

MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA

Současný pohled na systémovou terapii psoriázy -
obecný přehled léčebných možností a zhodnocení
vlastních zkušeností

Habilitační práce

Odb. as. MUDr. Martin Tichý, Ph.D.

Klinika chorob kožních a pohlavních LF UP a FN Olomouc

Rok 2015

OBSAH:

1. ÚVOD	5
1.1. EPIDEMIOLOGIE	5
1.2. ETIOPATOGENEZE	6
<i>1.2.1 Genetické faktory</i>	6
<i>1.2.2. Spouštěcí faktory</i>	8
<i>1.2.3. Imunitní faktory</i>	9
1.3. FORMÁLNÍ PATOGENEZE	13
1.4. KLINICKÝ OBRAZ	13
1.5. HISTOPATOLOGICKÝ OBRAZ	24
1.6. DIAGNOSTIKA, DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA	25
1.7. SYSTÉMOVÁ TERAPIE	26
<i>1.7.1. Konvenční systémová léčba</i>	27
<i>1.7.2. Biologická léčba</i>	35
2. CÍL PRÁCE	45
3. METODIKA	46
4. VÝSLEDKY	59
5. DISKUZE	82
6. KONKRÉTNÍ ZÁVĚRY	89
7. SOUHRN	98
8. LITERATURA	99
9. PODĚKOVÁNÍ	121
10. OBRAZOVÁ PŘÍLOHA	122

1. Úvod

1.1. Epidemiologie

Psoriáza se řadí mezi nejčastější dermatózy. Jde o chorobu známou již od dob antického Řecka, podrobněji však byla popsána až začátkem 19. století Robertem Willanem (204). Název onemocnění je odvozen z řeckého „psora“, česky „šupina“.

Psoriáza postihuje 2-3% populace ve Spojených státech a v zemích západní Evropy. Prevalence kolísá v závislosti na geografické lokalizaci a rasové příslušnosti (nejvyšší incidence v severských zemích Evropy, nejnižší v Africe, v Asii a v Jižní Americe). Rozdíly jsou dány genetickými faktory a vlivy zevního prostředí – např. intenzitou slunečního záření, infekcemi, stravovacími návyky (90).

Onemocnění se vyskytuje u obou pohlaví přibližně ve stejném poměru, u mužů se ale častěji setkáváme se závažnějším průběhem. Přestože onemocnění může vzniknout v každém věku, jsou známa dvě věková období, kdy choroba začíná nejčastěji. Prvním vrcholem je období kolem 20. roku života, druhým kolem 60. roku (90).

Podle kritéria začátku onemocnění se psoriáza dělí na **Typ I**, který začíná před 40. rokem věku se zjevnou asociací s HLA antigeny Cw6 (70% proti 20% v normální populaci), B13 (35% X 6%), Bw57 (30% X 6%), DR7 (60-100% X 13%) a se slabší asociací s Cw2 (12% X 6%) a A30 (9% X 4%). Typ I se vyskytuje asi u 2/3 nemocných psoriázou a je pro něj charakteristická rodinná dispozice s výskytem onemocnění u přibližně 10% sourozenců a 15% dětí. Má-li však jeden z rodičů genotyp HLA A2, B13, Cw6 nebo A2, Bw57, Cw6, psoriáza se objevuje u více než 30% dětí. Typ I se obvykle vyznačuje závažnějším průběhem (17, 89, 93, 157).

Typ II začíná po 40. roce věku, asociace s HLA je výrazně slabší (Cw6 32%) a není zde rodinný výskyt (17, 89).

Rozsáhlé epidemiologické studie v poslední době prokázaly, že středně těžká a těžká forma psoriázy je často asociována s některými komorbiditami – onemocněními současně probíhajícími. Jedna skupina těchto komorbidit je z pohledu etiopatogeneze psoriáze blízká, jedná se rovněž o onemocnění imunitně podmíněná. Patří sem např. ankylozující spondylitida, revmatoidní artritida, Crohnova nemoc, ulcerózní kolitida nebo roztroušená skleróza. Druhou skupinu představují onemocnění metabolického syndromu – hypertenze, hyperlipidémie, obezita, diabetes mellitus II. typu (17, 63, 91, 201). V závislosti na době trvání onemocnění mají tito pacienti zvýšený sklon ke vzniku kardiovaskulárních onemocnění, což poukazuje na některé společné dílčí patogenetické mechanismy výše uvedených onemocnění (55, 56).

1.2. Etiopatogeneze

Intenzivním výzkumem se v posledních letech podařilo objasnit řadu dílčích etiopatogenetických pochodů podílejících se na vzniku psoriázy. V současné době je psoriáza považována za chorobu imunitně podmíněnou či autoimunitní (71, 107, 121). Zároveň se změnil i celkový pohled na psoriázu v tom smyslu, že již není považována za onemocnění čistě kožní, ale spíše systémové. Někdy je také označována jako choroba komplexní (19). Psoriáza je onemocněním geneticky podmíněným, mezi jehož hlavní patofyziologické rysy patří hyperproliferace epidermis s poruchou diferenciací keratinocytů, zvýšená angiogeneze a imunopatologický zánět (17, 109).

1.2.1 Genetické faktory

Psoriáza je z genetického pohledu prototypem onemocnění s multifaktoriálním typem dědičnosti, kdy u těchto jedinců dochází ke klinické manifestaci choroby v geneticky predisponovaném terénu až po vystavení provokačním vlivům zevního prostředí (90). Genetickou predispozici psoriázy dokumentuje několik skutečností. První z nich je familiární výskyt onemocnění. Zatímco riziko vzniku psoriázy u osob bez pozitivní rodinné anamnézy je

1-2%, u jedinců s postižením jednoho z rodičů je riziko 10-20% a při postižení obou rodičů vzrůstá na 50%. U monozygotních dvojčat je konkordance 60-70% (17, 90, 179). Důležitým poznatkem z pohledu dědičnosti onemocnění se stala identifikace psoriatických genů – tzv. genů vnímavosti pro psoriázu (susceptibility genes) (41, 98). Tyto geny se spolupodílejí na fenotypu psoriázy a jsou rozmístěny v různých částech genomu. Za jeden z nejdůležitějších genů je považovaný PSORS 1 (psoriasis susceptibility 1), lokalizovaný na krátkém raménku 6. chromozomu (oblast 6p 21.3), který je prokazatelný až u 50% pacientů s psoriázou (10). Některé další předpokládané lokalizace genů vnímavých pro psoriázu uvádí tabulka (tab. 1).

Tab.1 Předpokládané lokalizace lokusů vnímavých pro psoriázu – podle Christophers E, Mrowietz U (90)

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

O závažnosti průběhu psoriázy dále spolurozhoduje další skupina genů – tzv. severity genes. Tyto geny závažnosti choroby jsou obecnými regulátory zánětlivého procesu a imunitní odpovědi. Kromě psoriázy ovlivňují průběh řady dalších onemocnění s podobnou etiopatogenezou, jako je revmatoidní artritida, ankylozující spondylartritida, nespecifické střevní záněty a řada dalších (17, 41).

Genetickou povahu psoriázy dokresluje vazba psoriázy I. typu s hlavním histokompatibilním komplexem (MHC – Main Histocompatibility Complex), zejména se systémem HLA (Human Leukocyte Antigen). Struktura HLA systému je vlastní každému jedinci a reguluje řadu imunitních funkcí. Komplex antigenního peptidu a molekul HLA I. třídy (HLA – A, B, C) je předkládán CD8 cytotoxickým T lymfocytům, zatímco komplexy antigenu s molekulami II. třídy (HLA – DP, DQ, DR) jsou předkládány CD4 pomahačským T lymfocytům (93). Zvýšený výskyt určitých alel HLA u psoriázy je podrobněji popsán v úvodní podkapitole.

1.2.2. Spouštěcí faktory

Vlivem mnoha různých spouštěcích faktorů dochází u geneticky predisponovaných jedinců k vzplanutí a klinické manifestaci onemocnění. Tyto spouštěcí faktory je možné rozdělit podle různých hledisek. Mezi exogenní faktory se řadí zejména vlivy fyzikální, jako jsou UV (ultrafialové) a ionizující záření, dále různé chirurgické zákroky, tetováž, popáleniny, vakcinace nebo poštípání hmyzem. Z chemických vlivů je možné jako příklad uvést některé lokální přípravky určené pro terapii psoriázy (anthralin, tazaroten), které mohou u senzitivních jedinců vyvolat značnou iritaci kůže (89). Mezi nejznámější endogenní provokační faktory patří streptokoková angína, nově také infekce HIV/AIDS. Přibližně 5% pacientů s HIV/AIDS trpí psoriázou (89, 90). Mezi potenciální spouštěcí faktory se řadí také některé léky. Jedná se zejména o beta-blokátory, ACE inhibitory, lithium nebo nesteroidní

antiflogistika. Exacerbace psoriázy však může nastat i při užití různých typů biologických preparátů, například interferonů či interleukinů. Paradoxně se může relaps onemocnění objevit i po aplikaci inhibitorů TNF alfa (tumor necrosis factor), jinak určených právě pro terapii psoriázy (32, 205). Kromě výše jmenovaných příčin se mezi časté spouštěcí momenty řadí psychický stres.

1.2.3. Imunitní faktory

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

Podle dnešních znalostí je významná role při vzniku psoriázy přisuzována T lymfocytům (179, 180). Současná koncepce předpokládá vícestupňový proces, kdy v první fázi dochází k identifikaci zatím blíže nespecifikovaného antigenu dendritickými Langerhansovými buňkami (LB) v epidermis a jejich následnou migrací do spádových lymfatických uzlin. K procesu aktivace kožních dendritických buněk může docházet prostřednictvím abnormální kožní mikrobioty, která vede k uvolnění antimikrobiálních peptidů jako je katelicidin LL-37 a ten v roli „alarminu“ aktivuje kožní dendritické buňky (105). V další fázi nastává klíčový proces aktivace T lymfocytů. Zpracovaný antigen vázaný na molekuly MHC je prezentován receptorům „naive“ CD45 RA+ T lymfocytů. Kromě těchto aktivačních signálů probíhají mimo tyto receptory signály souběžné neboli kostimulační. Jedná se např. o vazbu glykoproteinu CD28 na povrchu lymfocytů na molekuly CD80 a CD86 na povrchu dendritických buněk, o interakci mezi LFA 1 (leukocyte function antigen -

