

**Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta**

Disertační práce

Praha, 2019

MUDr. Elizabeth Adenubiová

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Disertační práce

**Sledování dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti biologické léčby
psoriázy**
*(Monitoring of long-term efficacy and safety of the biological therapy
in psoriasis)*

Školitel:

Doc.MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, MBA, Ph.D.

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, dne

ELIZABETH ADENUBIOVÁ

_____ podpis

Identifikační záznam:

ADENUBIOVÁ, Elizabeth. Sledování dlouhodobé účinnosti a bezpečnosti biologické léčby psoriázy [*Monitoring of long-term efficacy and safety of the biological therapy in psoriasis*]. Praha, 2019. Počet stran 72, počet příloh 20. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV 2019, Školitel: Doc.MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, MBA, Ph.D

Klíčová slova: (v ČJ a AJ)

Psoriáza, adalimumab, dlouhodobá účinnost, bezpečnost

Psoriasis, adalimumab, long-term efficacy, safety

Obsah

Strana

1. Úvod	6
Patofyziologie psoriázy	8
Nástroje hodnocení psoriázy	23
Terapie psoriázy	24
2. Hypotézy a cíle práce	50
3. Materiál a metodika	51
4. Výsledky	53
5. Diskuze	61
6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz práce	63
7. Souhrn (v českém i anglickém jazyce)	64
8. Seznam použité literatury	66

1. ÚVOD

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění kůže, jež se řadí do skupiny imunitně podmíněných chorob. Již dávno se na lupénku nepohlíží jenom jako na onemocnění kůže, naopak díky stále hlubším znalostem v oblasti imunologie, genetiky a patofyziologie se na ní pohlíží jako na závažné systémové onemocnění. Přesto zůstává nadále nevléčitelným. Onemocnění postihuje kolem 2 – 4 % středoevropské populace, což v podmínkách ČR představuje asi 200 000 pacientů. Ačkoliv se nejedná o život ohrožující onemocnění, pro většinu znamená léta trvající omezení kvality života, často i stigmatizaci a někdy i diskriminaci v běžných aspektech života. Psoriáza je spojena s řadou komorbidit, kam patří psoriatická artritida (přibližně 25 %) (Ogdie and Weiss, 2015), Crohnova choroba, Bechtěrevova choroba, ulcerózní kolitida (Boehncke and Boehncke, 2014) a nemoci tzv. metabolického syndromu, jako je diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze nebo dyslipidémie. Komorbidity většinou doprovází těžké formy psoriázy a mohou snížit délku života o 3,5 až 10 let ve srovnání se zdravou populací.(Gelfand et al., 2007)(Augustin et al., 2010)

V posledních deseti letech došlo k obrovskému pokroku, který přinesl světlo do autoimunitní etiologie choroby, v níž zásadní roli hrají T lymfocyty. Klinická manifestace nemoci je pak výsledkem složité souhry imunitních pochodů u geneticky predisponovaných jedinců.

Snahou dermatologie je uspokojit potřeby pacienta, udržet projevy na minimální úrovni a úzce sledovat a případně zabránit rozvoji komorbidit. Proto je potřeba individuální přístup a snaha využít všechny terapeutické možnosti, které mohou být místní nebo celkové, často ve vzájemné kombinaci. Do systémové terapie spadá léčba UV zářením, methotrexatem, cyklosporinem a acitretinem a nově i apremilastem, které jsou také nazývány klasická nebo konvenční systémová terapie (kromě apremilastu, což je tzv. malá molekula).(Cetkovská et al., 2017; Kolios et al., 2016) Fumaráty, které se používají v Německu, v ČR nejsou schválené pro léčbu lupénky.(Cetkovska et al., 2012; Nast et al., 2012)

Vzhledem k chronickému průběhu onemocnění je hlavním cílem dlouhodobá kontrola choroby, v ideálním případě dosažení úplného vymizení psoriatických ložisek. Pokud pacient má i nějakou z výše uvedených komorbidit je snahou vybrat léčbu, která by mohla být účinná jak na psoriázu, tak i na konkrétní komorbiditu. (Cetkovska et al., 2012)

Druhou a novější možností jsou biologika, jinými slovy moderní systémová léčba. Tyto látky zasahují specificky na molekulární úrovni do patogenetických pochodů vzniku psoriázy. Biologická terapie je určena pouze pro středně závažné až závažné ložiskové formy psoriázy, kde je postiženo více než 10 % povrchu těla nebo s hodnotou PASI vyšší než 10 a u kterých nebyla jiná celková terapie dostatečně účinná, případně je tato terapie kontraindikována nebo ji pacient netoleruje. (Menter and Griffiths, 2007)

Dostupnou biologickou léčbu psoriázy bylo možno rozdělit podle mechanismu působení ještě do nedávna do dvou skupin, nyní už do třech: léky blokující nádorový nekrotizující faktor alfa (TNF alfa) – adalimumab, etanercept, infliximab, léky blokující interleukin 12 a 23 (IL-12/23) – ustekinumab, dále léky blokující interleukin 17 – secukinumab, ixekizumab, brodalumab. (Mrowietz et al., 2015; Van De Kerkhof, 2010) a nově také léky blokující IL-23 – guselkumab, risankizumab.

Účinnost a bezpečnost nových biologických léčiv je testována v krátkodobých randomizovaných klinických studiích u striktně vymezené populace v rámci zařazovacích a vylučovacích kritérií. (Hartz and Marsh, 2003) V klinické praxi však mnohdy dochází k posunu ve výběru typu pacientů, což je zapříčiněno zejména odlišnou potřebou a nastavením úhradových kritérií. (Schmitt-Egenolf, 2006)

Cílem této práce je popsat dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie pacientů v reálné klinické praxi se středně těžkou a těžkou psoriázou adalimumabem, který je plně humánní monoklonální protilátkou proti TNF-alfa. Adalimumab se váže jak na membránovou, tak solubilní formu TNF-alfa a blokuje tak jeho interakci s receptory p55 a p75 (SÚKL, 2019)

Kohorta pacientů, kteří splnili indikační úhradová kritéria a byli nasazeni na terapii adalimumabem (léčivý přípravek HUMIRA®) v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV), byla retrospektivně sledována v parametrech účinnosti, bezpečnosti a perzistence na léčbě.

PATOFYZIOLOGIE PSORIÁZY

Psoriáza je geneticky podmíněným onemocněním, mezi jehož hlavní patofyziologické aspekty patří imunopatologický zánět a tomu odpovídající histopatologické změny kůže. (Lowe et al., 2014) Mezi nejvýznamnější histologické změny patří: hyperplazie epidermis, ztenčení až chybění stratum granulosum, ztlustělé parakeratotické stratum corneum, lymfocytární infiltrát v papilární části dermis, Munroovy mikroabscesy a angiogeneze. (Lin et al., 2011; Nestle et al., 2009) U některých imunitních dějů dosud není jasná úloha v patogenezi onemocnění; v zásadě se jedná o Th1 a Th17 - lymfocytární zánětlivou reakci, která je doprovázena epidermální hyperproliferační a poruchou diferenciací. (Széll et al., 2004)

Enormně vystupňována proliferace je výrazem několikanásobně většího počtu mitóz než v normální epidermis i na suprabazální úrovni. Navíc je vyzrávání keratinocytů od bazální vrstvy až po stratum corneum z normálních 28 dní zkráceno na pouhých 5, což vysvětluje výše zmíněnou poruchu diferenciací. (Nestle et al., 2009) Keratinocyty exprimují specifické hyperproliferační markery jako Keratin K6/16 a HSP (heat shock protein). (Lowe et al., 2014) Tyto děje připomínají časnou fázi epidermálního hojení.

Místní zánětlivý infiltrát vyvolává a udržuje chronickou persistentní zřejmě antigen-specifickou odpověď efektorových buněk. (Lowe et al., 2014) Zde převládají paměťové Th1 a Th17 - buňky, které jsou vybaveny tzv. „skin-homing“ receptorem CLA a chemokinovým receptorem CCR4, které produkují jako odpověď na stálou prezentaci neznámých antigenů široké spektrum cytokinů a chemokinů. (Gaffen, 2009; Mrowietz and Reich, 2009)

Environmentální faktory

Četné studie (Huerta et al., 2007; Ogdie and Weiss, 2015) potvrdily, že často předchází rozvoji psoriázy virová či bakteriální infekce (přesněji beta-hemolytický streptococcus). Jako další možné spouštěče jsou považovány stimulace autoantigeny, mechanické poranění a komplexy antimikrobiálního peptidu LL37 s vlastní DNA a RNA, nicméně je nutné jejich další studium. Jako další faktory jsou obecně deklarovány léky (např. beta-blokátory, lithium, antimalarika, inhibitory ACE, interferony, někdy i blokátory kalciového kanálu a mnoho dalších) a životní styl (stres, kouření). (Huerta et al., 2007; Ogdie and Weiss, 2015)

Genetická predispozice

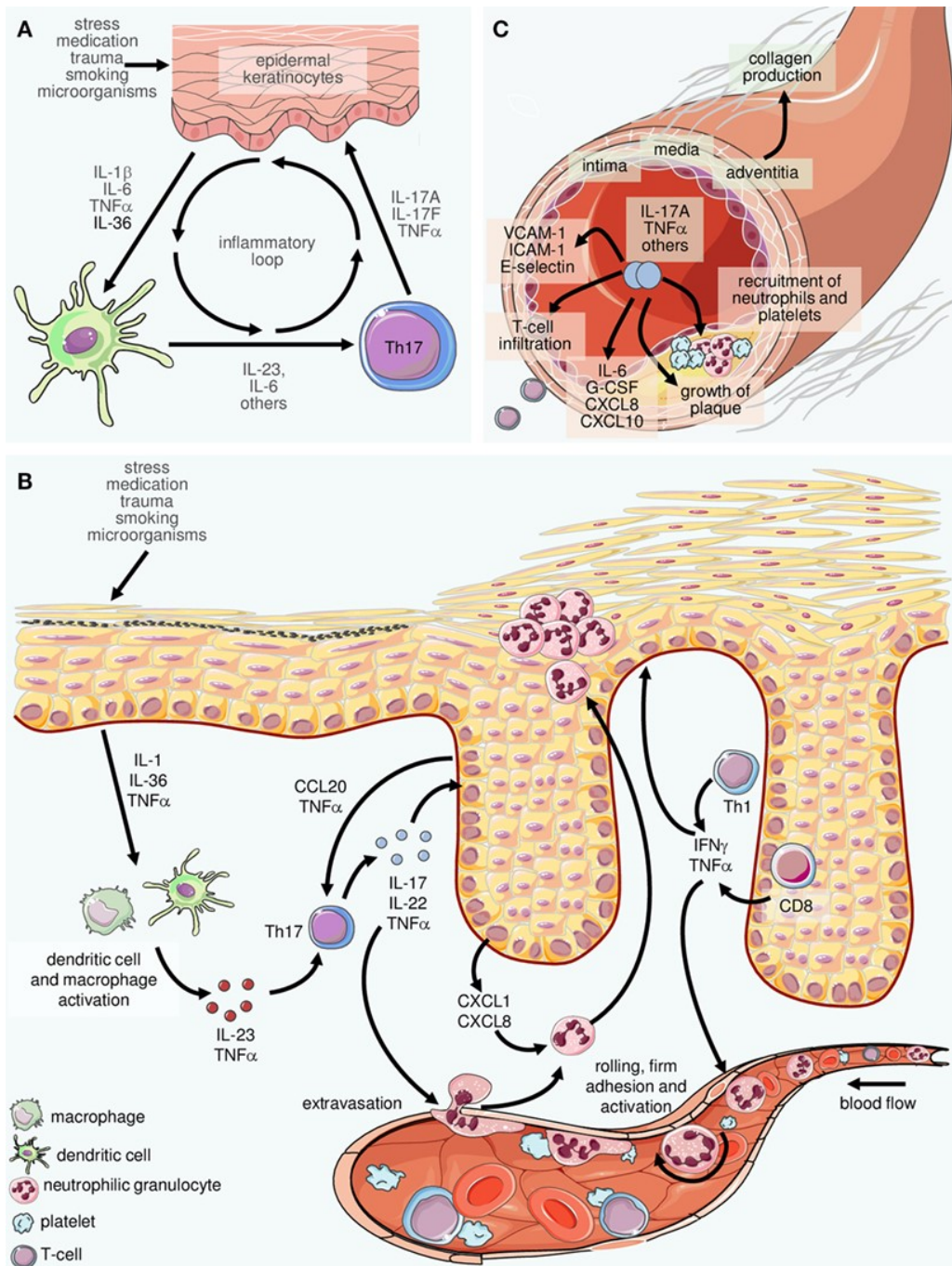
Pomocí studií prevalence psoriázy, genetických a dvojčecích studiích byla prokázána existence genetické predispozice a identifikovaly se alely asociované s rozvojem psoriázy. Rovněž byly identifikovány geny hrající centrální roli v imunitní odpovědi (HLA, IL12B, IL23A, IL23R, IL2/IL21 aj.), tyto geny se mohou překrývat s geny jiných chronických zánětlivých onemocnění, jako je Crohnova choroba. (Collaborative Association Study of Psoriasis (CASP) et al., 2012)

Patogeneze

Onemocnění začíná aktivací T-lymfocytů neznámým antigenem nebo genovým produktem. T-buněčná aktivace je závislá na vazbě s APC (antigen presenting cells). V nejbližší lymfatické uzlině T-buňky následně exprimují T-buněčný receptor (TCR), který rozpoznává peptid prezentovaný APC na MHC komplexu. (Jariwala, 2007) Antigen stimulovaná odpověď vede ke konverzi těchto naivních T-buněk na paměťové a specifické T-lymfocyty (Th17, Tc17, Th1, Tc1), které jednak cirkulují organismem a jednak se vrací zpět do kožní tkáně. To, zda se T-buňka diferencuje na určitý typ specifické efektorové buňky, rozhoduje interleukin exprimovaný antigen prezentující buňkou: buď IL-12, nebo IL-1/IL-23. (Mrowietz and Reich, 2009) (Lin et al., 2011; Lowes et al., 2014) Až donedávna byly Th1 pomocné lymfocyty produkující interferon- γ (IFN- γ) považovány za hlavní patogenetické buňky u psoriázy. Nicméně nedávné studie dokládají, že IL-23 stimuluje a podporuje diferenciaci v subtyp paměťových CD4+ T lymfocytů známých jako Th17 lymfocyty. (Aggarwal et al., 2003; Asarch et al., 2008; Boniface et al., 2008; Yen et al., 2006) Tato IL-23/Th17 osa hraje nově zásadní roli při rozvoji psoriázy – viz obr. 1a. (Schön and Erpenbeck, 2018) Právě z nově vycházejících dat u myších modelů i u lidí vyšla najevo kritická úloha Th17-asociovaných cytokinů, především IL-23 a IL-17 a tím se tak stala tato osa cílem pro biologickou léčbu psoriázy. (Mudigonda et al., 2012) Signalizace přes heterodimerický IL-23 receptor indikuje produkci IL-17, který pak stimuluje produkci prozánětlivých cytokinů z keratinocytů v epidermis (obr. 1b), které odpovídají na kaskádu vlastní proliferací keratinocytů, migrací neutrofilů potenciací Th-1 buněčné odpovědi, angiogenezí, upregulací adhezivních molekul a epidermální dysplasií. (obr. 1c), IL-23 je tak považován za regulační cytokin, ovlivňuje diferenciaci, expanzi a přežívání podsouborů T buněk (např. buněk Th17 a Tc17) a podsouborů vrozených imunitních buněk, které představují zdroje efektorových cytokinů,

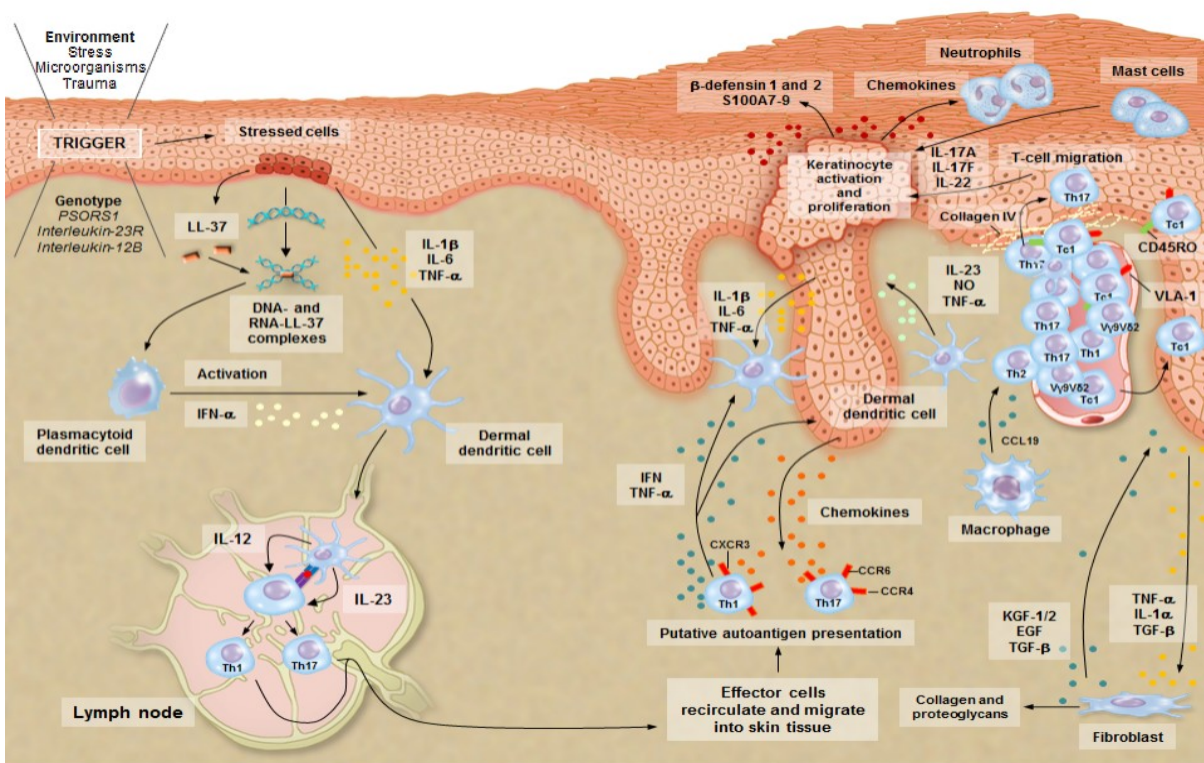
včetně IL-17A, IL-17F a IL-22, které řídí zánětlivé choroby. Začarovaný kruh se uzavírá neustálou interakcí dendritických buněk (APC), keratinocytů a lymfocytů, jejímž výsledkem je stálá prozánětlivá reakce. (Lowe et al., 2014)

Obr.1 a, b,c



Adaptováno z: Schön MP, Erpenbeck L. 2018 Jun 15;9:1323. doi: 10.3389/fimmu.2018.01323.

Názorný přehled Obr.2.



