adalimumabem



Obr. 42



Obr. 43

Obr. 44, 45 - Těžká psoriáza kštice a remise navozená při systémové terapii ustekinumabem

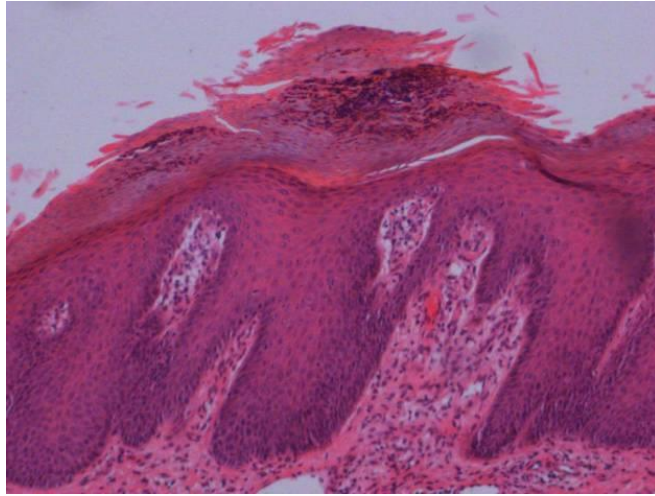


Obr. 44

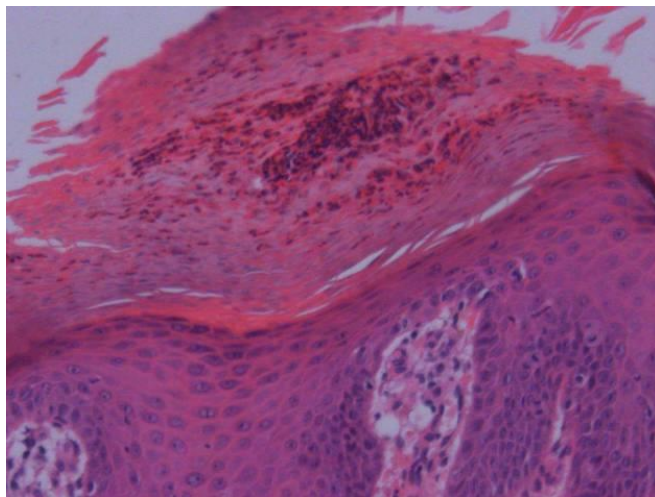


Obr. 45

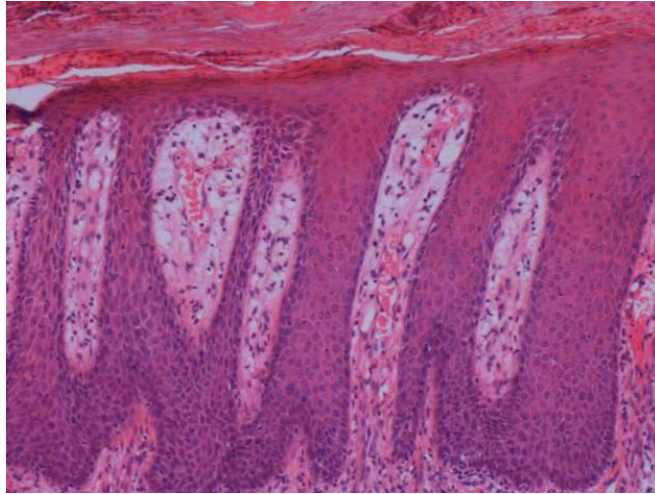




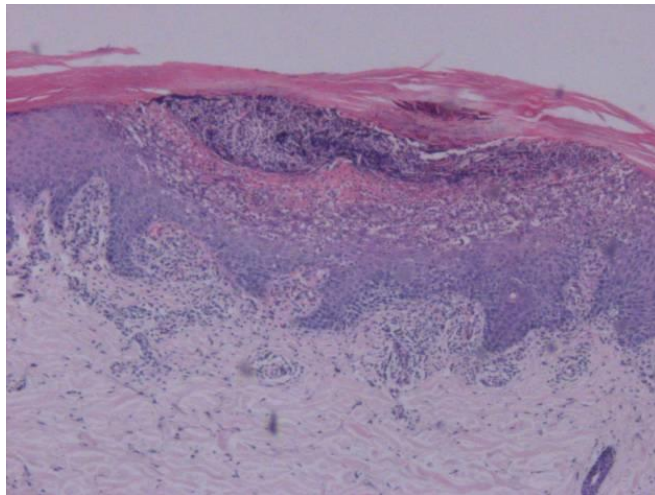
Obr. 46 – psoriasis vulgaris\_HE-100xa



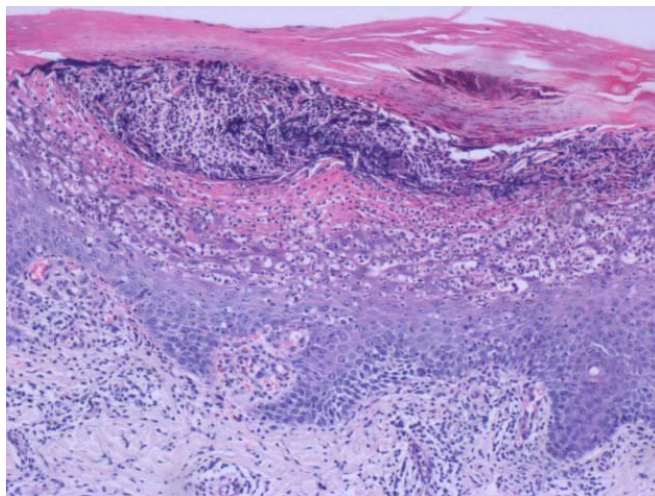
Obr. 47 – psoriasis vulgaris\_HE-200x



Obr. 48 – psoriasis vulgaris\_HE-100xc



Obr. 49 – psoriasis pustulosa\_HE-60x



Obr. 50 – psoriasis pustulosa\_HE-100xb

## 10. Zdroje obrazové dokumentace

1. Obr. 1 zdroj: IFN, interferon; IL, interleukin; Th, helper T cells; TNF, tumor necrosis factor.  
Adapted from Nestle F et al. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509; Lowes M et al. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207-1211; Capon F et al. *J Invest Dermatol.* 2012;132:915-922; Korn T, et al. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:485-517; Biedermann T et al. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2004;9:5-14; Onishi RM et al. *Immunol.* 2010;129:311-321; Lin AM, et al. *J Immunol.* 2011;187:490-500; Bruin G et al. Poster presented at: EADV Conference; Istanbul, Turkey; 2–6 October 2013. E-Poster #P1498.
2. Obr. 2 zdroj: Iwakura Y, Ishigame H.. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest.* 2006 May;116(5):1218-22.