1) a adhezivními molekulami ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), mezi LFA-3 a CD2 a celou řadu dalších. Těmito vazbami je regulována transkripce různých cytokinů, účastnících se aktivace T lymfocytů. Jde například o IL-2 (interleukin 2), IFN gama (interferon gama) nebo TNF alfa (tumor necrosis factor alfa). Výše uvedené aktivační signály vedou ke klonální proliferaci T lymfocytů a jejich diferenciaci do buněčných subtypů. Patří mezi ně paměťové CD45 RO+ T lymfocyty, cytotoxické CD8+ T lymfocyty, NK buňky (natural killer) a regulační lymfocyty (T reg), jejichž regulační schopnost je ale výrazně snížena (17, 105, 107, 109). Mezi stěžejní skupiny T lymfocytů z pohledu imunopatogeneze patří subpopulace pomahačských T lymfocytů Th 1 a v nedávné době objevená subpopulace Th 17 (19, 21). Aktivované T lymfocyty vstupují do krevního řečiště a díky nově exprimovaným proteinům na buněčném povrchu je zajištěna jejich migrace z krevních cév do specifického místa v kůži. Jedním z těchto proteinů je CLA (cutaneous lymphocyte antigen), který je též označován jako „homingová molekula“. Na druhé straně bylo prokázáno, že T lymfocyty nepronikají do kůže jen z krevního oběhu, ale že některé v kůži pacientů trpících psoriázou přetrvávají a jsou schopny proliferace a diferenciaci (tzv. rezidentní lymfocyty), čímž je vysvětlována lokální pohotovost k zánětu. Ve finální fázi tohoto procesu pak subpopulace T lymfocytů po styku s antigenem v koriu nebo epidermis a v interakci s dendritickými buňkami, makrofágy, neutrofilů a mastocytů indukují zánět prostřednictvím tvorby řady prozánětlivých iniciačních a efektorových cytokinů. Mezi klíčové iniciační cytokiny patří IL-23. Je produkován dendritickými buňkami a keratinocyty a jeví se jako významný regulátor ostatních cytokinů i buněčných populací (108, 123). Společně s IL-6 směřuje T lymfocyty k diferenciaci v Th 17, které produkují další dva významné interleukiny, IL-17 a IL-22. Tyto dva cytokiny jsou ve zvýšených koncentracích detekovatelné v psoriatických lézích a přímo ovlivňují hyperplazii epidermis (19, 107). Zejména IL-17 představuje jeden z novějších cílových cytokinů, jehož inhibice vede k velmi dobrým

terapeutickým výsledkům (88, 122, 136). IL-12 je další z řady iniciačních cytokinů, který sehrává důležitou úlohu v patogenetickém řetězci. Směřuje diferenciaci T lymfocytů k subtypu Th 1 a k imunitní reakci I. typu (108, 123). Mezi cytokiny produkované Th 1 lymfocyty patří IL-2 a především TNF alfa a IFN gama. TNF alfa je stěžejní efektorový cytokin, který je produkován i dendritickými buňkami a keratinocyty a v celé kaskádě tvorby psoriatického zánětu zastává jednu z klíčových rolí. Společně s IFN gama indukuje expresi adhezních molekul ICAM-1 na keratinocytech a zprostředkovává tak interakci mezi T lymfocyty a keratinocyty. TNF alfa dále indukuje expresi vaskulárního růstového faktoru VEGF (vascular endothelial growth factor) a potencuje expresi IL-8, významného chemokinu zajišťujícího migraci neutrofilů do epidermis. TNF alfa rovněž potencuje expresi IL-17 a aktivuje nukleární faktor kappa B (NF- κ B), který je aktivátorem řady prozánětlivých genů (194).

Kromě výše popsané hypotézy předpokládající souhru faktorů přirozené, nespecifické imunity a imunity specifické se při vzniku psoriatického zánětu stále důležitější role přisuzuje i samotné imunitě nespecifické (19, 109, 175, 184). Buněčnou složku přirozené imunity tvoří keratinocyty, fagocyty (neutrofilní leukocyty, makrofágy), NK buňky a dendritické buňky (DC – dendritic cells). Humorální složka vrozené imunity je tvořena shora uvedenými cytokiny a chemokiny, systémem komplementu, antimikrobiálními peptidy (kathelicidiny, defenziny), toll-like receptory (TLRs) a proteiny tepelného šoku (HSP – heat shock protein) (25, 105).

Dendritické buňky se významně podílejí na vzniku i udržování zánětu. Během procesu aktivace se diferencují na několik subpopulací (2, 101). Jedná se o Langerhansovy buňky epidermis (iDC – immature dendritic cells, nezralé dendritické buňky), nezralé dermální DC, zánětlivé epidermální dendritické buňky (IDEC – inflammatory epidermal dendritic cells) přítomné v aktivních projevech psoriázy a především plazmocytoidní DC. Posledně

jmenovaná subpopulace DC je schopna prostřednictvím tvorby IFN alfa indukovat lokální zánět nezávisle na faktorech specifické imunity, jejímiž nositeli jsou T-lymfocyty (17, 101, 109, 123, 175).

Za jeden z hlavních spouštěcích faktorů psoriázy jsou považovány mikrobiální infekce. Na molekulární úrovni se aktivace zánětlivé kaskády odehrává pravděpodobně dvojím způsobem. První předpokládá aktivaci TLR (toll-like receptor) přítomných na DC a keratinocytech buď samotnými mikroby nebo HSP (heat shock protein) produkovaným keratinocyty, prostřednictvím NF- κ B (nukleární faktor kappa B) je pak spuštěna tvorba řady prozánětlivých cytokinů, aktivujících T – lymfocyty (123, 124). Další možný mechanismus spuštění zánětlivé kaskády se může odehrávat cestou superantigenů, zvláštní skupiny mikrobiálních stafylokokových a streptokokových antigenů (53). Patří mezi ně streptokokový superantigen, streptokokový mitogenní faktor a pyrogenní exotoxin a stafylokokové enterotoxiny. Mechanismus vazby superantigenů na TCR (T-cell receptor) je jiný než u běžných antigenů. Aktivační potenciál superantigenů je výrazně vyšší. Další fáze migrace T lymfocytů do kůže a produkce prozánětlivých cytokinů je již obdobná. Na rozdíl od běžných antigenů jsou superantigeny schopny aktivovat současně B lymfocyty a protilátkovou odpověď, která má charakter autoimunitní reakce, protože antigenní struktura některých proteinů streptokoků a keratinocytů je velmi blízká (17, 53).

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

V etiopatogenetickém řetězci psoriázy se mohou uplatňovat i faktory neuroimunologické. Na stimulaci angiogeneze a angiogenních faktorů se podílí i neuropeptidy (substance P, vazomotorní intestinální peptid – VIP), jejichž hladiny jsou

zvýšené jak v kůži postižené psoriázou, tak v synovialis kloubu u psoriatické artritidy (PsA) (47, 179). Uvolňování neuropeptidů z nervových zakončení v kůži je stimulováno mechanickými a psychickými podněty. Ty jsou podstatou dobře známého Köbnerova izomorfního fenoménu, kdy dochází k manifestaci psoriázy v místech zmíněných podnětů (89). Důkazem o významné roli neurogenních vlivů v patogenetickém řetězci psoriázy a PsA je skutečnost, že při poškození motorického neuronu vedoucí k paréze postižené končetiny nedochází ke vzniku psoriázy resp. PsA (47, 179).

1.3. Formální patogeneze

Změny keratinocytů, endotelií a infiltrace zánětlivými buňkami jsou považovány za základní patogenetické rysy onemocnění. Zvýšená mitotická aktivita keratinocytů v bazální vrstvě epidermis je pro psoriázu příznačná. Dělení buněk se opakuje každých 36 hodin a doba vycestování keratinocytu z bazální do rohové vrstvy se zkracuje z 28-30 dní na 3-4 dny. Výsledkem uvedeného procesu je hyperplazie epidermis projevující se akantózou, hyperkeratózou a parakeratózou. Aktivace endotelií, angioproliferace a konečně progredující infiltrace zánětlivými elementy, především T lymfocyty, neutrofilními leukocyty a antigen – prezentujícími buňkami, jsou dalšími významnými patogenetickými rysy choroby. Zatímco CD8 + T lymfocyty jsou lokalizovány převážně epidermálně, CD4+ T lymfocyty se soustřeďují v horních partiích dermis. Většinu CD4+ T lymfocytů představují CD4/CD45 RO+ paměťové efektorové T lymfocyty, které vycestovávají do epidermis po stimulaci neznámým antigenem (71, 107, 109, 179).

1.4. Klinický obraz

Zatímco vzhled izolovaného psoriatického ložiska je až na některé výjimky celkem uniformní, celkový rozsah projevů, jejich konfigurace a lokalizace jsou velmi variabilní a

mohou někdy způsobovat z pohledu diferenciální diagnostiky obtíže (71, 73). Základním projevem onemocnění je lehce elevovaná, ohraničená papula červené barvy pokrytá poměrně snadno odlučitelnou stříbřitou šupinou. Je známo několik klinických fenoménů, které mohou pomoci v diagnostice onemocnění, i když nejsou specifické výlučně pro psoriázu. Jde o příznak „škrábání voskové svíčky (candle sign)“, pro který je typické snadné seškrábnutí šupin z povrchu eflorescence, připomínajících vosk ze svíčky. Dalším fenoménem je „znamení poslední kůžičky“, kdy se po odstranění poslední šupiny odhalí navlhlý, hladký a lesklý povrch. Odstraněním této vrstvy kůže dalším lehkým zatlačením nehtem se objeví bodovité kapilární krvácení (obr. 4, 5), označované jako „Auspitzův fenomén“ (8). Pozitivita tohoto fenoménu koreluje s histologickým nálezem papilomatózy koria s dilatovanými kapilárami a suprapapilárního ztenčení epidermis. Minimální trauma pak stačí ke stržení epidermis a narušení stěny kapilár v papilách koria. S ohledem na riziko přenosu infekčních chorob se v dnešní době vyšetření neprovádí nehtem, ale ostrým předmětem. Posledním důležitým a velmi zajímavým klinickým znamením je „Köbnerův izomorfní fenomén“ (102). Tento fenomén popsany Köbnerem v roce 1876 je charakterizován výsevem typických ložisek psoriázy za několik dní (1-4 týdny) po předchozím traumatu či podráždění normální kůže (obr. 1, 2, 3). Tento fenomén je někdy pozorován i u jiných zánětlivých dermatóz, např. u lichen planus. V případě psoriázy bývá fenomén pozitivní nejčastěji u eruptivních a exsudativních, nestabilních forem psoriázy.

Nejčastější klinickou variantou onemocnění je **chronická ložisková psoriáza**. Tato forma se objevuje asi u 80% pacientů (73). Zahrnuje různé morfologické varianty charakterizované rozdílnou konfigurací a lokalizací kožních projevů. Základní morfologickou variantou je **psoriasis vulgaris loco typico**. Predilekční lokalizací projevů jsou u této formy především extenzorové partie končetin, sakrální krajina, kštice a nehty. Ložiska na kůži vytváří různá seskupení – numulární (penízkovité), anulární (prstencovité), serpiginózní

(vlnkovité) nebo geografické (mapovité). Rozsah onemocnění je variabilní od forem mírných s několika izolovanými projevy až po formy rozsáhlé, generalizované (obr. 6-13).