Adaptováno z: Nestle FO, et al. N Engl J Med. 2009;361(5):496-509.

Klinický a histologický obraz

Nejčastější klinickou formou psoriázy je psoriasis vulgaris, ložisková (plaková) psoriáza, kterou pozorujeme až u 80 % pacientů. (Nestle et al., 2009) Postihuje především predilekční lokalizace (křtice, kolena, lokty, křížová oblast), ale může se vyskytovat i na obličeji a jinde. Primární eflorescencí u ložiskové psoriázy je ostře ohraničený erytematoskvamózní papula. Histologicky prokazujeme konfluentní parakeratózu s neutrofilny, akantózu epidermis s pravidelně protaženými epidermálními čepy, dilatované cévy, papilomatózu koria se suprapapilárním ztenčením epidermis, ztenčení až vymizení stratum granulosum, hyperkeratóza a parakeratóza, přítomnost Munroových mikroabscesů tvořených subkorneálním shluky polymorfonukleárů, u pustulózních forem psoriázy typické Kogojovy spongiformní pustuly, které jsou tvořeny, okrsky spongiotické epidermis vyplněné infiltrátem z neutrofilních leukocytů. Klinicky pak můžeme pozorovat tzv. Auspitzův fenomén, což je bodovité krvácení po odstranění šupiny např. nehtem. To je podmíněno narušením kapilární stěny v protažené papile koria. (Štork et al., 2013)

U geografické formy eflorescence splývají do mapovitých chorobných ploch. U gutátní psoriázy je velikost ložisek obvykle do 1 cm. Léze jsou často symetrické na loktech, kolenou. Objevují se ve kštici, na sakru, rukou, nohou, interglutálně a na pupku. Stejně tak mohou léze generalizovat.

Někdy vidáme kolem eflorescencí periferní zbělení, tzv. Woronoffův příznak, který je zvláště viditelný po fototerapii. (Bologna et al., 2014) Z hlediska průběhu onemocnění rozeznáváme 2 typy. Chronicky stacionární forma se během let pozvolna rozšiřuje v predilekčních lokalizacích a eruptivně exantematická forma, typická u dětí a adolescentů, se objevuje náhle, obvykle jako generalizovaný exantém. (Fritsch, 2009)

Epidemiologicky rovněž rozeznáváme 2 typy: Typ I je typický vznikem před 40. rokem věku, familiárním výskytem, intermitentním průběhem se sklonem ke generalizacím, častou pozitivitou HLA-Cw6 (85%). Typ II naproti tomu vzniká po 40. roku věku, nemívá familiární výskyt, jen 15% vykazuje pozitivitu HLA-Cw6 a má obvykle mírnější klinický průběh. (Štork et al., 2013)

Morfologické varianty chronické ložiskové psoriázy:

Psoriasis vulgaris loco typico – nejčastější morfologický typ, který podle rozsahu postižení měřeného známými indexy (PASI, BSA) dělíme na lehkou, středně těžkou až těžkou formu onemocnění. (Cetkovska et al., 2012) Typickým morfologickým projevem je výše zmiňovaný erytematozní plak se stříbřitou deskvamací.



Psoriáza kštice (psoriasis capilliti) – postihuje až 80 % nemocných psoriázou a bývá součástí jiných morfologických variant. Šupiny mohou být pevně přisedlé a tím dávají kštici „azbestový“ vzhled, který odpovídá klinickému názvu tinea amiantacea (pityriasis amiantacea) (Bolognia et al., 2014). Někdy můžeme pozorovat alopecii.



Psoriáza nehtů (psoriasis unguium) – postižení nehtů je rovněž je až v polovině případů (Štork et al., 2013) a je do určité míry prediktivním faktorem vzniku psoriatické artritidy. Může mít charakter „dřlíčkování“, olejových skvrn nebo onychodystrofie s destrukcí nehtové ploténky a onycholýzou. Psoriáza nehtů doprovází kožní symptomy, ale může být i jediným projevem onemocnění.(Fritsch, 2009)



u *numulární psoriázy* přesahuje velikost plaku 1 cm.



Ostatní varianty:

Psoriasis pustulosa generalisata acuta (Zumbusch) - provázená generalizovaným výsevem pustul, s horečkou a lymfadenopatií, postižením sliznice úst, zvýšeným nebezpečím sepse

Psoriasis palmoplantaris – projevuje se často izolovaně postižením dlaní a chodidel a vyznačuje se nemalou rezistencí na terapii. Existuje pustulózní forma (*psoriasis pustulosa palmoplantaris*) s pustulami v oblasti dlaní a plosek (Štork et al., 2013)



Příklad další pustulózní formy (*psoriasis pustulosa palmoplantaris*) s pustulami v oblasti dlaní a plosek (Štork et al., 2013)



Acrodermatitis suppurativa continua (Hallopeau) – představuje akutně zánětlivé erytematoskvamózní projevy pustulami na akrech, bříšcích prstů nohou a rukou a postižením nehtů, někdy vedoucí až jejich trvalé ztrátě. (Štork et al., 2013)



Psoriasis inversa – projevy onemocnění se soustřeďují atypicky hlavně v oblastech kožních záhybů a bývají provázeny silným svěděním. Inverzní psoriáza postihuje převážně oblasti kožních záhybů (podpaží, třísla, pod prsy, podbřišek, hýžděová rýha)

Psoriasis erythrodermica – generalizovaným zánětlivým erytémem je postiženo více než 90 % kožního povrchu. (Fritsch, 2009) Jedná se o závažný stav provázený teplotami, zvětšením lymfatických uzlin, hypalbuminemií a bakteriální superinfekcí. (Bolognia et al., 2014)



Psoriasis guttata – tato akutně exantematická forma psoriázy má specifickou klinickou morfológií, u které dochází k hustým výsevům drobných zánětlivých papulí difúzně na těle. Velikost ložisek je obvykle do 1 cm. V etiopatogenezi se nejčastěji uplatňují bakteriální superantigeny, zejména streptokokové. (Fritsch, 2009)



Psoriasis arthropatica – je přítomna až u 30% pacientů s kožní formou, vykazuje zvýšený výskyt HLA-B27. Existuje několik typů (Bolognia et al., 2014; Štork et al., 2013):

- asymetrická mono/oligoartritida – nejčastější, někdy mimikující revmatoidní artritidu
- artritida distálních interfalangových kloubů
- rheumatoid arthritis-like forma
- mutilující artritida- představuje nejzávažnější formu
- axiální forma - projevuje se sakroiliitidou či spondylitidou



(artritida distálních interfalangových kloubů)

NÁSTROJE HODNOCENÍ PSORIÁZY

PASI, DLQI

Pro dermatologa většinou není problém psoriázu diagnostikovat díky jejím typickým kožním projevům a distribuci, kam patří: erytémová ložiska, vzniklá z primárních papulózních eflorescencí, která mohou být infiltrovaná a zašupená. Pro nutnost objektivizovat závažnost lupénky byly definovány různé indexy. Od 80. let 20. století se užívá tzv. PASI index (Psoriasis Area and Severity Index). PASI indexem objektivně stanovujeme procento postižení těla psoriázou a jeho tíži. Hodnotí se zde erytém, infiltrace a deskvamace ložisek.(Mrowietz et al., 2011; Pathirana et al., 2009) Výsledkem může být číslo od 0 (bez psoriázy) do 72 (pacient v erythrodermii, silně zašupený).(Langley and Ellis, 2004) Skóre PASI nad 10 se považuje za středně těžkou psoriázu a takový pacient může být kandidátem na fototerapii či jinou systémovou léčbu. V klinických studiích zaměřujících se na biologickou léčbu psoriázy se nejčastěji používá PASI 75, což znamená procento pacientů, kteří se zlepšili nejméně o 75 % oproti původnímu PASI. Dalším parametrem je tzv. Physicians Global Assessment (PGA), při kterém lékař objektivně posuzuje, zda se jedná o mírnou nebo velmi těžkou formu psoriázy. Dalším užívaným parametrem se stanovuje i Body Surface Area (BSA), tj. procento tělesného povrchu postiženého psoriázou.(Nast et al., 2012).

Lupénka má bohužel silný dopad i na psychiku pacienta.(Boehncke and Boehncke, 2014) Podle různých zdrojů až 10 % psoriaticů trpí depresemi. (Gkalpakiotis et al., 2013) Z tohoto důvodu byly do praxe zavedeny kromě PASI indexu, který vyplňuje lékař, i indexy (dotazníky), které vyplňuje sám pacient. Ukazují nám, jaký dopad má lupénka na kvalitu jeho života (SF-36, Skin index a další). Nejčastěji se používá DLQI (Dermatology Life Quality Index), dotazník obsahující 10 otázek o pocitech, práci, volném čase pacienta a léčbě psoriázy. Celkové skóre může být od 0 do 30, nižší hodnoty ukazují, že onemocnění má malý dopad na kvalitu života a opačně vyšší hodnoty výrazně omezují pacienta v každodenních aktivitách.(Huerta et al., 2007) Proto terapie, která snižuje PASI o 75 % oproti původní hodnotě, by měla i výrazně snížit DLQI skóre.(Mrowietz et al., 2011)

TERAPIE PSORIÁZY

Cílem terapie psoriázy je dostat nemoc pod kontrolu, stabilizovat projevy a dosáhnout co nejlepšího efektu zhojení. K léčebným možnostem patří lokální terapie, světloléčba a celková terapie. Viz tabulka 1.

Tabulka 1. Přehled standardní terapie psoriázy		
Lokální terapie	Fototerapie	Celková terapie
Analoga vitamínu D3	UVB 311nm	Acitretin
Kortikosteroidy	PUVA	Methotrexát
Retinoidy	SUP, UVA/UVB	Cyclosporin A
Salicyláty	Lasery	Biologika
Pix, Ichthamol, Cignolin		

Lokální léčba:

Místní léčba lupénky patří k první volbě pro minimálnímu vznik nežádoucích účinků. Mezi starší léky, které nadále dnes využíváme, patří dehet, kyselina salicylová, dithranol kortikosteroidy a z novějších deriváty vitamínu D (calcipotriol, calcitriol, tacalcitol, maxacalcitol) samostatně nebo v kombinaci s kortikoidy a posledně retinoidy (tazaroten). Na trhu je nový derivát, který nezvyšuje kalcémii a aplikuje se jedenkrát denně, čímž má bezpečnější profil. Relativně nově je na českém trhu i šampón nebo pěna s obsahem clobetasol propionátu, který se aplikuje jedenkrát týdně.(Daudén et al., 2014). Nevýhodou derivátů vitamínu D je riziko hyperkalcémie, proto musí být definován maximální rozsah, který je doporučen dermatologem.(Fritsch, 2009).

Fototerapie

Pojem horské slunce je znám téměř sto let a dalších více než padesát let se využívá selektivnější a bezpečnější UVB i UVA záření. Mezi mnohými modalitami figuruje i fotochemoterapie, která představuje aplikaci psoralenu před ozářením UVA spektrem. Mechanismus účinku fototerapie je následující: UV záření snižuje mobilitu Langerhansových buněk, inhibuje aktivaci T – lymfocytů a indukuje apoptózu aktivovaných T – buněk. Dále blokuje epidermální hyperproliferační při interakci s DNA keratinocytů. (Fritsch, 2009; Pathirana et al., 2009, 2009) Při volbě systémové fotochemoterapie podáním psoralenu p.o. je důležité předtím zkontrolovat hladinu jaterních enzymů, provést oční vyšetření k vyloučení katarakty a poučit pacientky o kontraindikaci otěhotnění a kojení. Mezi obecná nutná opatření před zahájením terapie patří vyloučení kožních malignit, fotoalergické nebo fototoxické medikace a různých fotodermatóz. Kontraindikaci představují také osoby s klaustrofobií a s těžkým kardiovaskulárním onemocněním, pro které je celotělové ozařování nevhodné. Bezpečnost této modality také zvyšuje ochrana očí brýlemi či zakrývání některých částí těla, jako je genitál, obličej anebo pigmentové névy. Po zahájení fototerapie je doporučována první kontrola lékařem do dvou týdnů či kdykoliv v jejím průběhu při vzniku komplikací. Pokud pozorujeme nedostatečnou odpověď nebo je vyžadován rychlejší nástup účinku, lze léčbu kombinovat s acitretinem či výjimečně s methotrexatem. V zimních měsících je vhodné pacienta nechat se aklimatizovat před terapií při pokojové teplotě. V době mezi ošetřeními je pacientovi doporučováno promazávání emoliencii. Efektivita léčby je poměrně dobrá, protože více než 75% pacientů dosáhne po 4-6 týdnech terapie PASI 75. Obecná doporučení v literatuře však uvádějí, že po dosažení 200-250 sezení se zvyšuje významně riziko vzniku kožních nádorů. (Menter et al., 2010)

Fotochemoterapie PUVA

UVA jako „dlouhovlnné“ záření je stále s úspěchem používáno v dermatologii. Jeho vlnová délka je 320-400nm. PUVA terapie znamená kombinaci fotosenzibilizujícího psoralenu s UVA zářením. V ČR byla donedávna registrován lék 8-methoxypsoralen pod firemním názvem OxSORALEN® cps. UVA proniká na rozdíl od UVB záření až do koria a může zde zasahovat do imunitních dějů a cévních nebo pojivových reakcí. UVA je tak zodpovědné za

aktinické stárnutí kůže – poškození pojivové tkáně, tvorbu vrásek i kožní rakoviny. Zdroji mohou být wolframové výbojky nebo fluorescenční zářivky (Philips TL08, Sylvania).(Ettler, 2014) Psoralen může být podán buď systémově (per os) v dávce 0,6 mg/kg 1-2 hodiny před ozářením nebo může být rozpuštěn ve vodě (koupelová PUVA 15-20 minut při teplotě 32-37 st. C) s dávkou 0,5-1,0 mg/l, eventuálně lze podat i v krému (krémová PUVA aplikuje se 1-2 hodiny před svícením) v dávce 0.0006-0.005 %. Před první aplikací PUVA léčby je vhodné určit kožní fototyp a následně minimální fototoxickou dávkou (MPD) pomocí fototestů, které odečítáme za 72-96 hodin při p.o. aplikaci psoralenu a po 96-120 hodinách při koupelové PUVA. Fotosenzitivita po užití psoralenu přetrvává 6-8 hodin, kdy by pacient neměl být vystaven slunečnímu záření a musí si chránit oči brýlemi s UV filtrem. Počáteční dávka záření by měla být 75% MPD pro systémovou PUVU a 30% MPD pro koupelovou PUVU. Další zvýšení při absenci erytému je o 30% dvakrát týdně, ne však dva dny po sobě, a to právě kvůli opožděnému nástupu fototoxické reakce. V opačném případě dávka zůstává stejná, a pokud dochází k bolestivému začervenání kůže, léčba je přerušena do vymizení projevů. Po výskytu nežádoucí reakce začínáme opět s 50 % snížením oproti poslední dávce a zvyšujeme opatrně jen o 10%.(Ettler, 2014; Menter et al., 2010) Po skončení intenzivní terapie, která trvá cca 4-6 týdnů, je možno přejít na dvouměsíční udržovací terapii. Dávka je stejná jako poslední použitá avšak jen dvakrát týdně a poslední měsíc jen jedenkrát týdně. Po ukončení fototerapie kontrolujeme v krvi jaterní enzymy a doporučuje se oční vyšetření. Zcela nezbytný je pečlivý zápis jednotlivých dávek, aby bylo možné vypočítat kumulativní dávku, která by neměla za celý život přesáhnout 1000 J/cm².(Pathirana et al., 2009)

UVB

Tradičně se v medicíně užívalo širokospektré záření UVB, přičemž vlnová délka UVB záření je 280-320nm. To proniká epidermis až k bazální membráně, je silně erytemogenní a pigmentotvorné. Jako zdroje se používají filtrované vysokotlaké rtuťové výbojky a fluorescenční trubice. Postupně je širokospektré záření nahrazováno úzkospektrální fototerapií o délce 311nm.(Ettler, 2014) Pokud se rozhodneme pro tuto metodu, pak je nutné nejprve stanovit fototyp pacienta a tzv. minimální erytemovou dávku (MED).(Pathirana et al., 2009) Určuje se pomocí fototestů, které provádíme na zádech a odečítáme po 8 a po 24 hodinách. Úvodní dávka by ideálně měla být 70% MED. Pacienti dochází na léčbu minimálně třikrát

v týdnu, přičemž můžeme dávku postupně zvýšit až o 30% při dobré toleranci. Při vzniku minimálního erytému o 20% a pokud erytém přetrvává, dávka se nezvyšuje. Správným nálezem je narůžovělá kůže, avšak někdy může dojít až k bolestivému erytému, kdy se musí léčba přerušit do vyhojení. Poté je možné začít s o 50% nižší dávkou než byla předešlá a zvyšovat jen cca o 10%. Udržovací dávka se většinou nedoporučuje. Léčba většinou trvá 4-6 týdnů s frekvencí 3-5 ozáření za týden. UVB záření je možné kombinovat s např. cignolinem (Ingramova metoda) a její modifikace s tzv. minutovou léčbou, kdy se vyšší koncentrace cignolinu-dithranolu natírá jen na 10–15 min. Kombinace s dehtem (Goeckermanova metoda), kdy nemocný použije na noc 3–5 % dehtovou mast či pastu, ráno rozetře olejem, ozáří se a vykoupe se v praxi již tolik neužívá. Další kombinace je pak s deriváty vitamínu D3.(Menter et al., 2010)

Monochromatická excimerová fototerapie:

Monochromatická excimerová fototerapie je moderní terapeutická metoda pro léčbu lupénky u lehčího až středně těžkého postižení, která využívá ultrafialové záření o vlnové délce 308nm. Aplikuje se jenom na místa postižené tkáně, nepostižená kůže není zbytečně vystavována UV paprskům.(Ettler, 2014; Feldman et al., 2005; Menter et al., 2010) Pokud se ale jedná o větší plochu, lze použít excimerovou lampu. V S3 Evropských guidelineech pro léčbu psoriázy se doporučuje začít dvakrát týdně v dávkách 2 x až 4 x vyšších než je minimální erytemová dávka (MED) a dle vzniku erytému eventuálně dávku zvýšit nebo snížit.(Menter et al., 2010)

Cyklosporin (Ciclosporin)