3. Obr. 4 zdroj:  
<https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=mgKa4rnc&id=B5BEA0697AD5F49E8AF0B05741E530404FFBA975&thid=OIP.mgKa4rnc7ujB8gwAVUz3NwHaEU&mediaurl=https%3a%2f%2fsmartypance.com%2fwp-content%2fuploads%2f2017%2f09%2fKOEBSNER-PHENOMENON.jpg&exph=473&expw=811&q=psoriasis+koebner+phenomenon&simid=608054379706122474&selectedIndex=1&cbir=sbi&ajaxhist=0>
4. Obr. 5, 22 zdroj: Archiv Kožní kliniky VFN 1. LFUK
5. Obr. 17 zdroj:  
<https://www.bing.com/images/search?view=detailV2&ccid=4y1BQ2V1&id=29A76EF86A9879AA149EFCAFAA1C5EBD933F9FAF&thid=OIP.4y1BQ2V107GakuVgEdQcrQHAE4&mediaurl=http%3a%2f%2fwww.dermweb.com%2fhairnails mucous membranes%2fgraphics%2fjpegs%2fUntitled-24.jpg&exph=334&expw=507&q=psoriasis+nails&simid=607986807054863394&selectedIndex=32&cbir=sbi&ajaxhist=0>
6. Obr. 3, 6 – 16, 18 – 21, 23 – 50 zdroj: Archiv Kliniky chorob kožních a pohlavních FN a LFUP Olomouc



## Poděkování

Poděkování patří všem spolupracovníkům - lékařům i středně zdravotnickému personálu z Kliniky chorob kožních a pohlavních FN a LF UP Olomouc - kteří se podílejí na provozu specializovaného centra pro pacienty s psoriázou. Dále patří poděkování paní Mgr. Janě Zapletalové, Dr. za pomoc se statistickou analýzou dat a konečně paní Lence Králové za pomoc při technických úpravách habilitační práce.