Postižení kštice (*psoriasis capilliti*) je velmi časté a bývá přítomné u více než 80% pacientů s různými formami psoriázy (188). Projevy jsou typicky lokalizovány v oblasti vlasové hranice, ale u těžkých forem mohou zasahovat celou kštici ve formě zarudlých, infiltrovaných ložisek pokrytých silným nánosem šupin (obr. 24, 25). V těchto případech se může objevit výpadek vlasů, který je reverzibilní, pouze vzácně v nejtěžších případech může mít i charakter jizvící alopecie. U pacientů s izolovaným postižením kštice je někdy velmi problematické až nemožné odlišit seborrhoickou dermatitidu, kdy ani histopatologické vyšetření nemusí přinést jednoznačné odlišení obou jednotek. Tyto stavy, kdy se překrývají příznaky obou onemocnění, jsou některými autory označovány jako „seborrhiasis“ (179, 188).

Postižení nehtů (*psoriasis unguium*) je přítomno u více než poloviny pacientů s psoriázou (94). Může být jediným příznakem choroby, častěji však provází závažnější kožní postižení. Změny na nehtech často předcházejí kloubnímu postižení, a proto jsou považovány za časný signál psoriatické artritidy (95, 168). Nehtová psoriáza se vyskytuje ve třech formách. Tzv. „dolíčkování“ nehtů je projevem postižení matrix v podobě bodovitých jamek na nehtových ploténkách (obr. 26). „Olejové skvrny“ jsou žluto-hnědavé skvrny, které prosvítají pod nehtem při postižení nehtového lůžka. Onychodystrofie vzniká při rozsáhlejším postižení matrix a případně nehtových valů (obr. 27, 28). Celý nehet je žlutavě zbarvený, drolí se a stav může vyústit až v onycholýzu. Odlišení onychomykózy je někdy problematické, navíc kombinace psoriázy nehtů a onychomykózy je zejména v oblasti nehtů nohou poměrně častá.

Mezi zvláštní formy chronické ložiskové psoriázy patří psoriáza palmoplantární – *psoriasis palmoplantaris*. V klinickém obraze nacházíme v oblasti dlaní a chodidel ohraničená erytematoskvamózní ložiska, někdy i s bolestivými ragádami (obr. 22, 23).

Postižení dlaní a chodidel se často vyskytuje současně s dalšími projevy chronické ložiskové psoriázy jinde na těle, ale může být i jediným příznakem onemocnění (73). V těchto případech je nutné odlišit jiné choroby vyskytující se v palmoplantární lokalizaci, zejména ekzém a tineu. Palmoplantární psoriáza se řadí k formám značně rezistentním k terapii a způsobuje pacientům potíže z hlediska pracovního zařazení i z hlediska společenského (92).

Další variantou chronické ložiskové psoriázy je forma inverzní – *psoriasis inversa*. Nemoc se objevuje pro psoriázu v netypických, intertriginózních lokalizacích a je obvykle provázena poměrně intenzivním svěděním (obr. 14-17). Inverzní projevy mohou být asociovány s typickými příznaky psoriázy, ale asi v 5% případů mohou být jediným symptomem onemocnění (73, 90). V takovém případě může být psoriáza mylně léčena jako mykotická nebo mikrobiální infekce.

Psoriasis vulgaris cum pustulatione je zpravidla projevem vzplanutí ložiskové psoriázy, kdy se v místě oživených ložisek tvoří drobné pustuly. Tento stav může nastat při použití dráždivé lokální terapie, při předávkování fototerapie nebo po vysazení systémové léčby v minulosti nejčastěji kortikosteroidů (17).

Erythrodermická psoriáza – *psoriasis erythrodermica* – postihuje přibližně 2-3% nemocných (73). Řadí se mezi nejzávažnější varianty nemoci. Vzniká obvykle progresí a generalizací jiných forem ložiskové psoriázy, i když vzácně může být i prvním projevem onemocnění. Intenzivní souvislý erytém s infiltrací a masivní deskvamací je přítomen na více než 90% kožního povrchu (obr. 18-21). Stav je často provázen lymfadenopatií, subfebriliemi, leukocytózou a zvýšenou sedimentací. Dlouhotrvající erythrodermie může být komplikována bakteriální superinfekcí, hypalbuminemií a minerálovou dysbalancí (171).

Akutně exantematickou variantou psoriázy se specifickou klinickou morfológií je *psoriasis guttata*. Projevuje se obvykle náhlým výsevem zánětlivých šupících se papulí, tzv. „kapkovitých ložisek“, diseminovaně po celém těle (obr. 29, 30). Často je prvním projevem

onemocnění u dětí a mladých dospělých (89). V etiopatogenezi se nejčastěji uplatňují bakteriální superantigeny, zejména streptokokové (53, 105, 123). Psoriasis guttata se vyznačuje dobrou hojivou tendencí, k úplné regresi dochází v průběhu několika týdnů až měsíců. Pozdější přechod do obrazu psoriasis vulgaris loco typico je poměrně častý.

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

Slizniční postižení je u psoriázy vzácné. Může se manifestovat pod obrazem cheilitidy (90). U těžkých pustulózních forem jsou popisovány pustulózní projevy i v oblasti sliznice dutiny ústní. Ložiska na genitálu jsou častější u dětí (obr. 37-39). Bývají přítomna na glans penis, prepuciu nebo skrotu, u žen v oblasti labií. Raritně mohou být změny na genitálu jediným příznakem onemocnění (73, 90).

Pustulózní formy psoriázy se řadí mezi vzácnější varianty onemocnění a představují přibližně 3% případů. Jedná se většinou o závažné stavy, zvláště v případech generalizovaných forem. Pro klinický obraz je typická tvorba živě červených, silně zánětlivých ložisek s různě intenzivními výsevy sterilních pustul. Rozlišují se formy lokalizované a generalizované (73).

Psoriasis pustulosa generalisata (von Zumbusch) je velmi závažným onemocněním. Někteří odborníci mají snahu vyčlenit generalizovanou pustulózní psoriázu jako samostatné onemocnění s ohledem na slabší vazbu na HLA antigeny typické pro psoriázu. Častá asociace s nepustulózními formami psoriázy a velmi podobná patofyziologie však opravňují její standardní zařazení mezi zvláštní formy psoriázy (90, 170). Klinický obraz je zpravidla dosti bouřlivý. Febrilie a celková zchvácenost v úvodu jsou následovány výsevy živě červených postupně splývajícími makul. Na zánětlivé spodině dochází k různě intenzivní tvorbě pustul (obr. 34). Projevy se postupně šíří po celém těle a někdy i na sliznici dutiny ústní (203). Nové pustulózní výsevy jsou provázeny subfebriliemi. Při dlouhodoběji přetrvávajícím neléčeném

či terapeuticky nezvládnutém stavu se může rozvinout elektrolytová a proteinová dysbalance. Pacienti mají zvýšený sklon k rozvoji bakteriálních infekcí. Laboratorně je signifikantní elevace zánětlivých markerů (sedimentace, CRP, leukocytóza), hypokalcémie a hypoalbuminémie. V diferenciální diagnóze je nutné odlišit psoriasis vulgaris cum pustulatione od akutní generalizované exantematické pustulózy (AGEP), jejíž etiologie je poléková a na rozdíl od psoriázy von Zumbusch poměrně rychle regreduje bez recidiv (90).

Impetigo herpetiformis je klinická jednotka, která je považována za velmi vzácný subtyp generalizované pustulózní psoriázy, objevující se obvykle v druhé polovině těhotenství (73, 90). Klinické, histologické ani laboratorní příznaky se od základní varianty neliší. Celkově závažný stav postižených pacientek někdy může být důvodem k předčasnému ukončení gravidity. Na rozdíl od jiných forem psoriázy se v terapii stále uplatňují systémově podávané kortikosteroidy, a to z důvodu toxicity ostatních preparátů. Lékem druhé volby je cyklosporin (90, 121).

Psoriasis pustulosa palmoplantaris (Barber) je kontroverzní jednotkou, jejíž vztah k psoriáze je dnes zpochybňován, a to i přesto, že asi ve 20 % případů je asociována s klasickými příznaky psoriasis vulgaris. V novějších textech je palmoplantární pustulózní psoriáza vyčleňována jako samostatné onemocnění (90, 170). Důvodem je odlišný genetický profil s absencí vazby na lokusy HLA typické pro psoriázu a zároveň i rozdílná odezva na terapii, signalizující pravděpodobně odlišné etiopatogenetické pochody vedoucí ke klinické manifestaci choroby (6, 170). Příkladem je špatná terapeutická odezva palmoplantární pustulózy na léčbu inhibitory TNF alfa nebo vznik paradoxních kožních reakcí popisovaných u některých pacientů s autoimunitním onemocněním (revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriáza a psoriatická artritida, Crohnova choroba, ulcerózní kolitida) v průběhu terapie těmito preparáty. Tyto paradoxní reakce mají velmi často charakter palmoplantární pustulózy, i když popisovány jsou i kožní projevy charakteru chronické ložiskové psoriázy

nebo psoriaziformních exantémů. Podstata této vzácné komplikace není zatím přesně objasněna. Pravděpodobná je hypotéza, že náhlá a intenzivní blokáda TNF alfa vede k zesílení aktivity INF alfa s následnou indukcí psoriázy (32, 189, 191, 205).

Klinický obraz Barberovy pustulózy je charakterizován chronickým průběhem s atakami výsevů pustul na nezápětivé spodině vždy pouze v oblasti dlaní a chodidel (11). Opakované výsevy pustul časem vedou ke vzniku chronického erytému s deskvamací a ragádami (obr. 31, 32). Kožní projevy jsou velmi podobné jako u Reiterovy choroby. Někdy je popisována asociace s kloubními příznaky, které se projevují artritidou sternoklavikulárního nebo manubriosternálního skloubení. Jedná se o zvláštní formu psoriatické artritidy – pustulózní arthroosteitidu (Sonozaki) (173).

Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau) je považována za variantu pustulózní psoriázy omezenou na oblast distálních falangů, často sdruženou s destrukcí přilehlých kostních struktur (79). Onemocnění se projevuje zpravidla postižením pouze jednoho článku (obr. 33), v kontrastu s mnohočetným postižením u generalizované pustulózní psoriázy, do které však může akropustulóza transformovat (170).

Psoriatická artritida (PsA) je chronické zánětlivé kloubní onemocnění řadící se do skupiny spondylartritid spolu s ankylozující spondylitidou (morbus Bechtěrev), enteropatickou a reaktivní artritidou (81, 137, 208). Základním definujícím znakem onemocnění je současná přítomnost artritidy a psoriázy, přičemž artritida je někdy jediným orgánovým či interním symptomem psoriázy (159). První zmínky o PsA jsou zaznamenány v publikacích Aliberta a Bazina z 19. století, ale podrobnější charakteristika onemocnění byla podána až v 50. letech minulého století Wrightem. Jako samostatná nosologická jednotka byla PsA vyčleněna Americkou revmatologickou asociací v roce 1964 (179). O tom, že psoriáza a psoriatická artritida představují manifestaci téhož onemocnění v různém cílovém orgánu, svědčí shoda řady etiopatogenetických rysů. Podobné genetické pozadí psoriázy a PsA

prokazují studie HLA antigenů (41, 157, 160). Tyto studie dokumentují těsnou vazbu na některé identické lokusy HLA (HLA Cw6, B13, B17). Asociace s HLA B27 je zvláště charakteristická pro axiální formu PsA a vyskytuje se přibližně u 20% nemocných (64). Mimo oblast HLA byla u PsA popsána častější asociace např. s genem PSORS 2.