Cyklosporin A, cyklický, 11-aminokyselin dlouhý peptid izolován začátkem 70tých let z houby *Tolypocladium inflatum*, se v krátké době stal jedním ze základních kamenů imunosupresivní terapie. Původně byl studován při hledání nových antimykotických antibiotik a jeho imunosupresivní účinek byl objeven v roce 1976. Patří mezi imunosupresivní léky, a mimo jiné je používán také k léčbě psoriázy, tuto indikaci má od r. 1993. (SÚKL, 2018) Mechanismus účinku spočívá ve specifické blokaci T- lymfocytů. V T

lymfocytech se váže na svůj specifický vazebný protein-cyklofilin A, se kterým pak vytváří specifický komplex inhibující kalcineurin. Cyklosporin vazbou na kalcineurin inhibuje defosforylaci nukleárního faktoru aktivovaných T lymfocytů (NFAT), výsledkem je inhibice syntézy interleukinu 2 (IL-2) a aktivace T lymfocytů. Cyklosporin inhibuje i aktivaci nukleárního faktoru kappa B, Jun terminální kinázy, a dalších genů, účastnících se na časně aktivaci T lymfocytů, jako jsou geny pro c-myc, geny pro IFN gamma, IL-3, IL-4, IL-5, IL-2R a IL 17. (Pathirana et al., 2009) Dále je schopen ovlivnit funkci dendritických buněk, inhibuje usmrčování bakterií ve fagocytech a působení IL-1 na mesangiální buňky, čímž snižuje produkci prostaglandinů a inducibilního oxidu dusnatého, což vede k vazokonstrikci a fibróze. Po podání probíhá jeho biotransformace hlavně v játrech prostřednictvím cytochromu P-450, zejména isoenzymy CYP3A4, CYP3A5, ale i dalšími. Indikací je středně těžká až těžká forma psoriázy, ale i erythrodermická a pustulózní psoriáza. (National Clinical Guideline Centre (UK), 2012) Před nasazením se provádí kompletní klinické a biochemické vyšetření (mineralogram, kreatinin, kyselina močová, jaterní enzymy, bilirubin, magnesium, lipidy, vyšetření moči), krevní obraz a těhotenský test. Absolutní kontraindikací je renální insuficience, nekontrolovaná hypertenze, aktivní infekce, současná léčba PUVA a malignita (s výjimkou bazaliomu). (Nast et al., 2012; Pathirana et al., 2009)

Úvodní dávkování se doporučuje v rozmezí 2,5 – 3 mg/kg, max. 5 mg/kg. Terapie může být intermitentní s průměrnou dobou podávání 12-16 týdnů s postupným snižováním dávky o 0,5 mg/kg každých 14 dnů do ukončení léčby anebo kontinuální, kdy po dosažení efektu zkusíme dávku snížit na tzv. udržovací, která se pohybuje mezi 0,5-3 mg/kg s maximálním podáváním 2 roky. (Menter et al., 2009; Mrowietz et al., 2014; Pathirana et al., 2009) Klinické zlepšení lze očekávat již po 4 týdnech. (Mrowietz et al., 2014) Limitující mohou být četné lékové interakce, které mohou zvýšit koncentraci CyA, ale zároveň také jeho toxicitu, jako jsou např. makrolidová antibiotika, antimykotika, antiarytmika, antagonisté kalcia nebo antilipidemika a další. (Pathirana et al., 2009) Současně je zakázána i konzumace grapefruitového džusu a živé vakcíny. (Menter et al., 2009) K nejčastějším nežádoucím účinkům patří renální selhání, hypertenze, jaterní selhání, hyperlipidemie, nauzea, anorexie, zvracení, průjem, hypertrichóza, hyperplasie dásně a zvýšené riziko malignit, např. vzniku kožních nádorů, a to zejména u pacientů, kteří dříve absolvovali fotochemoterapii. K zabránění výše uvedených nepříjemností je nutná úzká spolupráce s pacientem a pravidelné kontroly, a to jak klinické s měřením krevního tlaku, tak i laboratorní. (Naldi and Griffiths, 2005; Nast et al., 2012) Cyklosporin je v dermatologii i revmatologii podáván na rozdíl od transplantologie bez rutinního monitoringu jeho plazmatických koncentrací. Jako praktičtější se jeví monitorování klinicko-

laboratorních parametrů. (SÚKL, 2018) V prvním měsíci jsou doporučovány kontroly každé 2 týdny a poté v měsíčním intervalu a zahrnují krevní obraz a diferenciální rozpočet, jaterní testy, iontogram, ureu a kreatinin, krevní tlak je nutno měřit při každé návštěvě. Dvakrát ročně je doporučováno kontrolní stanovení lipidogramu a glykemie. Kombinace cyklosporinu A s methotrexatem je možná, zvyšuje však riziko imunosuprese. Nedoporučuje se kombinace s retinoidy, biologiky a fototerapií. (Nast et al., 2012; Pathirana et al., 2009)

Methotrexát

Methotrexát je kompetitivní inhibitor dihydrofolátreduktázy, enzymu, jenž katalyzuje produkci kofaktoru potřebného pro biosyntézu thymidylové kyseliny, která je prekurzorem deoxyribonukleové kyseliny – DNA a tím nepřímo brzdí syntézu nukleových kyselin a buněčného dělení. Patří tak do skupiny cystostatik označovaných jako antimetaboly.

(SÚKL, 2018) Právě inhibice syntézy DNA a RNA v aktivovaných T buňkách a v keratinocytech je zodpovědná za antipsoriatické účinky methotrexátu. (Pathirana et al., 2009) Mezi jeho indikace patří mj. středně těžká a těžká forma psoriázy, psoritická artritida a pustulózní nebo erythrodermická forma lupénky. (Pathirana et al., 2009)

Po perorálním podání dosahuje methotrexát max. plazmatické koncentrace za 1-2 hodiny, po i. m. aplikaci během 30-60 minut. Dávkování lze upravit pro perorální užití a to jednorázově nebo v 12hod intervalech během 24 až 36 hod. Druhá varianta se obvykle volí z důvodu nesnášenlivosti nebo vzniku nežádoucích účinků. (Menter et al., 2009) Aplikuje se jedenkrát týdně per os nebo parenterálně (s.c. nebo i.m.). Iniciální dávka by měla být 5-10mg/ týdně a může být zvýšena až do 30mg. (SÚKL, 2018) V klinické praxi se obvykle u psoriázy začíná s dávkou 7,5mg, u starších lidí je bezpečné nižší úvodní dávkování 2,5 až 5mg/týdně. (Pathirana et al., 2009) PASI 75 dosahuje 60% pacientů po 16 týdnech léčby, maximální účinek se dostavuje během 12-20 týdnů. (SÚKL, 2019) Před zahájením terapie je nutné odebrat anamnézu a provést kompletní laboratorní vyšetření (krevní obraz s diferenciálem, jaterní enzymy, albumin, funkce ledvin, vyloučit hepatitidy, pokud možno PIIINP a RTG srdce a plic) a poučit pacienta o nutnosti abstinence alkoholu. (National Clinical Guideline Centre (UK), 2012) Kontraindikací k nasazení terapie jsou těžká jaterní a renální insuficience, těžké infekce, dysfunkce kostní dřeně, imunodeficit, plicní fibróza, alkoholismus, akutní žaludeční vřed a těhotenství a laktace. (Nast et al., 2012) Mezi vybrané a ne příliš vzácné nežádoucí reakce patří suprese funkce kostní dřeně (až obrazu pancytopenie), jaterní toxicita, infekce, popřípadě intersticiální pneumonie (až 8% případů) (Naldi and Griffiths, 2005) Z toho důvodu

je proto potřeba po prvním 1-2 týdnu terapie zkontrolovat krevní obraz. Další kontroly jsou v prvních dvou měsících doporučené ve 2 týdenních intervalech a poté jednou za 2-3 měsíce. Vzhledem k metabolizaci methotrexátu je nutné myslet na četné interakce s jinými léky, např. s antibiotiky (zvláště trimetoprimem), salicyláty, probenecidem, retinoidy nebo nesteroidními antiflogistiky. (Nast et al., 2012) Pro snížení rizika vzniku NÚ se doporučuje užívání kyseliny listové v dávce 5mg 24 hod před podáním methotrexátu, i když její pozitivní účinky jsou stále sporné. (Menter et al., 2010) Riziko hepatotoxicity se zvyšuje po dosažení kumulativní dávky 3g nebo při konzumaci alkoholu více než 100g týdně. (Naldi and Griffiths, 2005) Ženy ve fertilním věku musí být řádně poučené o teratogenitě léku a nutnosti neotěhotnět během jeho podání a minimálně 6 měsíců po skončení terapie. (SÚKL, 2018)

Acitretin

Acitretin je syntetický aromatický analog retinové kyseliny (SÚKL, 2018). U psoriázy a poruch keratinizace acitretin způsobil normalizaci proliferace epidermálních buněk, diferenciaci a kornifikaci, zatímco nežádoucí účinky byly obecně přijatelné. Účinek acitretinu je čistě symptomatický. (SÚKL, 2018) Mechanismus působení je do značné míry neznámý, nicméně acitretin upravuje proliferaci, diferenciaci a keratinizaci epidermálních buněk. Dokáže modulovat některé imunitní pochody např. redukci intraepidermální migrace neutrofilů nebo indukci Th17 buněk vyvolanou interleukinem 6. (Pathirana et al., 2009) Je indikován pacientů s těžkou ložiskovou psoriázou, ale vhodný je i u erythrodermické a pustulózní formy. (SÚKL, 2018) Po perorálním podání dosahuje maximální plazmatickou koncentraci za 1-4 hodiny. Doporučená denní dávka je 0,3-0,5 mg/kg během prvních 4 týdnů, následně je možné zvýšit až na 0,8 mg/kg. (Pathirana et al., 2009) Jeho účinnost vyjádřená skóre PASI je velmi variabilní, dle literatury PASI75 dosahuje 25-75% pacientů. (SÚKL, 2018) Tuto proměnlivost efektivity léčby lze vysvětlit častým poddáváním pacientů. (Nast et al., 2012) Mezi nejdůležitějšími kontraindikacemi patří těhotenství, laktace a ženy ve fertilním věku plánující rodinu do 2 let. Acitretin je teratogenní lék (SÚKL, 2018) a proto je nutné používání kontracepčních metod nejen během, ale i 2 roky po skončení terapie. Další kontraindikaci představuje renální a jaterní insuficience, hyperlipidemie, současné užívání kontraindikovaných léků (vitamin A, tetracyklinová antibiotika, methotrexat, phenytoin, antimykotika imidazolového typu), abusus alkoholu a dárčovství krve. (Nast et al., 2012) Před zahájením léčby kontrolujeme krevní obraz, biochemii (lipidy, jaterní a renální funkce,

glykemií) a u žen provádíme těhotenský test.(Naldi and Griffiths, 2005) Pravidelné kontroly se doporučují jednou měsíčně dvakrát a poté jednou za dva měsíce.(Nast et al., 2012) Acitretin vyvolává poměrně časté nežádoucí účinky jako je xeróza, defluvium, hyperlipidemie, cheilitida, konjunktivitida, epistaxe a vzácněji zhoršení nočního vidění. (SÚKL, 2018) Při kombinaci s fototerapií (PUVA a UVB) byl zaznamenán vyšší účinek při současném možném snížení dávky.(Nast et al., 2012)

Apremilast

Jedná se o inhibitor fosfodiesterázy 4, který má jako následek potlačení produkce prozánětlivých cytokinů, a naopak podporuje sekreci protizánětlivých cytokinů jako je IL-10. FDA (Food nad Drug Administration) byl schválen již v roce 2014 a EMA (European Medicines Agency) schválila apremilast v roce 2015 pro léčbu psoriatické artritidy a středně těžké až těžké psoriázy. (SÚKL, 2017) Apremilast se dobře vstřebává s absolutní biologickou dostupností po perorálním podání přibližně 73 % a s maximální plazmatickou koncentrací do 2,5hodiny. Apremilast lze podávat s jídlem nebo bez jídla v následujícím schématu: 1.den 10mg ráno, 2.den 10mg ráno a večer, 3.den 10mg ráno a 20mg večer, 4.den 20mg ráno a 20mg večer, 5.den 20mg ráno a 30mg večer, 6.den a dále 30mg ráno a 30mg večer. Cílová doporučená dávka přípravku apremilast je 30 mg dvakrát denně perorálně, ráno a večer, po 12 hod. Vazba apremilastu na plazmatické proteiny u člověka je přibližně 68 %, prochází rozsáhlou metabolizací, pouze 3 % podávané původní sloučeniny se vylučuje v moči a 7 % se vylučuje ve stolici. (SÚKL, 2017)

Jeho účinnost, bezpečnost a snášenlivost byla zkoušena v různých klinických studiích. Bezpečnost apremilastu ve studii ESTEEM 2 byla velmi dobrá a srovnatelná s placebem.(Paul et al., 2015) Odpověď na apremilast v porovnání s placebem je do 2. týdne rychlá, s významně většími zlepšeními známek a příznaků psoriázy, včetně PASI, kožních obtíží/bolesti a pruritu. Odpovědi PASI by mělo být dosaženo do 16. týdne (PASI75 u 28,8%) oproti placebo (5.8%), PASI50 55.5% a PASI90 8.8%. Nejčastější nežádoucí účinky byly nauzea, průjem, infekce horních dýchacích cest a bolesti hlavy. V průběhu ESTEEM 2 došlo k redukci váhy u 20,2% pacientů.(Paul et al., 2015) Tato záležitost je u apremilastu relativně známá a pro obézní psoriatické pacienty může mít naopak pozitivní vliv. Dle výsledků studií lze shrnout, že v případě nutnosti přerušení terapie nedojde k rychlému relapsu.(Paul et al., 2015) Pokud bude vysazení léčby dlouhodobější a dojde ke zhoršení psoriázy, opětovně

nasazení apremilastu bude mít s největší pravděpodobností stejnou účinnost jako tomu bylo původně. (Cetkovská et al., 2017)

Tabulka 2. Srovnání konvenční systémové léčby psoriázy

Druh terapie	Účinnost	Bezpečnost udržovací léčby	Četnost klinicko- laboratorních kontrol
Fototerapie	+++	Není stanovena	UVB+ PUVA ++
Cyklosporin	++ až +++	+	+++
Methotrexát	+ až ++	++	+++
Acitretin	+	+	++ (u žen +++)
Apremilast	+	++ až +++	+

Biologická léčba

Adalimumab

Adalimumab (Humira) je rekombinantní lidská monoklonální protilátka, která se specificky váže na TNF alfa a neutralizuje biologickou funkci TNF alfa blokováním jeho interakce s p55 a p75 TNF receptorů na povrchu buněk. Adalimumab rovněž moduluje biologickou odpověď, která je indukována nebo regulována TNF, včetně změn hladin adhezních molekul zodpovědných za migraci leukocytů (SÚKL, 2019)

Aplikace se provádí vždy subkutánně, iniciačně jednorázovou dávkou 80 mg, po týdnu 40 mg a pak následuje aplikace jedenkrát 40mg za 14 dnů. Klinický účinek ve studiích u pacientů s psoriázou nastupoval rychle a přetrvával až 3 roky.(Nast et al., 2012; Pathirana et al., 2009) Z dosud provedených studií vyplývá, že odpověď na léčbu s PASI 75 dosáhlo v 16. týdnu 71 až 80% pacientů.(Papp et al., 2016a) Nežádoucí účinky byly mírné až střední intenzity (zejména infekce horních dýchacích cest, reakce v místě vpichu. Mezi kontraindikace patří vedle hypersenzitivity na účinnou látku hlavně závažné infekce jako je např. tuberkulóza a středně těžké až těžké srdeční selhání (NYHA třída III/IV) (SÚKL, 2019) Před zahájením léčby adalimumabem, stejně jako u ostatních biologik, je vhodné vyloučit také maligní onemocnění, hepatitidy nebo jiné infekce u rizikových pacientů, těhotenství a laktaci.(Papp et al., 2016a)

Etanercept

Etanercept (Enbrel) je fúzní protein lidského receptoru p 75 tumor nekrotizujícího faktoru alfa a Fc proteinu. Etanercept je dimer chimerického proteinu, vzniklého genetickým inženýrstvím, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény lidského receptoru 2 tumor nekrotizujícího faktoru (TNFR2/p75) s Fc oblastí lidského IgG. Má se za to, že mechanismus účinku etanerceptu je kompetitivní inhibice vazby TNF na jeho povrchové buněčné receptory, vytvoření biologicky neaktivního TNF a tím zabránění buněčné odpovědi. Etanercept může také ovlivňovat buněčné odpovědi řízené dalšími molekulami, které jsou indukovány prostřednictvím TNF (např. cytokiny, adhezivní molekuly nebo proteinázy). (SÚKL, 2019)

Aplikace je dvakrát týdně 25 mg subkutánně nebo jedenkrát týdně 50 mg v indukční fázi prvních 12 týdnů. V některých případech je možné dávku zvýšit na dvakrát týdně 50 mg.(Pathirana et al., 2009) Na rozdíl od ostatních biologik typu anti TNF-alfa neindukuje tvorbu neutralizačních protilátek a proto může být jeho podání bezpečně přerušeno a opětovně zahájeno. Mezi kontraindikace léčby patří vedle hypersenzitivity sepse, dále jakákoli aktivní, chronická nebo lokální infekce. (SÚKL, 2019) Efektivita byla hodnocena klinickými studiemi následovně: 34 až 38 % pacientů dosáhne PASI 75 po 12 týdnech léčby, účinnost však až do 6. měsíce léčby dále stoupá.(Zweegers et al., 2016) Z dosud zveřejněných výsledků studie

Pristine vyplývá, že za použití intenzifikovaného režimu 2x50mg v prvních 12 týdnech a dále pak 1x50 mg spolu s lokální terapií dosáhne PASI 75 až 78 % pacientů. (Kemeny et al., 2015)

Infliximab:

Infliximab (Remicade) je chimérická lidská-myší IgG1 monoklonální protilátka, která se váže s vysokou afinitou na rozpustné a transmembránové formy TNF_{α} , ale ne na lymfotoxin α (TNF_{β}). Je produkována v myších hybridních buňkách pomocí rekombinantní DNA technologie. In vivo tvoří infliximab velmi rychle stabilní komplexy s lidským TNF_{α} , a současně s tím ztrácí TNF_{α} svou bioaktivitu. (SÚKL, 2019). Aplikace probíhá přísně intravenózně v dávce 3-5 mg/kg zpočátku po 2 týdnech, pak po 6 týdnech a dále každých 8 týdnů. Studie SPIRIT prokázala velmi rychlý nástup účinku, po 10 týdnech 87,9 % pacientů dosahuje PASI 75 při dávkování 5mg/kg. (SÚKL, 2019) Relativně častými nežádoucími reakcemi jsou infuzní reakce (alergické reakce, třesavka, dekompenzace krevního tlaku) a riziko tvorby protilátek proti infliximabu. (Nast et al., 2012)

Ustekinumab

Ustekinumabum (Stelara) je zcela lidská IgG1 κ monoklonální protilátka, která se váže se sdílenou specificitou na protein p40, podjednotku lidských cytokinů interleukinu IL-12 a IL-23. Je připravená technologií rekombinantní DNA z myší myelomové buněčné linie. IL-12 a IL-23 jsou heterodimerické cytokiny, které jsou secernovány aktivovanými buňkami prezentujícími antigen, jako jsou makrofágy a dendritické buňky a oba cytokiny se podílejí na funkci imunitního systému. Vazbou sdílené p40 podjednotky IL-12 a IL-23 může ustekinumab uplatnit své klinické účinky u psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby přes přerušení drah cytokinů Th1 a Th17, které jsou hlavní pro patologii těchto onemocnění. (SÚKL, 2019)