I v oblasti imunopatogeneze najdeme u psoriázy a PsA řadu identických rysů (120). U psoriázy i u PsA hrají jednu z klíčových rolí T lymfocyty. Cytokiny exprimované aktivovanými T lymfocyty, zejména CD 8+ lymfocyty, indukují v kůži proliferaci keratinocytů a v kloubech aktivaci synoviálních fibroblastů (5, 34, 49, 120). Aktivované fibroblasty produkují řadu dalších prozánětlivých cytokinů. Mezi nejvýznamnější patří především TNF alfa (127). V synoviální tekutině byly detekovány i matrixové metaloproteinázy (MMP) nebo IL-10. Tyto cytokiny vedou k další proliferaci buněk synoviální membrány a výsledkem je jizvící se granulační tkáň – tzv. pannus (5, 146). Endoteliální buňky a aktivované makrofágy pak produkují další cytokiny, zejména IL-15 a IL-18, které následně stimulují angiogenezi, aktivaci T lymfocytů a neutrofilních leukocytů (48, 152). Neuroimunologické faktory jsou u PsA podstatou tzv. „hluboké varianty“ Kőbnerova fenoménu (47, 154, 179). Role humorální imunity není v patogenezi PsA zřejmě podstatná, existují však zřetelné signály svědčící i pro její aktivaci. U pacientů s PsA lze detekovat zvýšené sérové hladiny IgA a IgG, u některých i autoprotilátky proti nukleárnímu antigenu (ANA), proti epidermálnímu keratinu nebo HSP (29, 202).

Finální fází v patogenetickém řetězci PsA je abnormální remodelace kosti. Ta má buď charakter destrukce kosti, nebo novotvorby kosti. Rentgenologicky je při destrukci kosti patrná přítomnost erozí, osteolýza nebo deformity typu „pencil in cup“. Novotvorba kosti u PsA se na rentgenovém snímku projevuje ve formě syndesmofytů či parasyndesmofytů na axiálním skeletu, periostóza v různých lokalizacích nebo méně častých paraspinálních osifikací (130, 163). Na kostní destrukci se podílí přímý účinek MMP a aktivované osteoklasty.

Osteoklasty vznikají z monocytů (CD14+) kostní dřeně pod vlivem TNF alfa (120, 194). Monocyty migrující do kloubů jsou prekurzory cirkulujících osteoklastů vybavených receptorem RANK (receptor activator of nuclear factor k beta). Interakce se systémem RANK navozuje diferenciaci cirkulujících prekurzorových osteoklastů v osteoklasty a následnou resorpci kosti (120, 165, 183). Jednou z příčin novotvorby kosti u PsA je pravděpodobně působení některých růstových faktorů (VEGF, TGF beta) a některé součásti rodiny kostního morfogenního proteinu (BMP – bone morphogenic protein) (5, 48).

Klinický obraz PsA je variabilní. U většiny pacientů jsou přítomny typické kožní projevy psoriázy, jejichž závažnost nekoreluje se závažností kloubního postižení (64, 89, 119). Asi u 20% nemocných se kožní změny neobjevují (211). Na základě klinických, laboratorních a rentgenologických parametrů bylo vyčleněno v roce 1973 Wrightem a Mollem pět základních subtypů PsA (137). *Asymetrická psoriatická oligoartritida* je nejčastější variantou PsA a představuje přibližně 70% případů, i když někteří autoři uvádí frekvenci výskytu výrazně nižší (52, 64, 81). Typické je postižení jednoho (monoartritida), častěji ale několika distálních interfalangeálních a proximálních interfalangeálních kloubů dolních a horních končetin a dále metakarpofalangeálních a metatarzofalangeálních kloubů. Synovitida a otok kloubů je prvním symptomem, později vzniká daktylitida (119, 167). Rentgenologickým korelátem postižení terminální falangy je příznak „pencil in a cup“. Postižení velkých kloubů, zejména kolenních a talokrurálních, je u této varianty možné, stejně jako vznik axiálního postižení v podobě sakroileitidy u HLA B27 pozitivních nemocných (129, 156). *Distální interfalangeální psoriatická artritida* postihuje zejména ženy a lze ji označit jako maximální variantu mnohem častější asymetrické formy. Přibližně 5-10% pacientů spadá do této kategorie (64, 81, 137). Pro klinický obraz je charakteristický bolestivý otok většiny prstů rukou a nohou. *Symetrická polyartikulární psoriatická artritida (RA like)* tvoří asi 15% případů PsA s dominujícím zastoupením žen. Nověji se objevují údaje o

mnohem vyšší incidenci a většina odborníků považuje tuto variantu za nejčastější formu PsA (64, 81, 119, 179). Rozdíly v poměrném zastoupení jednotlivých subtypů PsA uváděné různými autory jsou nejspíše důsledkem častého přechodu oligoartikulární formy do polyartikulární. Symetrická polyartikulární PsA se ze všech subtypů PsA nejvíce podobá revmatoidní artritidě. Postihuje zejména drobné klouby rukou i nohou. Poměrně často se objevuje i v oblasti loktů, kolen, zápěstí a hlez. Revmatoidní faktor je negativní a revmatoidní uzly nebývají přítomny. **Mutilující PsA** se objevuje v necelých 5% případů. Vyčlenění mutilující PsA jako samostatné varianty PsA je diskutabilní a většinou autorů je zpochybňováno (64, 179). Nejčastěji se lze setkat s názorem, že mutilující PsA je vyústěním polyartikulárního postižení s těžkým erozivním průběhem. Charakteristickým klinickým rysem jsou deformity a uvolnění končetinových kloubů, označované jako tzv. teleskopické prsty (*digiti telescopici*) (obr. 35, 36). **Axiální forma – psoriatická spondylartritida** je vzácnější forma PsA vyskytující se asi v 5% případů. Pravděpodobně je však výskyt této varianty mnohem vyšší, podle některých pramenů se může jednat až o 70% všech případů (64, 81, 119, 179). Postihuje většinou muže a projevuje se postižením sakroiliakálních kloubů (sakroileitidou) nebo postižením obratlových těl ve formě spondylitidy. Klinický obraz velmi připomíná ankylozující spondylitidu, ale symptomy jsou mnohem mírnější, často neurčité (129, 156). Bolesti zad i omezení hybnosti jsou mnohem nižší. U řady pacientů klinické potíže zcela chybí a diagnóza je postavena na základě rentgenového obrazu. Právě tato skutečnost způsobuje značné diskrepance v uváděné frekvenci výskytu. U malého procenta HLA B27 pozitivních pacientů (3-5%) je klinický a rentgenový obraz v podstatě neodlišitelný od ankylozující spondylitidy (179).

Uvedenou klasifikaci ale i řadu alternativních klasifikací PsA je třeba považovat spíše za orientační z důvodů nejednoznačně definovaných zařazovacích kritérií. Tato klasifikační

schémata totiž nezohledňují přirozený vývoj choroby, např. častý přechod formy oligoartikulární do polyartikulární, ani vliv terapeutických zásahů.

Kromě popsaných standardních subtypů existují některé další méně obvyklé varianty PsA, u nichž se často kombinují symptomy několika jednotek. Příkladem je SAPHO syndrom (synovitida, acne conglobata, palmoplantární pustulóza, hyperostóza, osteitida), u které jsou pacienti postiženi artritidou sternoklavikulárního skloubení a těžkou formou akné nebo palmoplantární pustulózou. Další neobvyklou variantou PsA je pustulózní arthroosteitida, charakterizovaná projevy palmoplantární pustulózní psoriázy a artritidou v oblasti sternálního skloubení (173). V průběhu PsA se objevují i extraartikulární příznaky. Mezi nejčastější patří únava a depresivní ladění. Časté jsou tendosynovitidy provázené otoky zejména v oblasti dolních končetin. Až 30% pacientů je postiženo očními záněty. Nejčastější je konjunktivitida, asi v 7% případů se jedná o iritidu, a to zejména u pacientů s axiální formou PsA (64, 90, 156). V pozdějším průběhu onemocnění se může vyvinout aortální insuficience, popisovaná asi u 4% nemocných (179).

Diagnostika PsA náleží do rukou revmatologa. Při stanovení diagnózy PsA se vychází z různých diagnostických a klasifikačních kritérií, která obecně shrnují základní klinické, rentgenové a serologické znaky onemocnění (1, 119, 130, 159). Významnost jednotlivých symptomů je v některých schématech ohodnocena bodovou škálou a při dosažení určité minimální bodové hranice je diagnóza PsA považována za stanovenou. Mezi základní, velmi často užívaná, kritéria dle Molla a Wrighta, patří přítomnost periferní artritidy nebo sakroileitidy či spondylitidy, psoriáza a negativita revmatoidního faktoru (RF) (137, 208). Pozitivita RF v nízkých titrech není striktním vylučujícím kritériem PsA, podmínkou je ale absence revmatických uzlů a naopak přítomnost některých klinických a rentgenologických rysů PsA (52, 64, 119, 179). K upřesnění diagnózy PsA se někdy využívají další zobrazovací metody, jako je počítačová tomografie, scintigrafie nebo magnetická rezonance (97, 130, 163,

181). V diferenciální diagnostice je nutné odlišit především revmatoidní artritidu, což u případů s absencí kožních změn nemusí být snadné. Dále je nutné vyloučit ostatní séronegativní artritidy (morbus Reiter, postinfekční artritidy, artritidu u Crohnovy nemoci) a u axiální formy PsA ankylozující spondylitidu.

Terapii PsA vede obvykle revmatolog, zvláště v případech s dominujícím kloubním postižením a absencí nebo minimem kožních změn. V případech těžších forem psoriázy se současným mírnějším průběhem PsA je péče o pacienty mezioborová za spolupráce dermatologa a revmatologa. Strategie systémové terapie psoriázy a terapie PsA je totiž v mnohých aspektech podobná (31, 69, 119, 120, 159).

1.5. Histopatologický obraz

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

Ne zcela specifický histologický nálezn lze pozorovat u iniciálních psoriatických lézí, například u akutního výsevu psoriázy. V mikroskopickém obraze je perivaskulární lymfocytární infiltrát a mírná dilatace kapilár v horním koriu, příležitostně i extravazáty erytrocytů. U pokročilejších projevů je přítomna i mírná hyperplazie epidermis s okrsky parakeratózy. Plně vyvinuté projevy jsou histologicky vcelku charakteristické – akantóza epidermis s pravidelně protaženými epidermálními čepy, korelativní papilomatóza koria se suprapapilárním ztenčením epidermis, ztenčení až vymizení stratum granulosum, hyperkeratóza a parakeratóza (17, 90). Za znak specifický pro psoriázu je považována

přítomnost Munroových mikroabscesů tvořených shluky polymorfonukleárů (141). U pustulózních forem psoriázy nacházíme typické Kogojovy spongiformní pustuly, které jsou tvořeny okrsky spongiotické epidermis vyplněné infiltrátem z neutrofilních leukocytů (103). Výtežnost histologického vyšetření tedy do značné míry závisí na fázi onemocnění, místě a správném odběru biopsie. Odlišení některých jiných zánětlivých dermatóz může být značně problematické, a to zvláště v případech, kdy je vyjádřena pouze část popsaných znaků. Značně podobný, často až neodlišitelný mikroskopický obraz bývá přítomen zejména u chronického hyperkeratotického ekzému, seborrhoické dermatitidy nebo pityriasis rubra pilaris (17, 90).