Ustekinumab představuje první biologikum v nové třídě biologických léků, které cíleně inhibují účinek interleukinu IL-12 a IL-23, jenž patří mezi klíčové regulátory v patogenezi psoriázy.(Mrowietz et al., 2014). Mezi indikace patří středně závažná až závažná ložisková forma psoriázy u dospělých pacientů, u kterých nebyla jiná systémová terapie, konkrétně retinoidy, cyklosporinem, metotrexátem nebo fototerapie dostatečně účinná, případně je tato terapie kontraindikována nebo ji pacient netoleruje.(Nast et al., 2012; Pathirana et al., 2009) Podávání ustekinumabu je subkutánní, aplikuje se nejprve po 4 týdnech od prvního podání a poté jednou za 3 měsíce, což se jeví jako výhoda u některých pacientů. Při váze pacienta do 100 kg se aplikuje jedna injekce 45 mg, nad 100 kg jsou třeba 2 injekce.(Nast et al., 2012) Dle dosavadních klinických zkušeností je dávka 45 mg účinná i u pacientů nad 100 kg, ale zpravidla měsíc před aplikací další dávky dochází k postupnému zhoršení projevů psoriázy, proto se doporučuje dodržovat výše uvedené dávkování.(Arenberger, 2016) Hodnocení účinnosti bylo provedeno v klinické studii PHOENIX 1 a 2, kdy odpověď PASI 75 byla dosažena při dávce 45 mg již po 12 týdnech (po 2 injekcích) a to u 67%. Plný účinek léčby (PASI 75 dosaženo u 71 % pacientů) byl v obou studiích III. fáze pozorován v 28. týdnu. V komparativní klinické studii proti etanerceptu byl ustekinumab účinnější. (SÚKL, 2019) Mezi kontraindikace nasazení patří klinicky významná aktivní infekce a hypersenzitivita na účinnou látku. Po vysazení a znovunasazení léku nedochází ke ztrátě účinnosti a opakovaná léčba je účinná jako léčba počáteční. Protilátková aktivita byla zaznamenána u 5 % pacientů.(Kolios et al., 2016; Nast et al., 2012)

Secukinumab

Secukinumab je novější biologikum v léčbě psoriázy, které bylo schváleno EMA v lednu 2015. Je to rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka selektivní pro interleukin-17A. Secukinumab patří do IgG1/ κ -třídy, která selektivně suprimuje zánětlivou kaskádu indukovanou cytokinem IL-17A.(SÚKL, 2018) Aplikace probíhá subkutánně každé 4 týdny 300mg s iniciální dávkou v týdnech 0,1,2,3, následovaný měsíční udržovací dávkou od týdne 4. Mezi kontraindikace patří klinicky významné aktivní infekce a přecitlivělost na látku. (SÚKL, 2018) Secukinumab prokázal účinnost a bezpečnost u středně závažné až závažné psoriázy.(Augustin et al., 2016) Klinická studie ERASURE prokázala u 77-86% pacientů dosažení odpovědi PASI 75 po 16 týdnech léčby. Tuto odpověď si udrželo po roce léčby 60-

74% pacientů.(SÚKL, 2018) V léčbě psoriázy se v současném pojetí posouvá žádoucí hranice zlepšení PASI skóre z 75% na 90%.(Chiricozzi and Krueger, 2013)

Ixekizumab

Ixekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka IgG4, která se s vysokou afinitou (<3 pM) a specificitou váže na interleukin 17A (IL-17A i IL-17A/F). Stejně jako předchozí biologikum je indikován k léčbě středně závažné až závažné ložiskové formy psoriázy u dospělých pacientů,(Chiricozzi and Krueger, 2013) u kterých nebyla jiná systémová terapie, konkrétně retinoidy, cyklosporinem, metotrexátem nebo fototerapie dostatečně účinná, případně je tato terapie kontraindikována nebo ji pacient netoleruje.(Arenberger, 2016)

Předností tohoto biologika je klinickými studiemi doložitelný rychlý nástup účinků, až 70,4% pacientů dosáhlo odpovědi PASI 90 už po 12 týdnech léčby. Doporučená dávka je 160 mg ve formě subkutánních injekcí (dvě injekce po 80 mg) v týdnu 0 následovaná dávkou po 80 mg (jedna injekce) v týdnech 2, 4, 6, 8, 10 a 12. Poté probíhá udržovací terapie v dávce 80 mg (jedna injekce) každé 4 týdny. (Dyring-Andersen et al., 2015)

U pacientů bez zjevné odpovědi po 16 až 20 týdnech léčby se má zvážit vysazení léčby. Někteří pacienti s počáteční částečnou odpovědí v úvodu se mohou zlepšit v dalším průběhu léčby i po 20. týdnu. (Arenberger, 2016)

Zvláštností léčby Ixekizumabem je zvýšený výskyt infekcí, jako jsou infekce horních cest dýchacích, orální kandidóza, konjunktivitida a tinea.(Chiricozzi and Krueger, 2013) Na to je třeba myslet především u diabetiků a pacientů s dalšími komorbiditami. U přibližně 9–17 % léčených pacientů se rozvinuly protilátky proti přípravku; většinou se jednalo o nízké titry, které nebyly spojené se sníženou klinickou odpovědí. (Dyring-Andersen et al., 2015)

Brodalumab

Brodalumab (Kyntheum) je rekombinantní humánní monoklonální protilátka IgG2, která se s vysokou afinitou váže na lidský IL-17RA a blokuje biologickou aktivitu prozánětlivých cytokinů IL-17A, IL-17F, heterodimeru IL-17A/F a IL-25, což vede k inhibici zánětu a klinických příznaků spojených s psoriázou. (SÚKL, 2018) Blokováním IL-17RA dochází k inhibici reakcí vyvolaných cytokinem IL-17, a tím k normalizaci zánětlivého stavu pokožky. Je indikován u středně těžké a těžké psoriázy, naopak mezi jeho kontraindikace patří Crohnova choroba, hypersenzitivita na účinnou látku a aktivní infekce. (SÚKL, 2018). Účinnost a bezpečnost přípravku Kyntheum byla hodnocena ve třech mezinárodních, randomizovaných, dvojitě zaslepených a placebem kontrolovaných klinických hodnoceních fáze 3 (AMAGINE-1, AMAGINE-2 a AMAGINE-3). PASI75 dosáhlo po 12 týdnech léčby úctyhodných 83% léčených. (Papp et al., 2016b)

Doporučená dávka je 210 mg ve formě subkutánní injekce v týdnech 0, 1 a 2, následovaná dávkou 210 mg každé 2 týdny. Zvláštností tohoto biologika je možné paradoxní vzplanutí Crohnovy nemoci (Papp et al., 2016b) nebo zhoršení deprese. U tohoto přípravku byl rovněž pozorován větší výskyt hlášených mykotických a kvasinkových infekcí. (SÚKL, 2018) a s tím související snížení absolutního počtu neutrofilů. (SÚKL, 2018)

Guselkumab

Guselkumab (Tremfya) je nově vyvinutá plně lidská monoklonální protilátka (mAb) proti proteinu interleukin (IL)-23, představovaná imunoglobulinem G1 lamda (IgG1 λ) (SÚKL, 2019). Guselkumab je prvním z inhibitorů IL-23, avšak na rozdíl od ustekinumabu, jenž se váže na podjednotku p40 společnou pro IL-12/IL-23, guselkumab necílí na IL-12. Snížení imunitní odpovědi zprostředkované IL-12 vedla totiž ke zvýšené náchylnosti k infekcím mykobakteriemi a salmonelou. (Yang et al., 2018) Guselkumab byl schválen pro léčbu středně těžké až těžké plakové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu. Bezpečnost a účinnost guselkumabu v porovnání s placebem a adalimumabem hodnotily u 1829 dospělých pacientů dvě studie (VOYAGE 1 a VOYAGE 2), kdy dosáhlo PASI75 v 16.týdnu úctyhodných 91,2% a PASI90 dosáhlo 73,3%. (SÚKL, 2019). Výhodou tohoto preparátu je jeho dávkování každé 2 měsíce a zároveň účinnost léčby, která je srovnatelná s inhibitory IL-17. U těch však bylo pozorováno riziko exacerbace nebo vzniku

zánětlivých střevních onemocnění. V klinických studiích s guselkumabem toto riziko nebylo pozorováno. (Yang et al., 2018)

Risankizumab

Risankizumab (Skyrizi) je humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která se selektivně váže s vysokou afinitou na p19 podjednotku humánního cytokinu interleukinu 23 (IL-23) bez vazby na IL-12 a inhibuje jeho interakci s receptorovým komplexem IL-23. Má tedy stejný mechanismus účinku jako guselkumab. Na rozdíl od něj se však aplikuje každé 3 měsíce, respektive úvodní dávka je 150 mg (dvě 75mg injekce) podaná subkutánně v týdnu 0, týdnu 4 a následně každých 12 týdnů. (SÚKL, 2019) Indikací je středně těžká až těžká ložisková psoriáza u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu. V klinických studiích fáze 3 ULTIMMA, v nichž byl lék hodnocen v porovnání s přípravky ustekinumab a adalimumab u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou ložiskovou psoriázou se výsledky jeví více než slibně, jelikož jedním z primárních cílů bylo dosažení PASI90 v 16. týdnu, kterého dosáhlo 75,3% léčených. (Reich et al., 2019) Mezi časté nežádoucí infekce patřily infekce, převážně horních cest dýchacích. Tvorba protilátek byla zaznamenána až u 24%, pouze však u 1% vedly ke snížené odpovědi. (SÚKL, 2019).

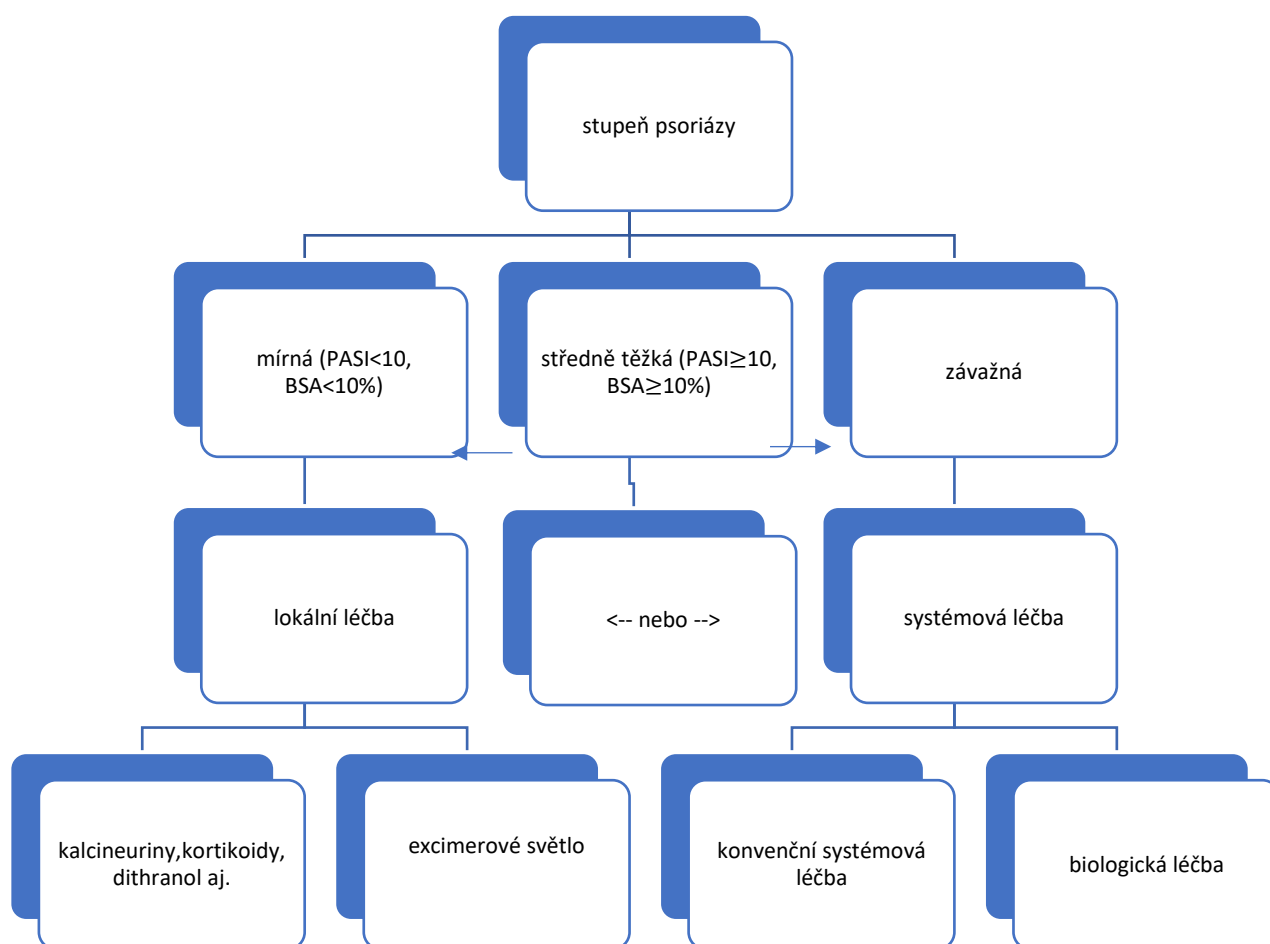
Certolizumab pegol

Certolizumab pegol (Cimzia) je rekombinantní humanizovaný Fab fragment protilátky proti tumor nekrotizujícímu faktoru alfa (TNF α) s dvěma konjugovanými molekulami PEG, které prodlužují jeho biologický poločas. Certolizumab neobsahuje oblast krystalizovatelného fragmentu (Fc), která je normálně součástí kompletní protilátky, a proto nevede k fixaci komplementu a k projevům na protilátkách závislé buňkami zprostředkované cytotoxicity *in vitro*. (SÚKL, 2019) Navíc konjugace fragmentu s molekulou PEG zabraňuje přestupu přes placentu. Oba atributy (chybění Fc a konjugace s PEG) spolu s neklinickými studiemi naznačují nízkou nebo zanedbatelnou úroveň placentárního přenosu homologu Fab-fragmentu certolizumab pegolu. V klinické studii bylo 16 žen během těhotenství léčeno certolizumab pegolem (200 mg každé 2 týdny nebo 400 mg každé 4 týdny). (Reich et al., 2012) Plazmatické koncentrace certolizumab pegolu naměřené u 14 kojenců při porodu byly u 13 vzorků pod hranicí stanovitelnosti. Biologická dostupnost u kojených dětí byla velmi nízká. Proto Cimzii lze během kojení a pravděpodobně i těhotenství podávat. (SÚKL, 2019)

Certolizumab byl registrován v říjnu roku 2009 (Cimzia® 200 mg inj sol a mezi jeho schválené indikace patří vedle psoriázy také revmatoidní artritida, axiální spondylartritida a psoriatická artritida. Certolizumab pegol představuje další ze skupiny anti-TNF α léků s prokázanou účinností a rychlým nástupem účinku. Bezpečnostní profil je podobný ostatním lékům stejné skupiny, s varováním týkajícím se TBC, malignit a srdečního selhání. (SÚKL, 2019).

Certolizumab byl hodnocen ve dvou studiích CIMPASI1 a 2 u pacientů s chronickou psoriázou. Studie CIMPASI hodnotila efekt 200 mg a 400 mg dávky á 2 týdny, kdy lepších výsledků dosáhla v 16. týdnu skupina s dávkou 400mg certolizumabu a dosažením PASI75 u 75,8% léčených (Reich et al., 2012)

Tabulka 3. Přehled léčebných možností chronické ložiskové psoriázy:



INDIVIDUALIZACE PŘÍSTUPU LÉČBY U SPECIFICKÉ FORMY PSORIÁZY

Pustulózní psoriáza

Pod tímto pojmem se označuje soubor několika různých pustulózních dermatóz, které sdílejí klinické, patogenetické a epidemiologické aspekty s plakovou psoriázou. Jejich separátní klasifikace ať už jako samostatné entity či jako subtypy psoriázy zůstává kontroverzní, což reflektuje rozmanitost v názvech těchto jednotek. Patří sem *generalizovaná pustulózní psoriáza* s jejími subtypy, *acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)*, *pustulosis palmopantaris acuta*, *palmoplantární pustulózní psoriáza*. Popis jednotlivých forem viz výše. Místní terapie je standardem léčby a doporučuje se aplikovat kortikoidy minimálně středně potentní do okluze. Jako efektivní a doporučovaná je kombinace s PUVA terapií. (Pathirana et al., 2009)

Orální retinoidy patří mezi léky první volby u palmoplantární formy (PPP) a acitretin je z retinoidů povolen jako jediné antipsoriaticum u pustulózních forem psoriázy. (Lassus and Geiger, 1988) Mezi další systémově podaná léčiva doporučovaná na pustulózní formu patří cyklosporin, u kterého existuje několik studií dokládající jeho efekt. (Chalmers et al., 2006) U methotrexátu je takovýchto studií méně.

Z výsledků studií vyplývá, že biologická léčba má obecně lepší efekt u generalizovaných forem (GPP) než u lokalizovaných (LPP). (Weisenseel et al., 2016) Existuje několik studií, které potvrdily paradoxní rozvoj pustulózní formy psoriázy při léčbě ustekinumabem, a pouze 2 studie, které tuto formu úspěšně léčily. (Storan et al., 2016)

Nehtová psoriáza

Podle průzkumů jsou k nehtové psoriáze více náchylní muži. (Garbers et al., 2016) Postižení mají horší kvalitu života a jsou náchylnější ke vzniku psoriatické artritidy především na ruce. (Garbers et al., 2016) Postihuje až 55 % psoriaticků, ale bývá v praxi často podceňovaná. Klinicky lze odlišit postižení nehtové matrix (leukonychie, dolíčkování, hemoragické tečky na lunule, onychodystrofie) od postižení nehtové ploténky (olejové kapky, změny barvy nehtu, třískovité hemoragie, distální onycholýza a subunguální hyperkeratózy). Transversální Beauovy linie mohou být známkou intermitentního psoriatického zánětu nehtové matrix,

zatímco onychorrhexis představuje chronický průběh zánětu.(Bolognia et al., 2014) Někdy je změny těžké odlišit od onychomykózy, proto by v těchto případech měly být provedeny odběry na mykologii. K objektivnímu posouzení tíže postižení se používá někdy skóre NAPSI (nail psoriasis severity index), (Garzitto et al., 2013) ačkoliv je nyní jeho užitečnost stále diskutována. (Klaassen et al., 2014)

Existuje více terapeutických schémat, které vedou ke krátkodobé remisi. K systémové terapii bychom se měli obrátit při současném těžším postižením kůže, psoriatické artritidě nebo při těžším postižení nehtů (NAPSI>10) a DLQI>10. (Wozel, 2008)

Jsou-li postiženy pouze 2 nehty, zahajujeme lokální terapii obvykle s ureou (ve formě laku či 40% masti), calcipotriolem či kortikoidy či jejich kombinací. Ve studii s 62 pacienty vyšla vhodná kombinace 5× týdně calciopotriol 1×denně a 2× týdně clobetasol.(Rigopoulos et al., 2002) Jako druhá volba je doporučován tacrolimus a tazaroten. Použití takrolimu je možné zatím jen off-label, s ohledem na malé množství studií. Tazaroten v ČR není dostupný, nicméně slouží jako topický retinoid a je vhodný na hyperkeratózy, onycholýzu a dolíčkování.(Schmieder and Peitsch, 2016) Ze systémové léčby je lékem první volby methotrexát 7,5–25 mg/týdně i. m. nebo p. o. Ačkoliv má podobně dobrý efekt na nehty jako cyklosporin, ve srovnání nežádoucích účinků a komplikací je doporučován přednostně methotrexát.(Schmieder and Peitsch, 2016) Pro acitretin není dostatek studií nebo jsou na malém počtu pacientů.

Jednoznačně nejlepší terapeutický efekt mají biologika a to vesměs všechny podobně, včetně novějších biologik. Patří sem i anti-IL17 (Secukinumab, Ixekizumab), anti-TNF α (Adalimumab, Etanercept, Golimumab, Infliximab), anti-IL12/23 (Ustekinumab). Efekt by mohla mít skupina tzv. “malých molekul“, kam patří inhibitor fosfodiesterázy 4 (Apremilast).(Carrascosa et al., 2016)

Slibnou terapeutickou volbou se zdají být lasery, především Q-switch Nd:YAG s velmi krátkými pulsy a frakční CO2 laser.(Wiznia et al., 2017)

Inverzní psoriáza

Prevalence mezi psoriatiky je 12–46 % a typicky se nachází na místech jako jsou axilly, inguiny, genitál, perianálně, inframamárně, retroaurikulárně, v kubitách a zákolenní. (Schmieder and Peitsch, 2016)Tyto oblasti se vyznačují zvýšeným množstvím ekkrinních, apokrinních potních a mazových žláz a dále okluzivním prostředím. Z toho důvodu jsou

psoriatická ložiska typicky bez deskvamace, ostře ohraničená a s jakoby lesklým povrchem. Z terapeutického hlediska volíme lokální terapii s přihlédnutím na možnou zesílenou absorpci v těchto lokalizacích a z toho plynoucích možných nežádoucích účinků. Lokální terapeutika by měla být ideálně bez zápachu, chemicky stabilní a málo iritující a měla by vykazovat co nejmenší systémovou resorpci. V jedné srovnávací studii byl zjištěn rozdíl mezi betamethason dipropionátem a pimecrolimem ve prospěch prvního zmiňovaného a zároveň byl bethamethason dipropionát stejně účinný jako calcipotriol.(Flytström et al., 2003) Je-li nezbytná dlouhodobá aplikace steroidů, pak se doporučují kortikoidy I. a II. třídy.(Schmieder and Peitsch, 2016) Chceme-li se vyhnout atrofizujícímu účinku kortikosteroidům, můžeme nasadit tacrolimus v těchto lokalizacích, a to pouze off-label.

Psoriáza kštice

Postižení vlasové části je zaznamenáno až u 80 % pacientů s psoriázou.(Bolognia et al., 2014) Nacházíme typicky ostře ohraničená erytemoskvamózní plaky se stříbřitými pevně lpícími šupinami. Ložiska velmi často překračují vlasovou linii. Pro svůj podobný klinický obraz se seboroickou dermatitidou kštice v některých případech se nazývá sebopsoriáza.(Schmieder and Peitsch, 2016) V některých případech je ke klinické diagnóze třeba mykologické vyšetření či biopsie. Ke zhodnocení závažnosti postižení se více než v praxi užívá v klinických studiích PGA (Physician's Global Assessment) a PSSI (Psoriasis Scalp Severity Index), k subjektivnímu hodnocení můžeme vždy použít známý DLQI dotazník.(Ortonne et al., 2009)

Při léčbě je opět třeba brát v úvahu vhodnou aplikační formu s ohledem na pacienta a jeho compliance. Preparát musí být kosmeticky akceptovatelný (vůně, smývavost) a přitom dostatečně penetrující, k čemuž slouží jako vhodné vehikulum pěny, gely, šampóny, roztoky, emulze, oleje.

V terapii je podle mezinárodních doporučení vhodná kombinovaná terapie z analogů vitamínu D a steroidů (v ČR preparát Daivobet gel, Xamiol gel). Ze steroidů jsou nejúčinnější potentní a vysokopotentní steroidy třídy III (např. betamethason dipropionát – Beloderm sol., Diprosone crm.) a třídy IV (clobetasol propionát – Clobex sat., Clarelux sat.) a to i v monoterapii.(Pathirana et al., 2009; Schlager et al., 2017) K dlouhodobému užívání se jako bezpečná a efektivní považuje aplikace kombinovaných preparátů (steroidy + analog vitamínu D) a to 1–2× týdně. Salicyláty byly v minulosti hojně používány, nicméně jsou i dnes upřednostňovány v iniciální terapii v koncentracích 3–10 %, a to z důvodu rychlého

navození odšupení, stejně jako preparáty s ureou (např. urea v sádle). Dehet a antracenové deriváty (anthralin, cignolin) mají dlouholetou historii, nicméně se od nich pomalu ustupuje. Pro dehtové preparáty není dostatek studií dokládající jejich lepší efekt než dříve doporučená lokální terapeutika, navíc pro jejich zápach a mutagenní potenciál se užívají méně. Po perkutánní resorpci může být závažná nefrotoxicita, a proto při aplikaci extern s koncentrací dehtu větší než 3 % jsou nutné biochemické kontroly 2× týdně. Velikost ošetřené plochy nemá překročit 1/5 kožního povrchu. V ČR donedávna směs tekutých, jalovcových a kamenouhelných dehtů obsahovaly přípravky Polytar liquid a Polytar AF (Stiefel) užívané s velmi dobrým efektem k léčbě psoriázy a seboroické dermatitidy kštice. (Ditrichová, 2005) Dnes jsou dehty předepisovány jako magistraliter a i pro nízké koncentrace 1–3 % užívané v šamponech na psoriázu a seborou kštice je vyžadován lékařský předpis. V České republice zatím přetrvává užívání magistraliter preparátů s obsahem 3–20 % pix lithanthracis, dokonce i aplikace čistého surového dehtu. (Ditrichová, 2005)

U terapeuticky rezistentních případů je nutné sáhnout po UVB hřebenu nebo systémové terapii. Z konvenčních systémových medikamentů byl účinek na remisi psoriázy kštice stejný jako na remisi psoriázy na zbytku těla. Oproti tomu existuje dostatek studií dokládající účinek inhibitorů PDE-4 (fosfodiesterázy 4) a anti-TNF α (tumor necrosis factor α). První skupinu zastupuje apremilast, kdy odpověď po 16 týdnech léčby byla kompletní zhojení lézí u 40,9 % léčených. (Rich et al., 2016) Druhou skupinu zastupuje adalimumab, etanercept a infliximab, u kterých se klinická odpověď objevila mezi 10.–16. týdnem a zlepšení bylo pozorováno u 77–85,5 % pacientů. (Carrascosa et al., 2016) Pro ostatní biologika zatím buď nejsou dostupné výsledky běžících studií, nebo jsou k dispozici jen kazuistiky.

PŘÍSTUP V LÉČBĚ PSORIÁZY S NEJČASTĚJŠÍMI KOMORBIDITAMI

Zvýšená prevalence komorbidit a rizikových faktorů u psoriatických pacientů je potvrzena mnoha studiemi. Mezi ně řadíme obezitu, metabolický syndrom a kardiovaskulární nemoci, psoriatickou artritidu, autoimunitu, psychiatrická onemocnění, hepatopatie, kouření, malignity, chronickou obstrukční plicní nemoc, spánkovou apnoe a alkoholový abusus.

Všechny tyto entity významně interferují s léčebnými možnostmi psoriázy a představují i důležitý faktor přežití na léčbě, který nelze opomenout.

Obezita

Obezita a psoriáza představují překryvnou patogenetickou jednotku, kde hrají roli imunitně zprostředkované mechanismy. Z toho důvodu by měla být obezita u psoriatika léčena multidisciplinárně. Rovněž četné studie dokládají pozitivní korelaci mezi stupněm obezity a tíží psoriázy. (Menter et al., 2009) Při výběru systémové léčby je nutné mít na paměti asociaci mezi psoriázou a obezitou z důvodu negativního účinku léčby na metabolické parametry zahrnující jaterní testy, lipidy a renální funkci. Obezita může zvýšit riziko jaterní a renální toxicity při užívání methotrexátu a ciclosporinu. Rovněž může snižovat terapeutický efekt u biologik. (Gisoni et al., 2016a)

Psoriatická artritida (PsA)

Tato seronegativní artritida je charakteristická ztuhlostí, bolestí, otoky a citlivostí v kloubech a přilehlých šlachách a ligamentech. Její prevalence je variabilní, mezi 6–42 % psoriatické populace. (Ogdie and Weiss, 2015) K diagnóze se užívají tzv. CASPAR kritéria. Podle doporučených postupů České Revmatologické společnosti by o pacienta s psoriatickou artritidou měl primárně pečovat revmatolog, v případě přítomnosti významného kožního postižení ve spolupráci s dermatologem. (Štolfa et al., 2016)

Primárním cílem léčby pacienta s PsA je odvrácení negativního dopadu na kvalitu jeho života po co nejdélší dobu, a to kontrolou symptomů, prevencí strukturálního poškození, normalizací funkce a udržením sociálního začlenění. Potlačení zánětu, cílené k remisi onemocnění je důležitou součástí tohoto postupu. Tato kapitola se nezabývá komplexní léčbou PsA, nicméně je nutné zmínit, že pacienti s aktivní artritidou a současně s klinicky významnou psoriázou by měli být léčeni farmaky, která současně příznivě ovlivňují i kožní projevy psoriázy (např. methotrexát, cyklosporin A, apremilast). U pacientů s aktivní artritidou a neadekvátní odpovědí na 1 syntetické DMARD by mohla být zavedena biologická léčba anti-TNF α nebo apremilast. To je důležité vědět při spolupráci a plánování léčby mezi dermatologem a revmatologem. (Štolfa et al., 2016) Výjimečně může být anti-TNF lékem 1. volby (bez požadavku předchozího selhání léčby syntetickým DMARD). Důvodem pro tento postup může být přítomnost negativních prognostických faktorů, zejména v přítomnosti těžkého kožního syndromu, nebo závažných extraartikulárních manifestací, kontraindikace všech

syntetických DMARDs, případně nutnosti rychlého nástupu účinku u profesně vysoce angažovaných osob.(Štolfa et al., 2016)

Systémové zánětlivé nemoci

Četné studie se věnují zvyšující se incidenci různých autoimunitních a autoinflamatorních stavů u psoriatické populace. Crohnova nemoc a ulcerózní kolitida se objevují 3,8–7,5× častěji v této populaci ve srovnání se zdravými jedinci. Tyto tři nemoci (M. Crohn, ulcerózní colitis a psoriáza) mají multifaktoriální etiopatogenezi s mnohočetnými genetickými lokusy, které umožňují vzájemnou asociaci. Za zmínku stojí, že existuje specifický region na chromozomu 16, u kterého byla zjištěna náchylnost k onemocnění všemi třemi nemocemi.(Kim et al., 2010) Další autoimunity častěji sledované u psoriázy jsou roztroušená skleróza, celiakie, diabetes mellitus 1. typu, Gravesova nemoc.

Kardiovaskulární onemocnění

Na základě mnoha studií je známo, že u psoriatických pacientů je vyšší riziko rozvoje infarktu myokardu, aterosklerózy a nemocí s tím souvisejících. Lupénka se podle posledních studií jeví jako nezávislý rizikový faktor pro infarkt myokardu.(Kim et al., 2010) Odpověď pravděpodobně náleží v zánětlivé patogenezi psoriázy, kde se uplatňuje řada cytokinů, především TNF α , L-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, and INF γ . Jedna retrospektivní studie se 7615 veterány s psoriázou dokládá, že pacienti léčení nízkými až středními dávkami methotrexátu měli téměř poloviční incidenci vaskulárních příhod ve srovnání s neléčenými pacienty.(Prodanowich et al., 2005) Tento fakt dokládá i jiná studie prokazující benefiční vliv methotrexátu při snížení kardiovaskulárního rizika u pacientů s psoriázou a revmatoidní artritidou.(Sterry et al., 2007) Existuje několik studií s biologickou léčbou psoriázy a psoriatické artritidy naznačující příznivý vliv na kardiovaskulární onemocnění(Armstrong et al., 2014; Eder et al., 2018; Gulliver et al., 2016a, 2016b), ale jsou nutné ještě další rozsáhlé studie, které tento trend potvrdí. V neposlední řadě je třeba připomenout, že u psoriatiků je nutno nejprve léčit komorbidity jako je hypertenze, dyslipidemie, diabetes mellitus a obezita, aby se zabránilo rozvoji infarktu myokardu či cévní mozkové příhody.

Nádory a lymfomy

Jedna retrospektivní kohortová studie s více než 153 000 pacientů různých věkových kategorií s psoriázou potvrdila spojitost mezi psoriázou a lymfomy s relativním rizikem 1,34. Po rozdělení jednotlivých lymfomů do tříd bylo zjištěno, že nejsilnější asociaci tvořily T-buněčný lymfom a Hodgkinův lymfom (RR 10,75 a 3,18 příslušně). Ačkoliv se možná zvyšující se incidence 7,9 lymfomů na 100 000 pacient/roků nezdá podstatná, je rozhodně signifikantní.(Gelfand et al., 2006). Tento trend potvrdila i nejnovější studie této problematiky (Kamstrup et al., 2018), kde autor popisuje vyšší výskyt NHL (zvláště CTCL) u pacientů se závažnou psoriázou, zatímco u mírné psoriázy bylo vyšší riziko HL.

S rozvojem cílené imunosupresivní léčby (např. anti-TNF α) je riziko vzniku lymfoproliferativních onemocnění ještě vyšší. Nicméně zatím žádná studie neprokázala vyšší riziko vzniku primárních kožních nádorů u psoriatiků.

Steatohepatitida

Jednou z nejčastějších komorbidit v klinické praxi je tzv. non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) a non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Opět zde existuje studie, která dokládá vyšší incidenci NAFLD u psoriatiků oproti běžné populaci.(Gisoni et al., 2016b) Zde je třeba připomenout podíl samotných léků na psoriázu, především methotrexátu. Proto je třeba zvláště u pacientů s preexistujícím postižením jater úzce monitorovat jejich funkci. Samotná steatohepatitida není kontraindikací nasazení biologické léčby, přesto doporučujeme před zahájením konzultaci s hepatologem. NAFLD, která je častější u mužů kolem padesáti let a nezávisle přidružená nemocem metabolického syndromu. Může být asymptomatická či spojena s únavou a vágními břišními obtížemi. Jaterní testy mohou být v normě, a proto jsou považovány za nesenzitivní měřítko tohoto onemocnění.(Sterry et al., 2007) Pacienti s NAFLD/NASH jsou ve zvýšeném riziku rozvoje methotrexátem indukované hepatotoxicity. Z toho důvodu se terapeutická doporučení pro methotrexát u lupénky a revmatoidní artritidy liší s ohledem na potřebu jaterní biopsie, která se vyžaduje po kumulativní dávce metotrexátu 1,5 g u psoriatické populace.(Sterry et al., 2007)

Výběr léčby s přihlédnutím na komorbidity

Výše popsané komorbidity představují riziko nejenom co se týče komplikací, ale i přežití na léčbě biologickou terapií. Bylo hlášeno několik případů potvrzující rozvoj psoriázy u roztroušené sklerózy (RS) a naopak tzv. paradoxní imunitní aktivaci s exacerbací RS následovanou po léčbě anti-TNF α preparáty u pacientů s psoriázou.(Egeberg, 2016) Na druhou stranu některá biologika zahrnující právě anti-TNF α a fumaráty používané u psoriázy prokázaly slibný efekt v léčbě deprese a uveitidy.(Choi et al., 2016) Tento fakt rovněž poukazuje na to, že tyto entity mohou být blíže asociované, než se uvažovalo.

Při konkomitantní psoriatické artritidě nebo kardiovaskulární anamnéze bychom měli dát přednost anti-TNF α látkám. Pacientky plánující těhotenství nebo těhotné by měly dostat léčbu s přihlédnutím na metabolický poločas biologika a závažnost nemoci.(Carrascosa et al., 2016) Podle výsledků jedné studie (úroveň důkazů III) je možné bezpečně podat infliximab, adalimumab, etanercept, methotrexát a cyklosporin během tzv. “low-risk” operací u psoriatiků. U středně až vysoce rizikových operací je nutno případ od případu zvážit vysazení léčby.(Choi et al., 2016) Studie na pacientech s psoriázou a psoriatickou artritidou sledovala 77 zákroků a nezjistila zvýšené riziko pooperačních komplikací, a to dokonce i u rozsáhlejších operací.(Choi et al., 2016) Nově jako možnost terapie pacientů s komorbiditami nám vstupuje na trh apremilast, u kterého nebyla prokázána orgánová a ani kumulativní toxicita, má nízké riziko infekcí obecně a lze ho zvažovat u pacientů s probíhajícím aktivním nebo latentním infekčním onemocněním jako je latentní TB nebo virová hepatitida. Speciálně relevantní je u pacientů, u kterých potenciální toxicita spojená s terapií antituberkulotiky převažuje jejich přínos (starší pacienti nebo ti s jaterním onemocněním); u pacientů s onemocněním spojeným s vyšším rizikem infekcí (diabetes, cirhoza jater, chronická obstrukční onemocnění bronchopulmonální); z jiných příčin spojených s onemocněním s imunosupresí nebo jatrogenní imunosupresí, u pacientů s anamnézou nádorů, podstupujících protinádorovou léčbu. Apremilast lze použít v monoterapii, ale i v kombinaci např. s methotrexátem. (Torres and Puig, 2018)

Léčba psoriázy u pediatrické populace

Systemová léčba je u dětí problematická pro její možnou toxicitu. Závažné formy zahrnující erythrodermickou a pustulózní psoriázu vyžadující agresivnější terapeutický přístup jsou u dětí naštěstí vzácné. V jedné studii bylo léčeno celkem 22 dětí cyklosporinem A, z toho 17 mělo excelentní terapeutickou odpověď. Průměrná terapeutická dávka cyklosporinu A byla $3,47 \pm 0,62$ mg/kg/den a průměrná doba léčby $5,68 \pm 3,29$ měsíců. Průměrná doba ke kompletnímu zhojení lézí byla 4,0 týdny. Z této studie vyšel cyklosporin A stejně efektivní a bezpečný u dětské psoriázy jako u dospělé psoriázy. (Bulbul Baskan et al., 2016) Zde je nutné brát v úvahu malé počty pacientů.