1.6. Diagnostika, diferenciální diagnostika

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

kloubů event. další zobrazovací vyšetření (scintigrafie, počítačová tomografie, magnetická rezonance).

Širší diferenciální diagnostika zahrnuje poměrně obsáhlé spektrum dermatóz (71, 73). U gutátní psoriázy je nutné odlišit především pityriasis rosea, PLEVA (pityriasis lichenoides et varioliformis acuta), případně sekundární stadium syfilis nebo pityriasis rubra pilaris v počáteční fázi. Inverzní psoriázu je třeba odlišit od intertriga, kandidózy, morbus Hailey-Hailey. Chronická ložisková psoriáza v oblasti trupu může někdy připomínat numulární ekzém, mycosis fungoides, parapsoriázu malých plátů nebo tineu. Odlišení palmoplantární psoriázy od hyperkeratotického ekzému může být velmi obtížné, nutné je vyloučit také tineu. Diferenciální diagnostika psoriázy nehtů zahrnuje hlavně onychomykózu, psoriáza kštice zase seborrhoickou dermatitidu. U erythrodermické psoriázy je nutné vyloučit mycosis fungoides, Sézaryho syndrom, polékové reakce, ekzémy, pemfigus seborrhoicus nebo pemfigus foliaceus.

1.7. Systémová terapie

Přestože základem terapie psoriázy zůstávají i v dnešní době zevní léčebné postupy, stále častěji se dostává do popředí dříve poněkud opomíjená systémová terapie, ke které se přistupuje při současné mnohem dokonalejší znalosti etiopatogeneze onemocnění zejména u těžkých forem psoriázy a nedostatečném efektu zevní terapie. Rozhodnutí o zahájení systémové léčby ovlivňuje řada ukazatelů. Jedním ze stěžejních faktorů je závažnost psoriázy. Protože stanovit závažnost psoriázy je značně problematické a obtížně měřitelné, pro nejčastější variantu nemoci – chronickou ložiskovou psoriázu – byl vyvinut systém klasifikačních indexů zohledňujících jak objektivní klinický nálezn, tak i subjektivní vnímání choroby nemocným. Mezi nejvýznamnější indexy patří PASI skóre (Psoriasis Area Severity Index), index BSA (Body Surface Area) a DLQI (Dermatology Life Quality Index) (45, 51).

Výpočet PASI skóre vychází z bodového hodnocení závažnosti postižení (erytém, infiltrace, deskvamace) a z bodování rozsahu postižení dané oblasti. Hranicí mezi psoriázou mírnou a středně těžkou (těžkou), která již obecně signalizuje indikaci k systémové léčbě, je PASI skóre větší nebo rovno 10. Hodnocení závažnosti choroby pomocí stanovení PASI skóre je pro rutinní praxi poměrně složité a zdlouhavé, jeho využití je vhodné spíše pro účely různých studií. Pro denní praxi je mnohem jednodušší a časově méně náročné využití indexu BSA, který je procentuálním vyjádřením celkového rozsahu postižení. Hranice 10% je mezníkem mezi formou mírnou a středně těžkou (těžkou). Tyto dva objektivní ukazatele v podobě indexů PASI a BSA však nejsou jediným kritériem určujícím indikaci k systémové terapii (50, 54). Velmi důležitým ukazatelem je rovněž subjektivní vnímání choroby pacientem a omezení pracovního a společenského uplatnění způsobeného nemocí. V konečném důsledku tak mohou i méně rozsáhlé formy psoriázy nedosahující PASI 10 (BSA 10%) s projevy lokalizovanými v choulostivých partiích pacienta hendikepovat stejným způsobem nebo i více jako formy plošně rozsáhlejší (44). Příkladem je psoriáza palmoplantární nebo psoriáza kštice a obličeje (92). Proto při volbě léčebné strategie je třeba zohlednit také index DLQI, posuzující subjektivní vnímání nemoci pacientem (13, 51). Jednoznačnou indikací k systémové terapii je psoriáza rychle progredující do erythrodermie, erythrodermická psoriáza a generalizovaná pustulózní psoriáza (50, 171). Pokud je na základě uvedených kritérií, průběhu onemocnění s nedostatečnou odpovědí na zevní terapii nebo časnými relapsy po jejím ukončení a na základě zhodnocení celkového stavu pacienta rozhodnuto o zavedení systémové terapie, existuje několik alternativ.

1.7.1. Konvenční systémová léčba

V České republice se mezi konvenční systémové léčebné postupy užívané v současné době řadí fototerapie, dále terapie methotrexátem, cyklosporinem a acitretinem. Přestože je

fototerapie řazena k systémové terapii, z hlediska aplikace jde o fyzikální léčebnou metodu. Protože se předložená práce zabývá srovnáním účinnosti a bezpečnosti vnitřně podávaných přípravků, obecná charakteristika bude zaměřena pouze na perorálně či parenterálně aplikované preparáty.

Methotrexát (MTX)

Methotrexát je analog kyseliny listové. Jedná se o antimetabolit, jehož mechanismus účinku spočívá v kompetitivní inhibici dihydrofolát reduktázy a dalších folátdependentních enzymů, které převádí kyselinu listovou v účinný faktor syntézy DNA. Inhibice syntézy nukleových kyselin v aktivovaných T lymfocytech a keratinocytech je považována za hlavní princip antiproliferativního a imunomodulačního účinku a potažmo léčebného efektu u psoriázy (172, 174). MTX se využívá v terapii četných maligních onemocnění a dále v léčbě autoimunitních chorob (30). V terapii psoriázy je užíván od roku 1958 (153). Po perorálním podání MTX dosahuje maximální plazmatické koncentrace za 1-2 hodiny, při parenterální aplikaci za 30-60 minut. Váže se asi z poloviny na bílkoviny plazmy, při perorálním podání má vysokou biologickou dostupnost 80-100%. Eliminován je cestou renální exkrece, pouze minimální množství je metabolizováno. V terapii psoriázy je obvykle podáván v režimu 1x týdně, při vyšších dávkách je možné rozdělit celkovou dávku na 3 dílčí dávky podané v 12-ti hodinových intervalech (78, 172). Zahajovací dávka je 5-10mg 1x týdně. Udržovací dávka by měla být dostatečná k udržení léčebného efektu a pohybuje se v rozmezí 5-30mg 1x týdně (tab. 2). Nástup terapeutického účinku je spíše pozvolný, začíná se projevovat po 4-5 týdnech léčby (78, 83). Maximum léčebného účinku je dosaženo po 12-16 týdnech od zahájení terapie (153, 158). Mezi zásadní kontraindikace patří především závažná onemocnění jater a ledvin (renální insuficience s clearance kreatininu pod 20 ml/min), abusus alkoholu, poruchy krvetvorby (výrazná anémie, leukopenie, trombocytopenie), aktivní vředová choroba gastroduodena, závažné akutní a chronické infekce a současné očkování živou vakcínou.

Protože je MTX teratogen, je kontraindikován v graviditě a při kojení. Ženy v produktivním věku stejně jako i muži musí v průběhu terapie a minimálně 6 měsíců po jejím ukončení používat účinnou metodu antikoncepce. Výskyt vedlejších účinků závisí na dávce a frekvenci podávání MTX. Při dávkování užívaném při léčbě psoriázy a dalších autoimunitních onemocnění jsou vedlejší účinky méně časté a méně závažné (153, 172). Mezi nejčastější vedlejší účinky patří nauzea, nechutenství, únava a ztráta vlasů. Často se objevuje elevace transamináz, myelosuprese a vředová choroba gastroduodena. Příležitostně se mohou objevit horečky, deprese nebo infekční komplikace, vzácně jaterní fibróza a cirhóza. Mezi velmi vzácné nežádoucí účinky terapie MTX se řadí postižení plic ve smyslu pneumonie a intersticiální alveolitidy. Interakce MTX s jinými léky mohou mít různý charakter. Toxicitu MTX vazbou na plazmatické bílkoviny zvyšují např. barbituráty, salicyláty, sulfonamidy, chloramfenikol, cyklofosfamid, cytostatika a některé další preparáty (153). Vylučování MTX ledvinami může být sníženo řadou léků s podobným mechanismem eliminace s následným zvýšením jeho toxicity. Tímto způsobem MTX interferuje zejména s probenecidem, cyklosporinem, nesteroidními antiflogistiky, salicyláty nebo kolchicinem. Toxicitu MTX zvyšuje rovněž současné užívání jiných hepatotoxických nebo neurotoxických léčiv, jako jsou retinoidy, leflunomid, tetracykliny, ale i alkohol. Naopak nežádoucí účinky MTX snižují kyselina listová a leukovorin, používané preventivně nebo jako antidotum při předávkování (153, 172). Před zahájením terapie MTX je třeba provést snímek plic, z laboratorních vyšetření krevní obraz, jaterní enzymy, kreatinin, albumin, sérologii hepatitid, vyšetření moči a u žen těhotenský test. Vyšetření krevního obrazu, uvedených biochemických parametrů a moči je doporučeno opakovat v prvních 2 měsících léčby 1x za 2 měsíce a následně každé 2-3 měsíce (17, 153). Názory na provádění jaterní biopsie v průběhu terapie MTX nejsou jednotné. Doporučení k provedení jaterní biopsie vzhledem k zátěži pro pacienta a riziku možných komplikací není v současné době striktní a zužuje se většinou na případy

s opakovaně zvýšenou hladinou PIIINP (procollagen type III N – terminal peptide) v séru (87). Indikaci určuje vždy hepatolog. Obecně je třeba větší opatrnosti při dávkování, které převyšuje 15mg/týden, při kontinuální léčbě delší než 3 roky a při opakovaně zvýšených hodnotách jaterních enzymů nebo PIIINP (17, 153).