Podle expertních analýz byla doporučena u dětských pacientů následující opatření: sledování body mass index, metabolických komorbidit a kvality života. Experti se rovněž shodli, že nejvhodnější systemovou léčbou pro tuto věkovou skupinu byl methotrexat, přičemž nejvhodnější biologická léčba byla etanercept. (Carrascosa et al., 2016) V současné době je Etanercept schválen pro děti s psoriázou od 6 let věku, Adalimumab pro děti od 4 let a Ustekinumab pro děti od 12 let.

Počty dětských pacientů s psoriázou potvrzují vzácně se vyskytující literární zdroje o tomto tématu. Většina dětí má mírnou formu nemoci a téměř každé dítě s mírnou psoriázou léčené lokální léčbou dosáhlo dobrých výsledků. (Arese et al., 2018)

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Cílem této práce je popsat dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou adalimumabem, který je plně humanizovanou monoklonální protilátkou proti TNF-alfa. Adalimumab se váže jak na membránovou, tak solubilní formu TNF-alfa a blokuje tak jeho interakci s receptory p55 a p75. Cílem bylo rovněž prokázat prevenci recidivy psoriázy u nemocných léčených tímto preparátem pomocí dlouhodobého podávání adalimumabu.

Kohorta pacientů, kteří splnili indikační úhradová kritéria a byli nasazeni na terapii adalimumabem (léčivý přípravek HUMIRA®) v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV), byla retrospektivně sledována v parametrech účinnosti, bezpečnosti a perzistence na léčbě mezi lety 2008 až 2016.

Hypotézy

1. Biologická terapie je účinná, většina pacientů dosahuje zlepšení PASI skóre o 50%, ale není jasné jaké procento pacientů dosáhne PASI 75, 90 a 100 v realné klinické praxi.
2. Psoriáza je chronické kožní onemocnění a vyžaduje dlouhodobou léčbu. Jediná prevence recidivy onemocnění je bezpečná kontinuální terapie.

3. MATERIÁL A METODIKA

V této retrospektivní studii byli analyzováni pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou, kteří obdrželi léčbu adalimumabem mezi lety 2008 až 2016 v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV). Podle indikačních omezení daných Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) a platných ve sledovaném období, se jedná o dospělé nemocné se středně těžkou až těžkou psoriázou, postihující více než 10 % tělesného povrchu (BSA) nebo PASI více než 10 a je zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

- 1) nelze použít nebo je riskantní jiná celková léčba (acitretin, metotrexát, cyklosporin) – z důvodů vzniklých nežádoucích účinků či toxicity, intolerance či kontraindikace;
- 2) nereaguje na standardní léčbu těžké psoriázy (acitretin, metotrexát, cyklosporin, PUVA, 311 nm UVB), tj. po 3 měsících terapie není dostatečný efekt (zlepšení PASI nebo BSA o > 50 % oproti výchozímu stavu) nebo by se musela zvyšovat dávka nad bezpečné limity;
- 3) onemocnění nebylo v posledních 3 letech nikdy zhojeno nebo relapsy nastávají do jednoho měsíce po skončení předcházející intenzivní léčby.

Tito pacienti splnili indikační úhradová kritéria a byli nasazeni na terapii, jak bylo popsáno výše. Všichni pacienti dali informovaný souhlas před touto analýzou.

Z výše uvedeného vyplývá, že do analýzy mohli být zahrnuti jak pacienti léčení předtím nebiologickou systémovou terapií (konvenční systémová terapie, fototerapie) a adalimumab byl jejich první biologikum („bionaivní“ pacienti), tak pacienti, kteří měli nedostatečnou odpověď na předchozí biologickou léčbu ve smyslu ztráty účinnosti nebo výskytu vážných nežádoucích účinků a byli tak převedeni na terapii adalimumabem („biologicky nenaivní“ pacienti). Léčba těchto pacientů probíhala s léčivým přípravkem HUMIRA®) podle standardního schématu v SPC, 80mg (s.c.) při zahájení, 40mg v týdnu 1 a následně 40mg každý druhý týden.

Z demografických údajů o pacientech byla extrahována data týkající se anamnézy psoriázy (délka trvání a závažnost nemoci, rodinná anamnéza, přítomnost psoriatické artritidy, předchozí systémová a/nebo biologická léčba, účinnost a možná toxicita předchozí léčby), dále údaje o věku, pohlaví, body mass index a obecné zdravotní anamnéze.

Skóre PASI bylo hodnoceno v měsíčních intervalech od prvního dne zahájení: 0, 3, 6, 12, 18, 24, 30 a 36. Efekt byl hodnocen jako procentuální změna PASI skóre proti baseline PASI (PASI50, PASI75, PASI90 and PASI100). Terapeutické guideliney definují minimální léčebný efekt systémové léčby jako PASI50 a jako optimální efekt PASI975 (Pathirana et al., 2009) V České republice by měla být léčba ukončena, pokud pacient nedosáhne PASI50 po 3 až 4 měsících od zahájení léčby podle typu biologika, nebo pokud účinnost se sníží pod PASI50 v průběhu léčby. (Cetkovska et al., 2012) Z toho důvodu pacienti, kteří dosáhli PASI50 byli v naší kohortě považováni za respondéry. PASI je základním semikvantitativním nástrojem, kterým je v klinické praxi hodnocena závažnost onemocnění a odpověď na terapii. Hodnocení PASI může být vyjádřeno jako jednoduché skóre, které nabývá hodnoty od 0 (zcela bez známek nemoci) až do maximální hodnoty 72. (Langley and Ellis, 2004)

Při každé návštěvě byla posuzována bezpečnost a tolerance adalimumabu v průběhu léčby. Důvody ukončení terapie byly klasifikovány jako neúčinnost léčby, non-compliance, nežádoucí události nebo pozastavení léčby s možností reiniciace. Tato studie byla založena na deskriptivní statistické analýze patientských dat. Kategoriální proměnné byly popsány pomocí absolutních a relativních četností, spojitá data byla popsána prostřednictvím průměru a směrodatné odchylky. Perzistence na léčbě byla analyzována pomocí neparametrické Kaplanovy-Meierovy křivky přežití. Statistické vyhodnocení bylo provedeno v softwaru STATA 13.1.

4. VÝSLEDKY

Demografická data a předchozí léčba pacientů

V průběhu retrospektivního sledování mezi lety 2008 a 2016 byla léčba adalimumabem ve FNKV zahájena u 90 pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou v průměrné době trvání nemoci 27,1 roku a průměrným věkem 48,4 let. Analyzována byla celá kohorta, nicméně jsme se zaměřili na populaci, která byla léčena kontinuálně po dobu 3 let. Ve sledované kohortě bylo 36 žen (40,0 %) a 54 mužů (60,0 %). Průměrné BMI bylo 28.0 a 77,8% pacientů mělo v době zahájení léčby nadváhu nebo obezitu. Naše kohorta se v době iniciace léčby vyznačovala vysokou aktivitou onemocnění se střední hodnotou PASI 22,5. Psoriatická artritida byla diagnostikována u 34,4 % pacientů a 20% trpělo metabolickým syndromem. Celkem bylo 19 pacientů léčených předtím biologickou terapií (21,1%). Předchozí systémová léčba zahrnovala převážně fototerapii (95,6%), poté acitretin (65,6%) a methotrexát (36,7%) a poslední nejméně častý byl cyklosporin (30,0%). V tabulce 4 jsou tato data pro názornost.

Tabulka 4 Demografická charakteristika a parametry psoriázy pacientů (n=90)

Charakteristika pacientů	Počet (%) / Průměr (SD)
Pohlaví	
Ženy	36 (40,0 %)
Muži	54 (60,0 %)
Věk (roky)	48,4 (12,9)
Výška (cm)	174,4 (7,2)
Váha (kg)	85,3 (14,3)
BMI (kg/m ²)	28,0 (3,9)
Kategorie BMI	
Normální váha (do 25)	20 (22,2 %)
Nadváha (do 30)	52 (57,8 %)
Obezita (nad 35)	18 (20,0 %)
Trvání psoriázy (roky)	27,1 (11,4)
PASI před zahájením léčby	22,5 (6,5)

BSA před zahájením léčby (%)*	41,1 (17,2)
Psoriatická artritida	31 (34,4 %)
Metabolický syndrom	18 (20,0 %)
Předchozí biologická léčba	19 (21,1 %)
Předchozí systémová léčba	
Fototerapie	86 (95,6 %)
Acitretin	59 (65,6 %)
Methotrexat	33 (36,7 %)
Cyklosporin	27 (30,0 %)

Hodnoty jsou vyjádřeny jako počty pacientů (%) nebo průměrné hodnoty (směrodatná odchylka).

** Průměrné BSA bylo počítáno z dat 46 pacientů (51,1 %).*

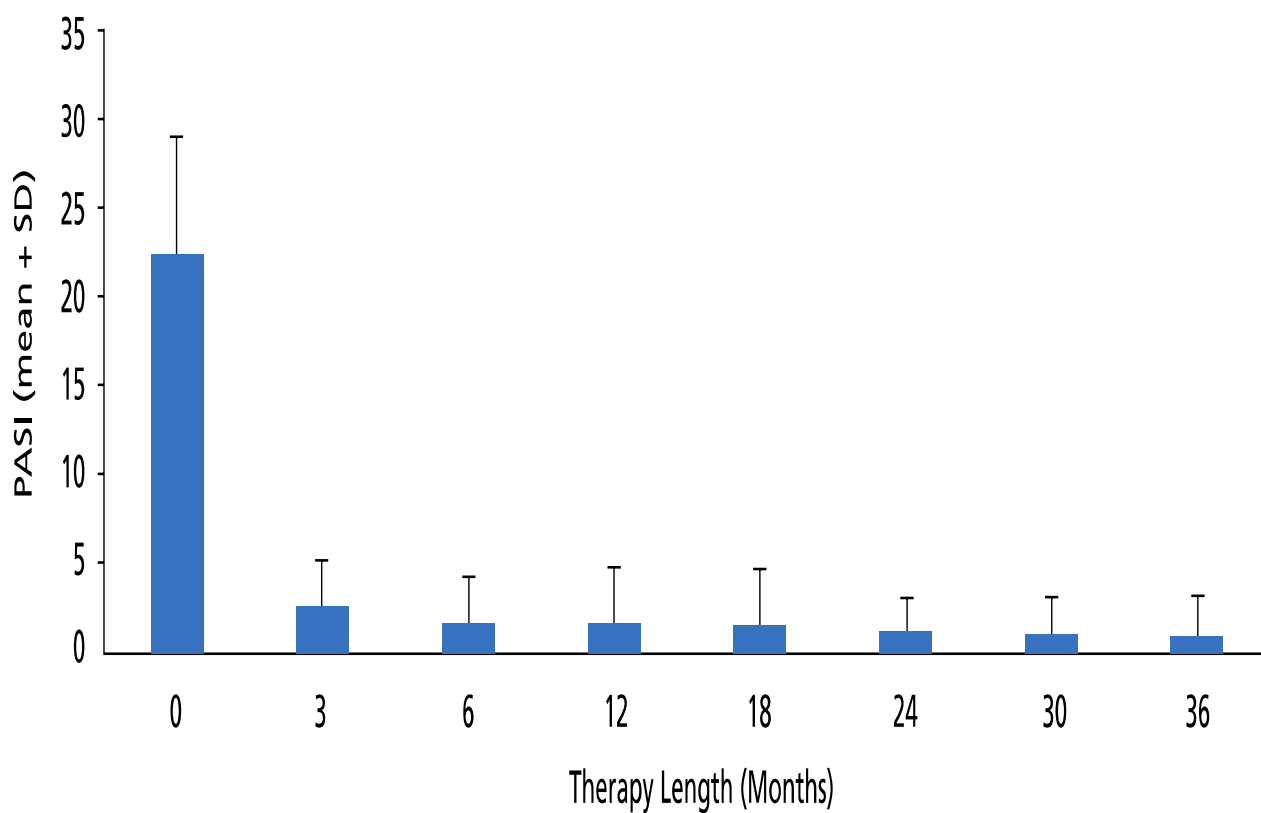
PASI, Psoriasis Area and Severity Index. Definice obezity je založena na doporučení National Heart, Lung, and Blood Institute Obesity Education Initiative (<http://www.nhlbi.nih.gov/about/oei/>).

Odpořed' na lřebu

V třeto kohortě bylo lřečeno 90 pacientů po kontinuální dobu v průměru 4,4 let.

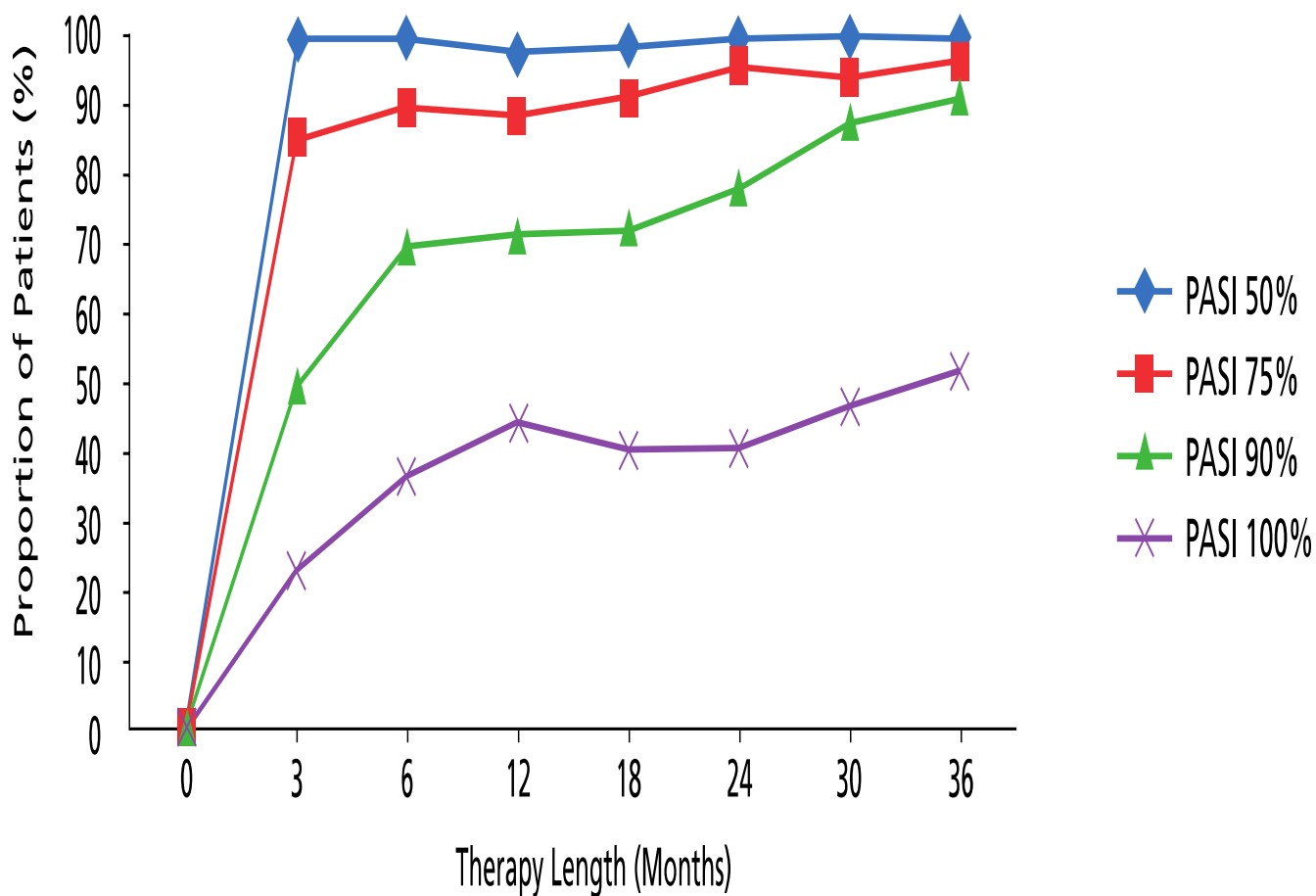
Průměrná hodnota PASI se značně snížila již na první návštěvě po 3 měsících na 2,7 oproti baseline hodnotě 22,5. Na následných návštěvách tato hodnota mírně klesala (1,8 po 6 měsících, 1,8 po 12 měsících, 1,7 po 18 měsících, 1,3 po 24 měsících, 1,2 po 30 měsících, 1,0 po 36 měsících lřebny). Výsledky efektu lřebny jsou znázorněny v grafu 1.

Graf 1



Po 3 měsících léčby bylo pozorováno zlepšení ve smyslu minimálního PASI50 u 100% pacientů, což značí, že jsme v naší kohortě neměli žádného primárního non-respondéra. PASI75 (tj. zlepšení o 75% proti baseline) bylo zaznamenáno u 85,6% léčených a hodnota PASI90 byla pozorována u 50% pacientů. Po 6 měsících léčby adalimumabem dosáhlo 90,0% nemocných PASI75 a 70,0% jich dosáhlo PASI90. Kompletní zhojení psoriázy což je PASI100, bylo pozorováno u 36,7% léčených. Vývoj změn parametru PASI je znázorněn na grafu 2.

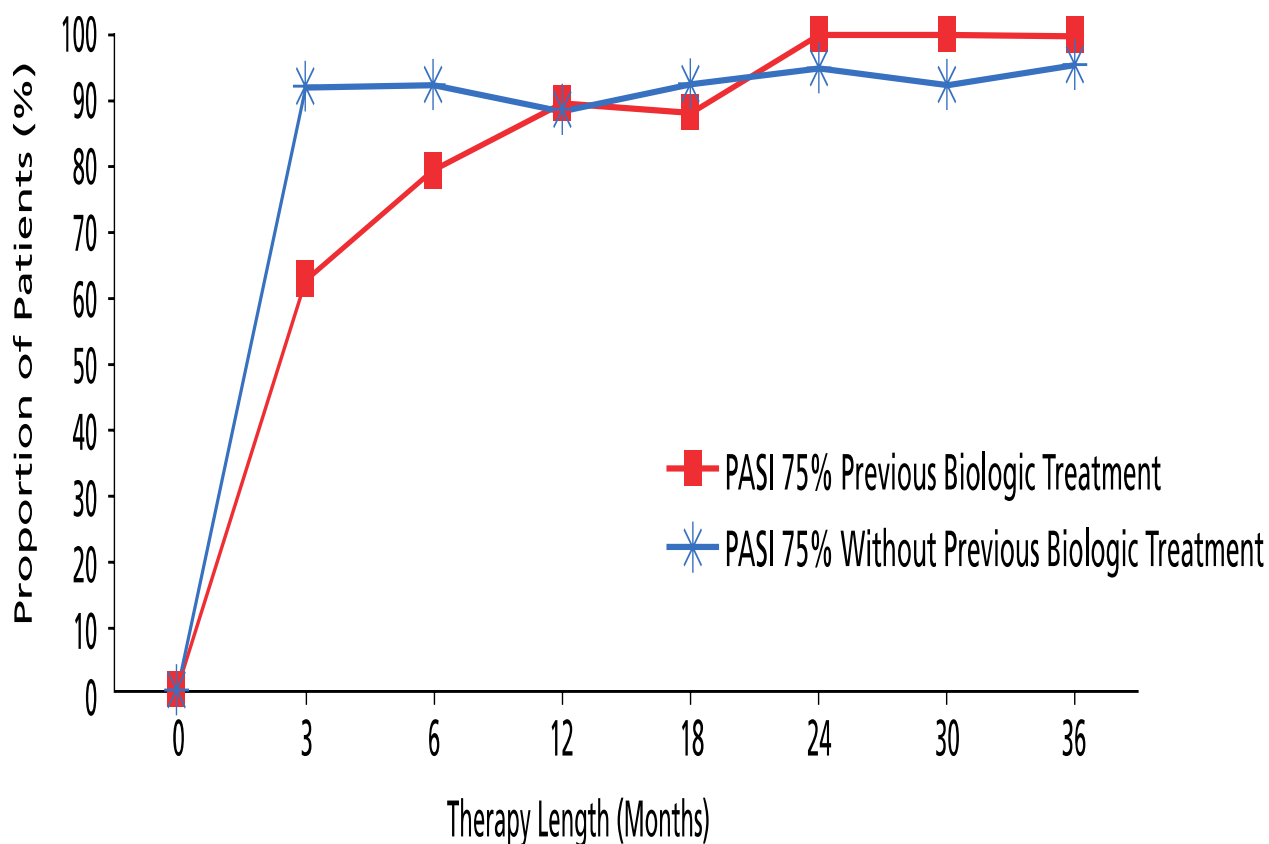
Graf 2



Celkem bylo v kohortě 58 subjektů s dostupnými daty po 36 měsíci sledování, z nichž 96,6% si udrželo PASI75. 91,4% mělo PASI90 a 51,7% subjektů dosáhlo PASI100.

Ve skupině léčených předchozí jinou biologickou terapií byl nástup účinku adalimumabu pomalejší, než ve skupině biologicky naivních. To je evidentní z grafu 3, který ukazuje, že po 3 měsících dosáhlo PASI75 91,5% biologicky naivních pacientů oproti 63,2% biologicky nenaivních. Po 6 měsících již 93,0% biologicky naivních a 78,9% u biologicky nenaivních dosáhlo PASI75. Nicméně po 12 měsících byla tato hodnota proporcčně srovnatelná u parametru PASI75 (88,4 resp. 89,5%). Stejný trend byl pozorován u parametru PASI100, kdy 39,4% léčených bez předchozí biologické terapie bylo kompletně bez ložisek po 6 měsících léčby, zatímco jen 26,3% s předchozí biologickou léčbou bylo podobně bez ložisek psoriázy. Obdobně po 12 měsících terapie byla proporce pacientů s PASI100 v obou skupinách srovnatelná (bionaivní 44,9 vs. nenaivní 42,1%).

Graf 3

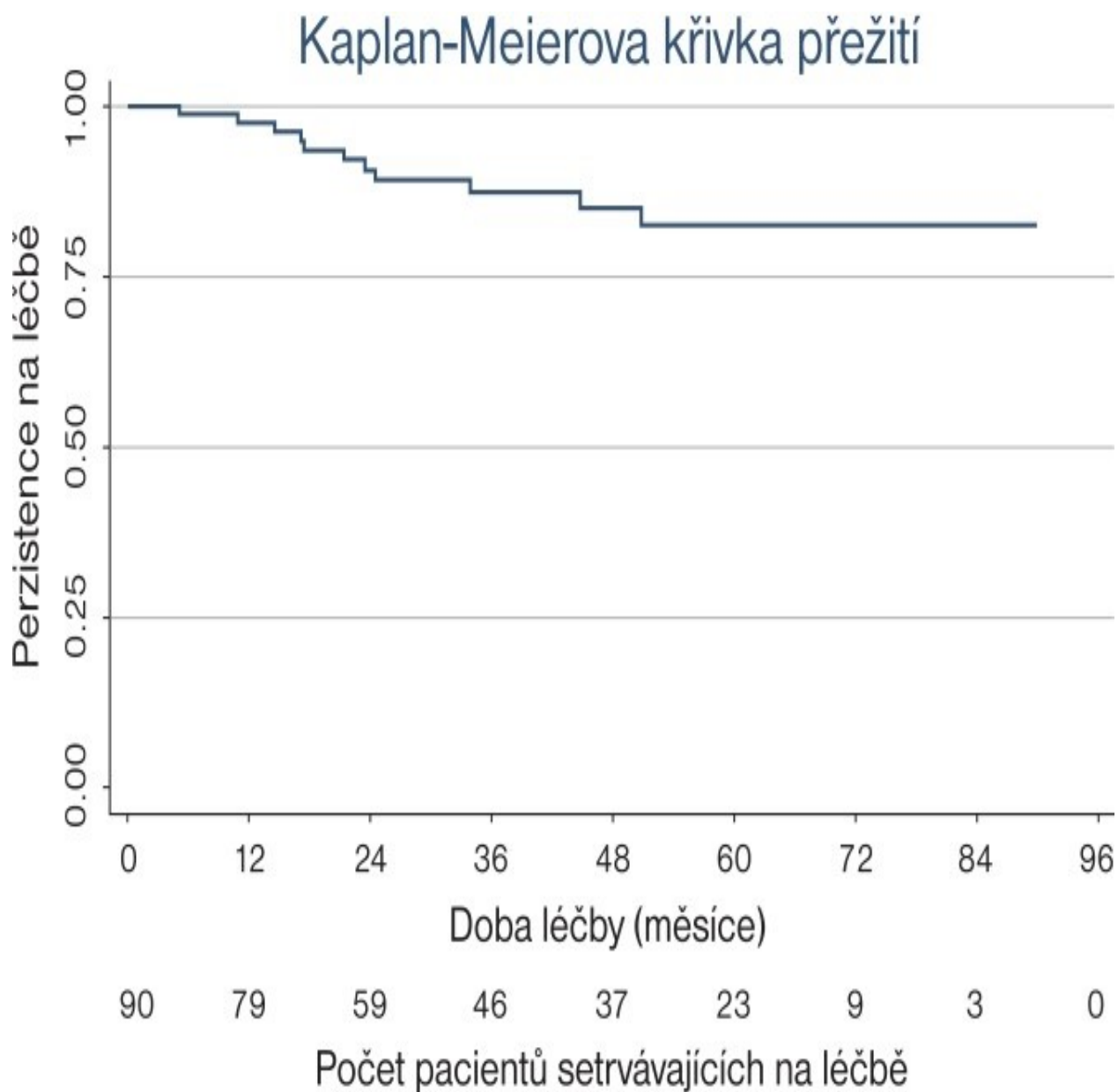


V naší studii během 36 měsíční observace ukončilo léčbu 15 pacientů (16,7%). Hlavním důvodem pro odnětí léčby byla ztráta účinnosti (6,7%), non-compliance pacienta (6,7%) a přerušná léčba (3,3%). Důvody pro přerušování léčby na více než 6 měsíců byly následující: ztráta follow up, těhotenství a pacientovo vlastní rozhodnutí. Pozastavení léčby na méně než 6 měsíců nebylo hodnoceno jako přerušování. Obecně vzato, v našem pozorování se adalimumab jevil jako velmi bezpečný a nepozorovali jsme žádný případ ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům léčby.

Kromě běžných vedlejších nežádoucích účinků biologik, jako jsou časté infekce horních cest dýchacích, jsme zaznamenali v naší kohortě 3 závažné události vyžadující hospitalizaci: 2 pneumonie a 1 infarkt myokardu. Jeden pacient rozvinul areální alopecii. Pacient, který prodělal srdeční zástavu byl obézní diabetik s hypertenzí a hyperlipidémií, proto nebyl incident přisuzován adalimumabu. Co se týká pneumonií a areální alopecie, tak asociace s adalimumabem nemohla být vyloučena.

Graf 4 znázorňuje persistenci na léčbě pomocí Kaplan-Meierovy křivky přežití, která indikuje vysokou persistenci na terapii s malými počty pacientů, kteří nadále nepokračovali.

Graf 4



5. DISKUZE

Tato retrospektivní studie popisuje dlouhodobou zkušenost s adalimumabem v reálné klinické praxi. Studijní populace (n=90) sestávala z pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, kteří splnili kritéria k zahájení biologické terapie adalimumabem. Tito pacienti trpěli často různými komorbiditami ať už vážnými nebo minoritními a jinak by nespĺňovali pravděpodobně kritéria v klasických intervečních klinických studiích. Převážná část našich pacientů je stále léčena adalimumabem.

Zajímavým faktem, který tato studie přinesla je srovnání účinnosti adalimumabu u biologicky naivních léčených a těch, kteří už byli v minulosti léčeni jiným biologikem. Pozorovali jsme nástup účinku u druhé zmíněné skupiny pomaleji ve srovnání s biologicky naivními pacienty, ale po 12 měsících léčby dosáhly obě skupiny srovnatelného výsledku v parametru PASI75. Z toho podle našich výsledků plyne, že nelze tvrdit, že nedostatečná účinnost jednoho biologika predikuje neefekt jiného biologika.

Komorbidity mají velký dopad na pacienty s psoriázou. Metabolický syndrom byl pozorován u 20% z kohorty pacientů, 77,8% mělo nadváhu nebo bylo obézních. Tento náález je konzistentní s jinými závěry studií, které se zaměřily na obezitu a kardiovaskulární rizikové faktory. (Eder et al., 2018, 2018; Egeberg, 2016; Sterry et al., 2007) V literatuře bylo popsáno, že anti-TNF-alfa terapeutika mohou zvýšit tělesnou váhu pacientů, ale tento trend jsme v naší kohortě nezaznamenali. (Jacobi et al., 2016) Z dostupných výsledků bylo patrné, že ti, kteří dosáhli PASI100 (kompletně bez ložisek psoriázy), zůstali spíše stabilní (graf 2). To je patrné, protože skupina přetrvávající na léčbě po 36 měsících sestává převážně z pacientů dosaživší PASI100 (30 z 58 pacientů).

Jedna z limitací naší studie je absence kontrolního ramene, což je častý nedostatek studií z klinické praxe. Na druhé straně sledovaná kohorta poskytla zajímavá data o závažnosti a aktivitě onemocnění a o předchozí léčbě. Je třeba mít na paměti, že definice selhání léčby nebo kontraindikace v klasických intervenčních klinických studiích nemusí vždy přesně korespondovat s tou samou definicí v klinické praxi.

Naše studie prokázala, že adalimumab je efektivní léčba středně těžké a těžké psoriázy v krátkodobém i dlouhodobém měřítku. Výsledky ukazují rychlý nástup účinku, kdy po 3 měsících PASI75 dosáhlo 85,6% pacientů. To je konzistentní s výsledky jiných klinických studií (REVEAL, CHAMPION) (Gordon et al., 2012; Papp et al., 2016a). Odpověď PASI75 pacientů léčených adalimumabem, kteří byli předtím léčeni jinou systémovou terapií či fototerapií, nebo tato léčba nebyla účinná, byla podobná, jako v celé kohortě.

V naší kohortě většina pacientů, kteří již na začátku rychle zareagovali na léčbu adalimumabem výborně (tzn. dosáhli PASI100), vykazovala trend udržet si tuto odpověď dlouhodobě. To je rovněž popsáno ve studii REVEAL, která podporuje teorii, že pacienti prokazující výbornou odpověď na adalimumab mají lepší šanci zůstat stabilně na léčbě. (Papp et al., 2013)

Studijní populace léčená v centru Dermatovenerologické kliniky 3.LF UK a FNKV adalimumabem byla charakteristická vysokou aktivitou nemoci (průměrné PASI 22,5). V podobné studii z klinické praxe od autora Fotiadou (Fotiadou et al., 2012) bylo průměrné baseline PASI 16,7 a ve studii REVEAL byla iniciální hodnota 18,8. (Papp et al., 2013). To může být vysvětleno vysokou cenou biologické terapie, kdy je tato léčba indikována pro nejtěžší případy, zatímco u klinických intervenčních studií je léčba hrazena sponzorem. V naší kohortě byla většina pacientů v předchozí terapii léčená acitretinem, což bylo dvakrát více než metotrexátem nebo cyklosporinem. Tento nálezný je v kontrastu s jinými studiemi, kde byl trend obrácený. (Ryan et al., 2009) To ukazuje na to, že každá zamě může mít jiný přístup v konvenční systémové terapii psoriázy.

Efekt léčby při parametru PASI90 byl v naší skupině zaznamenán ve vyšším procentu než je tomu u open-label studie REVEAL (78,% vs. 56% po 24 měsících). (Papp et al., 2013) Je samozřejmé zmínit, že kohorta v této studii byla mnohem větší než naše studovaná, ale na druhé straně trpěli naši pacienti závažnější aktivitou psoriázy (průměrné PASI 22,5 vs. REVEAL PASI 18).

Během našeho několikaletého monitoringu ukončilo celkem 15 pacientů studii (16,7%). Jak bylo výše popsáno, žádný pacient ze sledované skupiny nemusel ukončit léčbu permanentně pro závažný nežádoucí účinek léčby adalimumabem. Jeden pacient rozvinul areátní alopecii (AA). Případy AA během anti-TNF terapie jsou v literatuře popsány. (Zschoche et al., 2013)

Náš pacient byl kromě psoriázy léčen i pro thyreopatii, která je často asociována s AA. Zajímavostí je, že vlasy pacientovi v místě ložisek opět narostly během terapie adalimumabem a z toho důvodu byla asociace s ním diskutabilní. Jsou nutné rozsáhlejší studie, které by tuto asociaci potvrdily nebo vyvrátily.

Malý počet pacientů na terapii bylo léčeno kombinací biologika s klasickou systémovou léčbou. Tato kombinace s tabletovou léčbou nebo fototerapií sloužila buď jako „přemostění“ doby od iniciace léčby adalimumabem a nebo jako profylaxe další exacerbace při přechodném zhoršení pacienta. Takto kombinovaná léčba byla ukončena vždy za méně než tři měsíce. Počet takovýchto subjektů byl v naší kohortě 8 (metotrexát 4, acitretin 1, UVB fototerapie 3 pacienti) z 90. Podobné výsledky jsou i v publikaci „Biologics combined with conventional systemic agents or phototherapy for the treatment of psoriasis: real-life data from psonet registries“ (Busard et al., 2018), kde naše klinika rovněž poskytla data. Tato publikace, jíž jsem spoluautorem, vyšla v evropském časopise dermatovenerologie JEADV.

6. ZÁVĚRY A ZHODNOCENÍ CÍLŮ A HYPOTÉZ PRÁCE

Tato retrospektivní studie ukazuje reálnou zkušenost s podáním adalimumabu v každodenní klinické praxi v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3.LF UK a FNKV. Výsledky prokázaly, že adalimumab je efektivní léčba středně závažné až závažné psoriázy nejenom v krátkodobém, ale i v dlouhodobém podání u jak biologicky naivních, tak u biologicky nenaivních pacientů. Jednou z cílových hypotéz bylo prokázání dostatečného klinického efektu (PASI75) u většiny nemocných, přičemž v naší kohortě se tak stalo u 85,6% léčených. V prevenci recidivy onemocnění psoriázou se ukázal dále adalimumab jako účinná možnost, vzhledem k tomu, že jediné řešení, aby nedošlo k recidivě psoriázy, je kontinuální účinná a bezpečná terapie. To v minulosti nebylo možné kvůli toxicitě molekul.

7. SOUHRN

Psoriáza je celosvětově se vyskytující chronická zánětlivá dermatóza postihující 2 – 4 % stredo-evropské populace. Možnosti terapie jsou místní nebo celkové, často ve vzájemné kombinaci. Mezi klasickou systémovou léčbu patří fototerapie (UVB, PUVA), methotrexát, cyklosporin a acitretin. Moderní skupinu systémových terapeutik tvoří tzv. biologika: léky blokující tumor nekrotizující faktor alfa (TNF alfa) – adalimumab, etanercept, infliximab, léky blokující interleukin 12 a 23 (IL-12/23) – ustekinumab a dále léky blokující interleukin 17 – secukinumab, ixekizumab, brodalumab a nově také léky blokující IL-23 – guselkumab, risankizumab. Cílem této práce bylo popsat dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou adalimumabem, který je plně humánní monoklonální protilátkou proti TNF-alfa. Retrospektivně jsme analyzovali všechny pacienty se středně těžkou a těžkou psoriázou, kteří mezi lety 2008 a 2016 byli léčeni adalimumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Ačkoliv průměrné PASI pacientů zařazených do léčby bylo 22,5, výsledky ukazují rychlý nástup účinku adalimumabu, kdy po 3 měsících sledování bylo PASI75 zaznamenáno u 85,6 % pacientů. Účinnost přetrvává i v dlouhodobém sledování, kdy PASI75 po dvou letech udrželo 94,8 % a PASI90 75,9 % pacientů zařazených na léčbu. Po 48 měsících sledování souboru téměř 40 pacientů je na léčbě stále kolem 80 % pacientů. Bezpečnostní profil adalimumabu se jevil v našem souboru jako velmi dobrý. Ve sledované skupině žádný pacient nepřerušil léčbu pro výskyt nežádoucích účinků.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting about 2-4% Central-European population. Treatment options include topical or systemic, often in combination. Among conventional systemic therapies we include phototherapy (UVB, PUVA), methotrexate, cyclosporine and acitretin. The newest drugs are so-called biologics: drugs blocking tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) - adalimumab, etanercept, infliximab, drugs blocking interleukin-12 and 23 (IL-12/23) - ustekinumab and newly drugs blocking interleukin 17 - secukinumab, ixekizumab, brodalumab and recently as well IL-23 blockers – guselkumab, risankizumab.. The aim of this paper is to describe the long-term efficacy and safety of treatment of patients with moderate to severe psoriasis with adalimumab, a fully human monoclonal antibody against TNF-alpha. Retrospectively we analyzed all patients with moderate to severe psoriasis who between 2008 and 2016 were treated with adalimumab in the center of biological therapy in Dermatovenereology clinic of Faculty hospital of Kralovske Vinohrady. Although the average PASI patients assigned to treatment was 22.5, the results shows a rapid onset of adalimumab, where after 3 months of treatment PASI75 was observed in 85.6% of patients. The efficacy persisted long-term when PASI75 after two years was retained in 94.8% and PASI90 in 75.9% patients still in treatment. After 48 months of follow up a set of nearly 40 patients are still on therapy which is around 80% of patients. The safety profile of adalimumab in our group was very good, no patients were discontinued from treatment due to adverse events.