Cyklosporin (cyklosporin A – CyA)

Cyklosporin je cyklický polypeptid, složený z 11 aminokyselin. Má silný, relativně selektivní imunosupresivní účinek, a proto je využíván v transplantační medicíně k prevenci a léčbě rejekce transplantátu a reakce štěpu proti hostiteli (GVHD – graft versus host disease), ale i v terapii řady autoimunitních onemocnění. V terapii těžkých forem psoriázy je užíván od roku 1993 (72). Mechanismus účinku spočívá ve vazbě cyklosporinu na cytoplazmatický imunofylin cyklofylin. Komplex cyklosporin – imunofylin inhibuje fosfatázovou aktivitu kalcium – kalmodulin – kalcineurinového komplexu, což v konečném důsledku vede k inhibici produkce důležitých cytokinů především T lymfocyty (IL 2, IL 3, IL 4, TNF alfa, IFN gama). Efekt cyklosporinu je reverzibilní a jeho účinky nejsou myelosupresivní ani mutagenní (206). Maximální koncentrace CyA v krvi po perorálním podání je dosaženo přibližně za 2 hodiny (1-6 hodin). Přibližně stejné množství se nachází v plazmě a erythrocytech (průměrně kolem 40%), malé množství je také přítomno v granulocytech a v lymfocytech. CyA je zcela metabolizován enzymatickým systémem monooxygenáz katalyzovaných cytochromem P450 3A4. Řada vzniklých metabolitů se vyznačuje výrazně nižší imunosupresivní aktivitou než primární látka (206). Preparát je eliminován žlučí, pouze malé množství cyklosporinu (0,1-6%) se vylučuje ledvinami v nezměněné podobě. Biologický poločas se pohybuje mezi 8-18 hodinami. Dávkování CyA při terapii psoriázy je variabilní. Iničiální denní dávka potřebná k navození remise se pohybuje mezi 2,5-5mg/kg (tab. 2). Po navození remise se v udržovacím léčebném režimu dávka snižuje na co nejnižší možnou, dostačující k udržení terapeutického efektu (3, 131). CyA je však vzhledem

k rychlému nástupu účinku, který se objevuje již za 1-2 týdny po zahájení terapie, využíván spíše v krátkodobém léčebném režimu k navození remise onemocnění (3, 104, 153). Pro dlouhodobou udržovací terapii psoriázy není CyA příliš vhodný s ohledem na riziko rozvoje nežádoucích účinků, například vzniku kožních malignit nebo maligních lymfomů. Celková doba kontinuálního podávání CyA by proto neměla překročit 2 roky (3, 72, 112). Mezi absolutní kontraindikace léčby cyklosporinem patří přecitlivělost na složky přípravku, poruchy renálních funkcí, nekontrolovaná hypertenze, závažné infekce, malignity v anamnéze (vyjma bazocelulárního karcinomu a morbus Bowen) a současně aplikovaná PUVA terapie (153). Nežádoucí účinky jsou závislé na dávce. Mezi časté vedlejší účinky, které se objevují někdy již v 1. týdnu terapie, patří tremor, únava, hypertrofie dásní, nauzea a zvracení. Hrozí ale i vážné nežádoucí účinky v podobě renálního selhání, při dlouhodobém podávání ireverzibilní poškození ledvin a také rozvoj hypertenze. Příležitostně se vyskytuje váhový úbytek, hyperglykémie, hyperurikémie, hyperkalémie, reverzibilní hyperlipidémie, hypomagneziémie, anémie nebo gastrointestinální ulcerace. Mezi vzácné vedlejší účinky patří svědění a alergický exantém, leukopenie, trombocytopenie, křeče, polyneuropatie a myopatie. Velmi vzácně byl popsán rozvoj mikroangiopatické hemolytické anémie, v izolovaných případech kolitida a idiopatická intrakraniální hypertenze (72, 153). S ohledem na metabolismus cyklosporinu je nutné počítat s řadou různých lékových interakcí. Ty souvisí především s aktivitou hepatálního enzymu – cytochromu P450-3A4 (CYP 3A4) – a intestinálního P-glykoproteinu, ATP – dependentního transportního proteinu, který transportuje řadu léků včetně CyA z enterocytů zpět do střevního lumen. Aktivita zmíněných molekul je geneticky variabilní a navíc je ovlivňována řadou léků a rostlinných substancí. Mezi silné inhibitory CYP 3A4, jež zvyšují riziko předávkování CyA, patří zejména blokátory kalciového kanálu, makrolidová antibiotika (s výjimkou azitromycinu), chinolony, tetracyklin, antimykotika ketokonazol a itraconazol, kontraceptiva a řada dalších léků (153).

Z potravin je silným inhibítozem CYP 3A4 grapefruitový džus. Naopak induktory CYP 3A4 snižují hladinu CyA. Patří mezi ně např. karbamazepin, barbituráty, fenytoin a další. Závažné interakce mohou rovněž nastat při současném podávání léků potencujících nefrotoxicitu cyklosporinu (112, 174). Příkladem jsou aminoglykosidová antibiotika, trimethoprim, ciprofloxacín, cefalosporiny, ACE inhibitory nebo nesteroidní antiflogistika. Z dalších interakcí je třeba zmínit zvýšené riziko vzniku myopatie při současné terapii statiny, prednisolonem nebo digoxinem. Opatrnost je nutná při současném podávání preparátů zvyšujících hladiny kalia. Cyklosporin může snižovat účinek kontraceptiv s obsahem progesteronu. Přestože CyA není teratogenní, v indikaci psoriázy by léčba v těhotenství měla být podávána pouze po důkladném zvážení poměru přínosu a rizika pro pacientku (17, 153). S ohledem na obsah alkoholu v kapslích je nutno brát v úvahu potencionální riziko pro pacienty s jaterním onemocněním, epilepsií, pro těhotné a děti. Před zahájením léčby CyA je nutné vyloučit výše popsané kontraindikace. Provádí se měření krevního tlaku a onkologický screening. Z laboratorních nálezů je doporučeno vyšetřit krevní obraz, jaterní enzymy, ureu, kreatinin, minerály, sérové lipidy, kyselinu močovou, glykémii, sérologii hepatitid, těhotenský test, moč a sediment. V prvním měsíci léčby laboratorní vyšetření opakujeme po 2 týdnech, dále většinou 1x měsíčně (72, 174). Zaměřujeme se zejména na hodnoty urey, kreatininu, jaterních enzymů, elektrolytů. V případě elevace hodnot urey a kreatininu je indikováno vyšetření clearance kreatininu. Kontroly krevního tlaku je třeba provádět alespoň 1x měsíčně. Průběžně je doporučeno provádět orientační onkologický screening (kůže, uzliny), po roce léčby pak podrobnější onkologický screening (72, 153, 174).

Acitretin (Neotigason)

Acitretin patří do skupiny syntetických aromatických retinoidů. Je metabolitem etretinátu, který byl dříve využíván při terapii chorob s poruchou keratinizace. Vzhledem

k tomu, že etretinát má výrazně delší poločas rozpadu a je značně lipofilní, byl ve většině zemí nahrazen acitretinem (65). Přesný mechanismus účinku není dosud zcela objasněn. Retinoidy vážou receptory náležející do rodiny steroidních receptorů. Komplex ligand/receptor následně moduluje expresi řady genů. Účinek retinoidů je imunomodulační a antiproliferativní, v kůži upravují diferenciaci keratinocytů a inhibují produkci VEGF v keratinocytech (38, 65, 153). Mají rovněž účinek protizánětlivý, spočívající např. v blokádě intraepidermální migrace neutrofilů nebo v inhibici diferenciaci Th 17 lymfocytů (140). Maximální plazmatické koncentrace acitretin dosahuje za 1-4 hodiny po perorálním podání. Biologická dostupnost se pohybuje v rozmezí 36-95%. Váže se na bílkoviny, je méně lipofilní a rychleji se vylučuje než etretinát. Acitretin je metabolizován na cis-acitretin, jehož eliminační poločas je v průměru 60 hodin (65). Malé množství acitretinu však může být pravděpodobně vlivem ethanolu transformováno v etretinát, jehož eliminační poločas je okolo 120 dní (75). Ve formě metabolitů je acitretin vylučován močí a žlučí, prochází placentární bariérou i do mateřského mléka. Acitretin a jeho metabolity jsou vysoce teratogenní (65).

V léčbě psoriázy je acitretin běžně používán od roku 1992 (153). Podává se v jedné dávce ráno s jídlem nebo mlékem. Iniciální denní dávka je v rozmezí 0,3-0,5mg/kg po dobu 4 týdnů, následně je možné dávku zvýšit na 0,5-0,8mg/kg do navození remise (tab. 2). Celková denní dávka by neměla překročit 75mg. Efekt léčby nastupuje obvykle za 4-8 týdnů. V udržovacím terapeutickém režimu se dávka snižuje na nejnižší možnou, často je dostačující i méně než 10mg/den (23, 58, 113, 142, 174). Nedoporučuje se kontinuální léčba delší než 2 roky (153, 174). Mezi absolutní kontraindikace terapie retinoidy patří těžká porucha jaterních a ledvinných funkcí, výrazná konzumace alkoholu, současné podávání methotrexátu, tetracyklinu a vitamínu A, dále dárčovství krve, těhotenství a kojení (17, 38, 58, 65). Terapie žen v produktivním věku je možná pouze za předpokladu současného užívání spolehlivé antikoncepce, a to ještě nejméně po dobu 2 let po ukončení terapie. Mezi nejčastější vedlejší

účinky patří příznaky hypervitaminózy A, jako je xeróza kůže a cheilitida. Často vzniká konjunktivitida, proto je nevhodné používání kontaktních čoček. Fotosenzitivita, hyperlipidémie a reverzibilní výpadek vlasů patří rovněž mezi časté nežádoucí účinky. Zvýšení hladin sérových lipidů a jaterních transamináz je zvláště časté u predisponovaných pacientů (diabetes, obezita, poruchy metabolismu lipidů, abusus alkoholu). Vzácně se objevují příznaky gastrointestinální iritace a hepatitida, při dlouhodobé terapii i kostní změny (hyperostóza, extraskeletální kalcifikace měkkých tkání, osteoporóza nebo u dětí předčasný uzávěr epifýz s poruchami růstu). Velmi vzácně se lze setkat s rozvojem idiopatické intrakraniální hypertenze (65, 77). Z lékových interakcí je třeba zmínit především možnost indukce idiopatické intrakraniální hypertenze při současném podávání tetracyklinů, zvýšeného rizika hepatotoxicity a rozvoje hepatitidy při současném podávání methotrexátu a imidazolových antimykotik a v neposlední řadě riziko myotoxicity při užívání hypolipidemik. Současné podávání vitamínu A vede k rozvoji hypervitaminózy A. Acitretin částečně redukuje vazbu fenytoinu na plazmatické bílkoviny (153).

Před zahájením terapie je nutné provést stejně jako u dalších systémově podávaných léků komplexní vyšetření. Před nasazením retinoidů je v klinickém vyšetření a v anamnéze třeba zaměřit pozornost na bolesti hlavy, svalů a kloubů a na případné gastrointestinální obtíže. Vstupní laboratorní odběry zahrnují vyšetření krevního obrazu, urey, kreatininu, jaterních enzymů, lipidů, glykémie, moči a sedimentu. U žen ve fertilním věku je nezbytné provedení těhotenského testu 2 týdny před zahájením terapie a dále 1x měsíčně v průběhu léčby. Jaterní enzymy a sérové lipidy je třeba kontrolovat v 1. měsíci léčby po 2 týdnech, dále 1x měsíčně a po 3 měsících léčby vždy po 12-ti týdnech. U dětí je třeba kontrolovat růstové parametry (17, 174).