8. LITERATURA

- Aggarwal, S., Ghilardi, N., Xie, M.-H., de Sauvage, F.J., and Gurney, A.L. (2003). Interleukin-23 Promotes a Distinct CD4 T Cell Activation State Characterized by the Production of Interleukin-17. *J. Biol. Chem.* 278, 1910–1914.
- Arenberger, P. (2016). Setkání Center biologické léčby psoriázy. *Čes-slov Derm* 91, 154–204.
- Arese, V., Albin, P., Ibba, F., Panzone, M., and Cervetti, O. (2018). Juvenile psoriasis: an epidemiological study of 69 cases. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*
- Armstrong, A.W., Brezinski, E.A., Follansbee, M.R., and Armstrong, E.J. (2014). Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr. Pharm. Des.* 20, 500–512.
- Asarch, A., Barak, O., Loo, D.S., and Gottlieb, A.B. (2008). Th17 cells: A new therapeutic target in inflammatory dermatoses. *J. Dermatol. Treat.* 19, 318–326.
- Augustin, M., Reich, K., Glaeske, G., Schaefer, I., and Radtke, M. (2010). Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm. Venereol.* 90, 147–151.
- Augustin, M., Abeyasinghe, S., Mallya, U., Qureshi, A., Roskell, N., McBride, D., Papavassillis, C., and Gelfand, J. (2016). Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - results of a phase II regimen-finding trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 30, 645–649.
- Boehncke, W., and Boehncke, S. (2014). More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease. *Swiss Med. Wkly.*
- Bolognia, J.L., Schaffer, J., Duncan, K., and Ko, C. (2014). *Dermatology Essentials*. (China: Elsevier), pp. 56–67.

- Boniface, K., Blom, B., Liu, Y.-J., and de Waal Malefyt, R. (2008). From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. *Immunol. Rev.* 226, 132–146.
- Bulbul Baskan, E., Yazici, S., Tunalı, S., and Sarıcaoglu, H. (2016). Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J. Dermatol. Treat.* 27, 328–331.
- Busard, C.I., Cohen, A.D., Wolf, P., Gkalkakiotis, S., Cazzaniga, S., Stern, R.S., Hutten, B.A., Feldhamer, I., Quehenberger, F., Lichem, R., et al. (2018). Biologics Combined with Conventional Systemic Agents or Phototherapy for the Treatment of Psoriasis: Real-Life Data from Psonet Registries. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* 32, 245–253.
- Carrascosa, J.M., Galán, M., de Lucas, R., Pérez-Ferriols, A., Ribera, M., and Yanguas, I. (2016). Expert Recommendations on Treating Psoriasis in Special Circumstances (Part II). *Actas Dermosifiliogr.* 107, 712–729.
- Cetkovska, P., Kojanova, M., and Arenberger, P. (2012). Česká doporučení k léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. *Čes-Slov Derm* 87, 1–22.
- Cetkovská, P., Kojanova, M., and Arenberger, P. (2017). Přehled současných doporučených postupů pro systémovou “nebiologickou” léčbu psoriázy. Doporučení výboru ČSD ČLS JEP pro praxi. *Čes-Slov Derm* 3–16.
- Chalmers, R., Hollis, S., Leonardi-Bee, J., Griffiths, C.E., and Marsland Bsc MRCP, A. (2006). Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*
- Chiricozzi, A., and Krueger, J.G. (2013). IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin. Investig. Drugs* 22, 993–1005.
- Choi, Y.M., Debbaneh, M., Weinberg, J.M., Yamauchi, P.S., Van Voorhees, A.S., Armstrong, A.W., Siegel, M., and Wu, J.J. (2016). From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Perioperative management of systemic immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 75, 798-805.e7.
- Collaborative Association Study of Psoriasis (CASP), Genetic Analysis of Psoriasis Consortium, Psoriasis Association Genetics Extension, Wellcome Trust Case Control

- Consortium 2, Tsoi, L.C., Spain, S.L., Knight, J., Ellinghaus, E., Stuart, P.E., Capon, F., et al. (2012). Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat. Genet.* *44*, 1341–1348.
- Daudén, E., Bewley, A., Lambert, J., Girolomoni, G., Cambazard, F., and Reich, K. (2014). Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* *28 Suppl 2*, 22–32.
- Ditrichová, D. (2005). Ichtamol a dehty v současné dermatologické terapii. *Klin Farmakol Farm.* *19*, 47–48.
- Dyring-Andersen, B., Skov, L., and Zachariae, C. (2015). Ixekizumab for treatment of psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* *11*, 435–442.
- Eder, L., Joshi, A.A., Dey, A.K., Cook, R., Siegel, E.L., Gladman, D.D., and Mehta, N.N. (2018). Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ* *70*, 408–416.
- Egeberg, A. (2016). Psoriasis and comorbidities. *Epidemiological studies. Dan. Med. J.* *63*.
- Ettler, K. (2014). Fototerapie psoriázy. *8*, 144–147.
- Feldman, S.R., Koo, J.Y.M., Menter, A., and Bagel, J. (2005). Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* *53*, 101–107.
- Flytström, I., Bergbrant, I.-M., Bråred, J., and Brandberg, L.L. (2003). Microorganisms in intertriginous psoriasis: no evidence of *Candida*. *Acta Derm. Venereol.* *83*, 121–123.
- Fotiadou, C., Lazaridou, E., Sotiriou, E., and Ioannides, D. (2012). Adalimumab for psoriasis in Greece: clinical experience in a tertiary referral centre: Clinical experience with adalimumab. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* *26*, 1298–1303.
- Fritsch, P. (2009). *Dermatologie und Venerologie für das Studium.* (Heidelberg: Springer), pp. 219–225.
- Gaffen, S.L. (2009). Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat. Rev.*

Immunol. 9, 556–567.

Garbers, L.E.F. de M., Slongo, H., Fabricio, L.H.Z., Schmitt, J.V., and Bonalumi Filho, A. (2016). Incidence, clinical manifestations and clipping of nail psoriasis in the dermatology center of the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. *An. Bras. Dermatol.* 91, 300–305.

Garzitto, A., Ricceri, F., Tripo, L., Pescitelli, L., and Prignano, F. (2013). Possible reconsideration of the Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) score. *J. Am. Acad. Dermatol.* 69, 1053–1054.

Gelfand, J.M., Shin, D.B., Neimann, A.L., Wang, X., Margolis, D.J., and Troxel, A.B. (2006). The Risk of Lymphoma in Patients with Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* 126, 2194–2201.

Gelfand, J.M., Troxel, A.B., Lewis, J.D., Kurd, S.K., Shin, D.B., Wang, X., Margolis, D.J., and Strom, B.L. (2007). The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch. Dermatol.* 143, 1493–1499.

Gisondi, P., Del Giglio, M., and Girolomoni, G. (2016a). Considerations for Systemic Treatment of Psoriasis in Obese Patients. *Am. J. Clin. Dermatol.* 17, 609–615.

Gisondi, P., Barba, E., and Girolomoni, G. (2016b). Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* 30, 282–287.

Gkalpakiotis, S., Arenberger, P., and Adenubiova, E. (2013). Psychosociální aspekty života pacientů s psoriázou v České republice. *Československá dermatologie* 88, 189–196.

Gordon, K., Papp, K., Poulin, Y., Gu, Y., Rozzo, S., and Sasso, E.H. (2012). Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J. Am. Acad. Dermatol.* 66, 241–251.

Gulliver, W.P., Randell, S., Gulliver, S., Connors, S., Bachelez, H., MacDonald, D., Gladney, N., Morrissey, A., and Fleming, P. (2016a). Do Biologics Protect Patients With Psoriasis From Myocardial Infarction? A Retrospective Cohort. *J. Cutan. Med. Surg.* 20, 536–541.

- Gulliver, W.P., Young, H.M., Bachelez, H., Randell, S., Gulliver, S., and Al-Mutairi, N. (2016b). Psoriasis Patients Treated With Biologics and Methotrexate Have a Reduced Rate of Myocardial Infarction: A Collaborative Analysis Using International Cohorts. *J. Cutan. Med. Surg.* 20, 550–554.
- Hartz, A., and Marsh, J.L. (2003). Methodologic Issues in Observational Studies: *Clin. Orthop.* 413, 33–42.
- Huerta, C., Rivero, E., and Rodríguez, L.A.G. (2007). Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population. *Arch. Dermatol.* 143.
- Jacobi, A., Rustenbach, S.J., and Augustin, M. (2016). Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 55, 296–302.
- Jariwala, S.P. (2007). The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 299, 359–366.
- Kamstrup, M.R., Skov, L., Zachariae, C., Thyssen, J.P., and Egeberg, A. (2018). Psoriasis and risk of malignant lymphoma: a population-based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 178, 1435–1436.
- Kemeny, L., Amaya, M., Cetkovska, P., Rajatanavin, N., Lee, W.-R., Szumski, A., Marshall, L., Mahgoub, E.Y., and Aldinç, E. (2015). Effect of etanercept therapy on psoriasis symptoms in patients from Latin America, Central Europe, and Asia: a subset analysis of the PRISTINE trial. *BMC Dermatol.* 15.
- Kim, N., Thrash, B., and Menter, A. (2010). Comorbidities in psoriasis patients. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 29, 10–15.
- Klaassen, K.M.G., van de Kerkhof, P.C.M., Bastiaens, M.T., Plusjé, L.G.J.M., Baran, R.L., and Pasch, M.C. (2014). Scoring nail psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70, 1061–1066.
- Kolios, A.G.A., Yawalkar, N., Anliker, M., Boehncke, W.-H., Borradori, L., Conrad, C., Gilliet, M., Häusermann, P., Itin, P., Laffitte, E., et al. (2016). Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology* 232, 385–406.
- Langley, R.G., and Ellis, C.N. (2004). Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician’s Global

Assessment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 51, 563–569.

Lassus, A., and Geiger, J.M. (1988). Acitretin and etretinate in the treatment of palmoplantar pustulosis: a double-blind comparative trial. *Br. J. Dermatol.* 119, 755–759.

Lin, A.M., Rubin, C.J., Khandpur, R., Wang, J.Y., Riblett, M., Yalavarthi, S., Villanueva, E.C., Shah, P., Kaplan, M.J., and Bruce, A.T. (2011). Mast Cells and Neutrophils Release IL-17 through Extracellular Trap Formation in Psoriasis. *J. Immunol.* 187, 490–500.

Lowes, M.A., Suárez-Fariñas, M., and Krueger, J.G. (2014). Immunology of Psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 32, 227–255.

Menter, A., and Griffiths, C.E. (2007). Current and future management of psoriasis. *The Lancet* 370, 272–284.

Menter, A., Korman, N.J., Elmets, C.A., Feldman, S.R., Gelfand, J.M., Gordon, K.B., Gottlieb, A.B., Koo, J.Y.M., Lebwohl, M., Lim, H.W., et al. (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 61, 451–485.

Menter, A., Korman, N.J., Elmets, C.A., Feldman, S.R., Gelfand, J.M., Gordon, K.B., Gottlieb, A., Koo, J.Y.M., Lebwohl, M., Lim, H.W., et al. (2010). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 62, 114–135.

Mrowietz, U., and Reich, K. (2009). Psoriasis – New Insights Into Pathogenesis and Treatment. *Dtsch. Aerzteblatt Online*.

Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C.E.M., Nast, A., Franke, J., Antoniou, C., Arenberger, P., Balieva, F., et al. (2011). Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch. Dermatol. Res.* 303, 1–10.

Mrowietz, U., de Jong, E.M.G.J., Kragballe, K., Langley, R., Nast, A., Puig, L., Reich, K., Schmitt, J., and Warren, R.B. (2014). A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 28, 438–453.

Mrowietz, U., Leonardi, C.L., Girolomoni, G., Toth, D., Morita, A., Balki, S.A., Szepletowski, J.C., Regnault, P., Thurston, H., and Papavassilis, C. (2015). Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J. Am.*

Acad. Dermatol. 73, 27-36.e1.

Mudigonda, P., Mudigonda, T., Feneran, A.N., Alamdari, H.S., Sandoval, L., and Feldman, S.R. (2012). Interleukin-23 and interleukin-17: importance in pathogenesis and therapy of psoriasis. *Dermatol. Online J.* 18, 1.

Naldi, L., and Griffiths, C.E.M. (2005). Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br. J. Dermatol.* 152, 597–615.

Nast, A., Boehncke, W.-H., Mrowietz, U., Ockenfels, H.-M., Philipp, S., Reich, K., Rosenbach, T., Sammain, A., Schlaeger, M., Sebastian, M., et al. (2012). S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update: Preface. *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 10, S1-s95.

National Clinical Guideline Centre (UK) (2012). *Psoriasis: Assessment and Management of Psoriasis* (London: Royal College of Physicians (UK)).

Nestle, F.O., Kaplan, D.H., and Barker, J. (2009). Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 361, 496–509.

Ogdie, A., and Weiss, P. (2015). The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* 41, 545–568.

Ortonne, J., Chimenti, S., Luger, T., Puig, L., Reid, F., and Trüeb, R.M. (2009). Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* 23, 1435–1444.

Papp, K., Menter, A., Poulin, Y., Gu, Y., and Sasso, E.H. (2013). Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study: Retreatment with adalimumab for psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 27, 634–642.

Papp, K.A., Armstrong, A.W., Reich, K., Karunaratne, M., and Valdecantos, W. (2016a). Adalimumab Efficacy in Patients with Psoriasis Who Received or Did Not Respond to Prior Systemic Therapy: A Pooled Post Hoc Analysis of Results from Three Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Am. J. Clin. Dermatol.* 17, 79–86.

Papp, K.A., Reich, K., Paul, C., Blauvelt, A., Baran, W., Bolduc, C., Toth, D., Langley,

R.G., Cather, J., Gottlieb, A.B., et al. (2016b). A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* *175*, 273–286.

Pathirana, D., Ormerod, A., Saiag, P., Smith, C., Spuls, P., Nast, A., Barker, J., Bos, J., Burmester, G.-R., Chimenti, S., et al. (2009). European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* *23*, 1–70.

Paul, C., Cather, J., Gooderham, M., Poulin, Y., Mrowietz, U., Ferrandiz, C., Crowley, J., Hu, C., Stevens, R.M., Shah, K., et al. (2015). Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br. J. Dermatol.* *173*, 1387–1399.

Prodanowich, S., Ma, F., Taylor, J., Pezon, C., Fasihi, T., and Kirsner, R. (2005). Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* *52*, 262–267.

Reich, K., Ortonne, J.-P., Gottlieb, A.B., Terpstra, I.J., Coteur, G., Tasset, C., and Mease, P. (2012). Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension: Efficacy and safety of certolizumab pegol in plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* *167*, 180–190.

Reich, K., Gooderham, M., Thaçi, D., Crowley, J.J., Ryan, C., Krueger, J.G., Tsai, T.-F., Flack, M., Gu, Y., Williams, D.A., et al. (2019). Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *The Lancet*.

Rich, P., Gooderham, M., Bachelez, H., Goncalves, J., Day, R.M., Chen, R., and Crowley, J. (2016). Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J. Am. Acad. Dermatol.* *74*, 134–142.

Rigopoulos, D., Ioannides, D., Prastitis, N., and Katsambas, A. (2002). Nail psoriasis: a combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. *Acta Derm. Venereol.* *82*, 140.

- Ryan, C., Kirby, B., Collins, P., and Rogers, S. (2009). Adalimumab treatment for severe recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 34, 784–788.
- Schlager, J.G., Rosumeck, S., Werner, R.N., Jacobs, A., Schmitt, J., Schlager, C., and Nast, A. (2017). Topical treatments for scalp psoriasis: summary of a Cochrane Systematic Review. *Br. J. Dermatol.* 176, 604–614.
- Schmieder, A., and Peitsch, W.K. (2016). [Psoriasis in special localizations]. *Hautarzt Z. Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.* 67, 454–463.
- Schmitt-Egenolf, M. (2006). Psoriasis Therapy in Real Life: The Need for Registries. *Dermatology* 213, 327–330.
- Schön, M.P., and Erpenbeck, L. (2018). The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front. Immunol.* 9.
- Sterry, W., Strober, B.E., Menter, A., and International Psoriasis Council (2007). Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br. J. Dermatol.* 157, 649–655.
- Štolfa, J., Vencovský, J., and Pavelka, K. (2016). Doporučené léčebné postupy pro psoriatickou artritidu. *Česká revmatologie* 24, 142–152.
- Storan, E.R., O’Gorman, S.M., and Markham, T. (2016). Generalized pustular psoriasis treated with ustekinumab. *Clin. Exp. Dermatol.* 41, 689–690.
- Štork, J., Arenberger, P., Pizinger, K., Semrádová, V., and Vosmík, F. (2013). *Dermatovenerologie*. (Praha: Galén), pp. 185–193.
- Széll, M., Bata-Csörgő, Z., Koreck, A., Pivarsci, A., Polyánka, H., Szeg, C., Gaál, M., Dobozy, A., and Kemény, L. (2004). Proliferating Keratinocytes Are Putative Sources of the Psoriasis Susceptibility-Related EDA+(Extra Domain A of Fibronectin) Oncofetal Fibronectin. *J. Invest. Dermatol.* 123, 537–546.
- Torres, T., and Puig, L. (2018). Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am. J. Clin. Dermatol.* 19, 23–32.
- Van De Kerkhof, P. (2010). Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23: Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23. *J. Eur. Acad.*

Dermatol. Venereol. 24, 5–9.

Weisenseel, P., Wilsmann-Theis, D., Kahl, C., Reich, K., and Mössner, R. (2016). Pustulöse Psoriasis. *Hautarzt* 67, 445–453.

Wiznia, L.E., Quatrano, N.A., Mu, E.W., and Rieder, E.A. (2017). A Clinical Review of Laser and Light Therapy for Nail Psoriasis and Onychomycosis: *Dermatol. Surg.* 43, 161–172.

Wozel, G. (2008). Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin. Dermatol.* 26, 448–459.

Yang, E.J., Sanchez, I.M., Beck, K., Sekhon, S., Wu, J.J., and Bhutani, T. (2018). Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 11, 333–344.

Yen, D., Cheung, J., Scheerens, H., Poulet, F., McClanahan, T., McKenzie, B., Kleinschek, M.A., Owyang, A., Mattson, J., Blumenschein, W., et al. (2006). IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J. Clin. Invest.* 116, 1310–1316.

Zschoche, C., Bidier, M., and Hadaschik, E. (2013). Alopecia areata during treatment with adalimumab: therapy with an alternative TNF-alpha inhibitor is possible: *Clinical Letters. JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 11, 450–453.

Zweegers, J., Otero, M., Reek, J., Lümig, P., Driessen, R., Kievit, W., Seyger, M., Kerkhof, P., and Jong, E. (2016). Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta Derm. Venereol.* 96, 453–458.

E-zdroje:

1. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o lécích, Ciclosporin, 2018
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0230987&tab=texts>
2. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o lécích, Methotrexát, 2018
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0184702&tab=texts>

3. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Neotigason, 2018
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0128530&tab=texts>
4. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Otezla, 2017
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_cs.pdf
5. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Humira, 2019
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_cs.pdf
6. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Enbrel, 2019
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_cs.pdf
7. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Remicade, 2019
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_cs.pdf
8. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Cosentyx, 2018
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cosentyx-epar-product-information_cs.pdf
9. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Kyntheum, 2018
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_cs.pdf
10. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Tremfya, 2019
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_cs.pdf
11. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Skyrizi, 2019
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_cs.pdf
12. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Souhrn údajů o léku, Cimzia, 2019
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_cs.pdf