1.7.2. Biologická léčba

Biologika jsou biotechnologicky vyráběné léky určené pro systémovou aplikaci, které lze z pohledu mechanismu účinku zařadit do skupiny selektivních imunosupresiv (184, 186). Jednu skupinu chorob, kde u nejzávažnějších případů hraje biologická léčba zásadní terapeutickou roli, představují imunitně podmíněná či autoimunitní onemocnění včetně psoriázy. Samostatnou kapitolou je biologická léčba u onkologických onemocnění, kde cílená terapie v podobě monoklonálních protilátek a malých molekul zásadně ovlivnila léčebné výsledky některých malignit. V České republice jsou biologické preparáty pro léčbu těžkých forem psoriázy k dispozici přibližně 7 let (184). Indikace k jejich použití se řídí „Doporučenými postupy České dermatovenerologické společnosti“ (18, 29). Základní podmínkou pro nasazení biologické léčby u těžkých forem psoriázy je selhání alespoň 2 ze 4 postupů konvenční systémové terapie (fototerapie, methotrexát, cyklosporin, acitretin), nebo kontraindikace k jejich nasazení. Ostatní kritéria jsou shodná s výše uvedenými indikacemi pro systémovou léčbu psoriázy. Ukončení léčby je obecně indikováno v případě nedostatečného terapeutického účinku, v případě výskytu závažných nežádoucích účinků (malignity s výjimkou maligních epidermálních nádorů, závažná léková toxicita, závažné infekce), u těhotných a u náročnějších operačních zákroků (18, 29, 170).

Dynamický rozvoj výzkumu patogeneze a s tím souvisejícího vývoje nových biologik je příčinou některých změn v průběhu přibližně sedmiletého období v registraci přípravků určených pro terapii psoriázy (170). Zatímco některým preparátům byla registrace ukončena z důvodu výskytu závažných nežádoucích účinků (efalizumab), další nové byly registrovány (adalimumab, ustekinumab) (46, 57, 96, 170). Aktuálně jsou v České republice pro léčbu těžkých forem psoriázy k dispozici čtyři originální přípravky. Tři z nich jsou ze skupiny inhibitorů TNF alfa (etanercept, adalimumab, infliximab), poslední – ustekinumab – je monoklonální protilátka proti IL 12/23.

Etanercept (Enbrel)

Etanercept je solubilní dimerický fúzovaný protein, který vzniká spojením extracelulární vazebné domény TNF alfa p75 s Fc oblastí lidského IgG1. Mechanismus účinku spočívá v kompetitivní inhibici TNF alfa vazbou na jeho povrchové buněčné receptory, vytvoření biologicky neaktivního TNF s oslabením jeho prozánětlivého účinku (132, 176). Etanercept inhibuje nejen TNF alfa, ale i TNF beta, který se rovněž podílí na zánětlivých procesech. Komplex TNF alfa/etanercept neváže komplement, a proto nevede k lýze buněk a rozpadu granulomů (176, 186, 207).

V současnosti je Enbrel jediným biologikem registrovaným v zemích Evropské unie pro léčbu těžkých forem psoriázy u dětí a dospívajících od 8 do 18 let věku (29, 147, 170, 193).

Enbrel se aplikuje subkutánní injekcí, doporučená dávka pro léčbu psoriázy u dospělých je 25mg 2x týdně, alternativně lze podat v úvodních 12 týdnech léčby indukční dávku 50mg 2x týdně s následným přechodem na zvyklé dávkování (tab. 2). Připouští se i dávkovací schéma 50mg 1x týdně, u kterého se ukazuje stejná klinická účinnost jako u dávkování 2x týdně 25mg (42, 200). U dětí a dospívajících se podává v dávce 0,8mg/kg (maximálně však 50mg) jednou týdně (147, 193). Etanercept po subkutánní aplikaci dosahuje maximální koncentrace v séru přibližně po 48 hodinách, při aplikaci 2x týdně se tak udržují přibližně ustálené koncentrace. Etanercept je vylučován do moči a žluče, poločas vylučování je asi 3-5 dnů. Vliv poruch jaterních a ledvinných funkcí na farmakokinetiku etanerceptu nebyl prokázán, stejně jako ji neovlivňuje současné podávání methotrexátu, věk pacientů nebo pohlaví (153, 186). Účinek léčby oproti monoklonálním protilátkám nastupuje pomaleji a bývá zřetelný obvykle po 6-8 týdnech od zahájení terapie (9, 43, 118, 200).

Kontraindikace pro terapii inhibitory TNF alfa jsou v zásadě shodné pro všechny přípravky (4, 9, 18, 29, 153, 170, 186). Mezi absolutní kontraindikace podání TNF alfa

blokátorů patří přecitlivělost na složky přípravku, těhotenství, kojení, vážné infekce včetně aktivní tuberkulózy a hepatitidy B, demyelinizační onemocnění a chronické srdeční selhání III – IV stupně dle NYHA (New York Heart Association).

Spektrum nežádoucích účinků při terapii TNF alfa blokátory je velmi podobné. S ohledem na odlišnosti ve struktuře a molekulárním mechanismu účinku jednotlivých preparátů jsou patrné jen malé rozdíly (4, 9, 37, 170, 186).

Při terapii etanerceptem se často vyskytují běžné infekce horních cest dýchacích nebo kůže a lokální reakce v místě vpichu (otok, zarudnutí, svědění, podlitiny), které po několika dnech většinou spontánně odeznívají. Poměrně častým nežádoucím účinkem je pruritus. Mezi méně časté nežádoucí účinky patří alergické reakce ve formě angioedému a kopřivky, závažné infekce jako jsou pneumonie, celulitida, septické stavy, dále trombocytopenie a váhový úbytek. Za vzácné nežádoucí účinky jsou považovány závažné alergické/anafylaktické reakce, demyelinizace CNS, subakutní lupus erythematosus, lupus-like syndrom, anémie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie. V průběhu léčby může dojít ke zhoršení srdečního selhávání a vzniku autoantilát (ANA, anti ds DNA), které ale mají přechodný charakter a mizí po vysazení léčby (153, 186).

Mezi vzácné vedlejší účinky léčby TNF alfa blokátory se rovněž řadí vzplanutí tuberkulózy (22, 62, 82, 99). Screening TBC infekce a následná dispenzarizace nemocných ve stanovených intervalech je nezbytným předpokladem pro nasazení anti TNF terapie (39, 99). Z popsaného mechanismu účinku etanerceptu logicky vyplývá, že u pacientů léčených tímto přípravkem je potenciaální riziko reaktivace latentní TBC nižší než u dalších TNF alfa blokátorů – infliximabu a adalimumabu (16, 36, 60, 187). U těchto preparátů je základním mechanismem účinku lýza buněk produkujících TNF alfa a následný rozpad epiteloidních granulomů, což zřejmě usnadňuje případné uvolnění intracelulárně lokalizovaných mykobakterií a zvyšuje riziko reaktivace a diseminace TBC infekce.

Nežádoucí účinky u dětských pacientů jsou rámcově podobné jako u dospělých (170). Kromě infekčních komplikací byly vzácně popsány depresivní stavy a gastroenteritida.

Tvorba protilátek proti etanerceptu byla v různých klinických studiích prokázána přibližně u 3-5% pacientů. Tyto protilátky však nemají neutralizující účinek a nebyla pozorována souvislost mezi rozvojem protilátek a klinickou odpovědí na léčbu nebo nežádoucími účinky (85, 138). Lékové interakce jsou společné pro celou skupinu blokátorů TNF alfa. Současně s inhibitory TNF alfa nesmějí být podávány živé vakcíny. Nedoporučuje se současné podávání anakinry a abataceptu pro zvýšené riziko závažných vedlejších účinků (infekce, neutropenie). Tyto kombinace navíc neprokázaly zlepšení klinické účinnosti. Jiné lékové interakce nejsou známy (153).

Infliximab (Remicade)

Infliximab je chimérická lidská – myší monoklonální protilátka proti TNF alfa, přičemž humánní komponenta tvoří 75% a myší 25%. Infliximab se váže s vysokou afinitou na rozpustné i transmembránové formy TNF alfa, na TNF beta nikoliv. Navázáním infliximabu na TNF alfa vznikají stálé komplexy, které vážou komplement, čímž je indukována apoptóza a následná lýza buněk produkujících TNF alfa a rozpad granulomů (176, 186).

Přípravek Remicade – 100mg lyofilizovaného prášku ve skleněné injekční lahvičce – se rozpustí v 10ml vody (aqua pro injectione) a naředí se na objem 250ml fyziologickým roztokem. Takto připravený infuzní roztok se aplikuje minimálně po dobu 2 hodin rychlostí 2ml/min. Doporučená dávka u psoriázy je 5mg/kg v 0. týdnu, 2. a 6. týdnu a pak každý 8. týden (tab. 2). Průměrný poločas eliminace se při tomto dávkování pohybuje v rozmezí 8 až 9,5 dne, u většiny pacientů je však možno stanovit infliximab v séru nejméně 8 týdnů po

doporučené jednorázové dávce. Eliminační mechanismy infliximabu nebyly dosud popsány. Vliv věku a nemocí jater a ledvin na farmakokinetiku infliximabu nebyly dosud studovány.

Nejčastějším nežádoucím účinkem léčby jsou alergické reakce spojené s podáním infuze, které se v klinických studiích vyskytly v různé intenzitě až u 20% nemocných (9, 84, 153, 162). Většinou se jedná o méně závažné reakce, které odeznívají spontánně po přerušení infuze nebo po zaléčení antihistaminiky. Vzácněji se mohou objevit závažné anafylaktické reakce včetně anafylaktického šoku. V klinických studiích byly pozorovány i opožděné hypersenzitivní reakce po intervalu bez léčby kratším než 1 rok a zahrnovaly myalgie, artralgie, horečku, svědění, bolesti hlavy, urtikariální erupce, otoky rtů a obličeje nebo dysfagické potíže. Rozvoj alergických reakcí souvisí s imunogenicitou infliximabu. Pacienti s vyvinutými protilátkami proti infliximabu jsou náchylnější k rozvoji alergických postinfuzních reakcí. Různými klinickými studii bylo prokázáno, že současné podávání imunosupresivních látek výrazně snižuje tvorbu protilátek proti infliximabu a současně i výskyt alergických reakcí (27, 85, 132, 148, 162, 186). Při současné terapii imunosupresivy byly protilátky proti infliximabu detekovány přibližně u 14% pacientů, zatímco u nemocných bez doplňkové imunosupresivní terapie průměrně asi ve 24%.

Spektrum ostatních nežádoucích účinků infliximabu je rámcově podobné jako u etanerceptu a dalších preparátů s podobným mechanismem účinku. Navíc se u některých pacientů objevuje přechodné zvýšení aminotransferáz, ale bez progresu k závažnému jaternímu postižení. Velmi vzácně byly hlášeny případy autoimunitní hepatitidy a vaskulitidy (153, 162).

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

Adalimumab (Humira)

Adalimumab je rekombinantní plně humánní monoklonální protilátka IgG1 specifická proti TNF alfa, neváže se na TNF beta. Samotný mechanismus účinku je obdobný jako u infliximabu (135, 176, 186).

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

Přípravek je obvykle velmi dobře tolerován, většina nežádoucích účinků je nezávažných a zahrnuje nejčastěji běžné respirační infekce, bolesti hlavy, myalgie, lokální reakce v místě vpichu, méně často urtikariální erupce. V klinických studiích byl zřídka pozorován výskyt závažných nežádoucích účinků shodných s ostatními anti TNF blokátory (9, 117, 132, 135, 153). Protilátky proti adalimumabu se tvoří při monoterapii asi u 10% pacientů, při současném podávání methotrexátu jsou detekovány u méně než 1% nemocných (68, 125, 186).

Ustekinumab (Stelara)

Ustekinumab je plně humánní IgG 1 kappa monoklonální protilátka proti IL 12/23. Má vysokou vazebnou afinitu k proteinu p40, který je podjednotkou lidských interleukinů 12 a 23. Výsledkem je blokáda vazby těchto dvou v patogenezi psoriázy velmi významných cytokinů na jejich receptorový protein IL-12R beta a inhibice cytokinové kaskády (35, 111, 116, 150). Po subkutánním podání je dosaženo maximální plazmatické koncentrace v průměru za 8,5 dne, poločas rozpadu je v rozmezí 15-32 dní. Přesná metabolická cesta ustekinumabu není známa, clearance je významně ovlivněna tělesnou hmotností. Lék se aplikuje subkutánní injekcí. Obvyklá dávka je 45mg v týdnu 0, dále v týdnu 4 a následně

každý 12. týden (tab. 2). U pacientů s tělesnou hmotností nad 100 kg je toto dávkování možné, ale je nutné počítat s nižší účinností (111). Optimální terapeutická dávka je u pacientů s vysokou hmotností 90mg ve stejném dávkovacím schématu (tab. 2). Mezi zásadní kontraindikace podání ustekinumabu patří přecitlivělost na složky přípravku, významná aktivní infekce a malignita v anamnéze (29, 170). Přípravek se dle dosavadních zkušeností jeví jako bezpečný s velmi nízkou frekvencí závažnějších vedlejších účinků (114, 182). Mezi nejčastější vedlejší účinky patří nazofaryngitida a jiné mírné infekce horních cest dýchacích, které většinou nevyžadují přerušování léčby. Poměrně často se objevují rovněž artralgie a bolesti hlavy. Reakce v místě vpichu se vyskytují u 1-5% pacientů. Neutralizující protilátky se tvoří přibližně u 5% pacientů a jejich vznik koreluje s horší léčebnou odpovědí, ale nemá vztah k reakcím v místě vpichu (35, 116, 150). Výskyt závažných vedlejších účinků (závažné infekce včetně TBC, malignity) nebyl vyšší než ve skupině placebo (116, 150). Vzhledem k nedostatku zkušeností se nedoporučuje podávání dětem a mladistvým do 18 let. Podávání těhotným ženám se rovněž nedoporučuje. Během léčby a 15 týdnů po jejím ukončení by ženy ve fertilním věku měly užívat spolehlivou antikoncepci. Údaje o vylučování ustekinumabu do mateřského mléka nejsou známy. Současně s ustekinumabem nelze podávat živé vakcíny. Jiné interakce nejsou známy.

Biologicky podobná léčiva (Biosimilars)

Vypršení časové platnosti ochranných patentů originálních molekul v léčivých přípravcích je provázeno vývojem kopií těchto originálních molekul a jejich vstupem do klinické praxe. Biologická léčiva jsou vyrobena složitými biotechnologickými postupy, které zahrnují velké množství biologických a chemických procesů (14). Takové preparáty nelze syntetizovat sledem chemických reakcí tak jak je tomu v případě generických léčiv, protože jsou produkovány živými organismy- např. v bakteriích. Výsledkem těchto procesů jsou velké

bílkovinné struktury, které jsou chemicky nestabilní (14, 115). Zcela identickou molekulu je tak u skupiny biologických léků prakticky nemožné vyrobit, a proto jsou nově vzniklé neoriginální produkty označovány jako biologicky podobná léčiva. V zemích Evropské unie se pro skupinu těchto léků vžil zkrácený název „biosimilars“ (115, 190).

V roce 2013 byl Evropskou lékovou agenturou (EMA – European Medicines Agency) registrován první biosimilární produkt, který přímo zasahuje do dermatologické praxe. Jedná se o biosimilární infliximab, jehož originál – přípravek Remicade společnosti Janssen Biotech -je schválený v terapii těžkých forem chronické ložiskové psoriázy. Na trh vstoupily hned dva výrobci biosimilárního infliximabu – společnost Celltrion s produktem Remsima a společnost Hospira s přípravkem Inflectra.

Největší diskusi a četné negativní reakce v odborných kruzích při uvádění biosimilárního infliximabu do klinické praxe vyvolal proces extrapolace dat. Tímto termínem je označován stav, kdy je biosimilární lék registrován i v indikacích, u kterých účinnost a bezpečnost přípravku nebyla prověřena ve srovnávacích klinických studiích, jinými slovy v těchto indikacích absentují klinická data (115, 190). V případě biosimilárního infliximabu byla účinnost a bezpečnost prověřena v jedné srovnávací studii u pacientů s revmatoidní artritidou a v jedné studii u pacientů s ankylozující spondylitidou (151, 209). Vzhledem k tomu, že terapeutický efekt a výskyt nežádoucích účinků biosimilárního infliximabu byl v těchto indikacích srovnatelný s originálem, byla provedena extrapolace dat i na ostatní indikace originálního infliximabu, včetně psoriázy.

Ačkoliv EMA proces extrapolace dat umožňuje, jiné významné světové regulační agentury – FDA (Food and Drug Administration v USA), Therapeutic Goods Administration (Austrálie) nebo Health Canada - tento relativně shovívavý postup EMA nesdílejí.

V České republice registrovala národní regulační agentura SUKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) na základě doporučení EMA biosimilární infliximab 1. 12. 2013. V praxi to znamená,

že od stejného data je možné používat biosimilární infliximab i v terapii těžkých forem psoriázy.

Nástup biosimilars do léčebné praxe je realitou a s postupným ukončením ochranné známky u dalších originálních preparátů bude na trhu biosimilárních přípravků přibývat.

Klinická data k terapii těžkých forem psoriázy biosimilárním infliximabem k dispozici nejsou. V zemích, kde je extrapolace dat akceptována, tak budou zkušenosti postupně získávány na základě prezentace menších souborů pacientů či izolovaných sdělení (190). Extrapolace dat bude pravděpodobně v případě biosimilárních přípravků dlouhodobě diskutovaným problémem. Teprve s odstupem času klinické zkušenosti ukážou, zda jsou námitky odborníků a některých lékových agentur oprávněné, nebo jestli jsou obavy z extrapolace nadhodnocené. Je však třeba říct, že důvody pro zavedení biosimilárních produktů do praxe jsou stejně jako u generických přípravků ryze ekonomické, nikoliv odborné. Oproti generikům je zde ale jeden zásadní rozdíl – zaměnitelnost originálu za biosimilární přípravek je z výše uvedených důvodů v současné době přinejmenším diskutabilní (169).

Opatření před zahájením biologické léčby a v jejím průběhu jsou u všech preparátů velmi podobná s drobnými odlišnostmi u TNF alfa blokátorů a ustekinumabu. Před zahájením terapie je nutné provést komplexní vyšetření se zhodnocením klinického stavu a vyloučit kontraindikace. Pozornost je věnována zejména závažným infekcím (screening TBC, hepatitida B a C, rizikové skupiny HIV) a malignitám. Laboratorní vyšetření dále zahrnuje soubor biochemických parametrů (urea, kreatinin, jaterní enzymy, elektrolyty), vyšetření moči a těhotenský test, dále rtg plic (17, 153). U pacientů, u nichž je v plánu terapie inhibitory TNF alfa, se dále vstupně doporučuje vyšetření autoprotilátek (ANA, ds DNA), vyloučení klinických známek demyelinizačního onemocnění a těžkých forem městnavého srdečního

selhání (NYHA III, IV). Klinická vyšetření se opakují v 3-6 měsíčních intervalech, stejně jako vyšetření základních laboratorních parametrů. Screening hepatitid a HIV se opakuje u pacientů z rizikových skupin (170). Pacienty s hepatitidou C léčené inhibitory TNF alfa (etanercept, adalimumab) je třeba monitorovat ve spolupráci s hepatologem (177). Vstupní screening TBC zahrnuje rtg plic, Mantoux test a Quantiferon gold test (22, 126). V případě průkazu latentní TBC infekce je nezbytná profylaktická terapie isoniazidem po dobu 6 měsíců. Biologickou léčbu je možné zahájit po 2 měsících profylaxe (66). Preventivní vyšetření stran TBC infekce v průběhu biologické léčby řídí pneumolog dle doporučení ftizeologické společnosti.

2. Cíl práce

Cílem práce bylo zhodnocení vlastních zkušeností se systémovou léčbou těžkých forem psoriázy u pacientů léčených v letech 2005-2010 ve specializované poradně Kliniky chorob kožních a pohlavních LFUP a FN Olomouc. Pozornost byla zaměřena na posouzení výhod a nevýhod jednotlivých konvenčních a biologických preparátů včetně jejich vedlejších účinků a jejich závažnosti a vytipování hlavních bodů optimálního přístupu při volbě jednotlivých preparátů používaných v systémové terapii.

3. Metodika

Byl zhodnocen soubor 66 pacientů s těžkými formami psoriázy rezistentními k zevní terapii a fototerapii, kteří byli na kožní klinice sledováni a léčeni systémovou terapií (vyjma fototerapie) v časovém intervalu pěti let. Středně těžká až těžká psoriáza byla definována obecně známými hodnotícími kritérii chronické ložiskové psoriázy – rozsahem a intenzitou postižení měřenou standardními indexy BSA (Body Surface Area) a PASI (Psoriasis Area Severity Index), jejichž hodnota byla u sledovaných pacientů větší nebo rovna 10 (tab. 8), a také indexem DLQI (Dermatology Life Quality Index větší než 10), hodnotícího subjektivní vnímání závažnosti choroby pacientem (tab. 9) U jedinců zařazených do sledování byla současně neefektivní zevní terapie a fototerapie, nebo u nich po přechodném zlepšení potíží docházelo k časným rekurencím. S ohledem na věk, pohlaví pacientů a přidružená onemocnění byl indikován zpravidla některý z konvenčních preparátů. Biologická léčba byla nasazena ihned bez předchozí konvenční terapie u 5 nemocných tam, kde byly standardní léky kontraindikovány (těžší postižení jater, špatně kompenzovaná hypertenze). Při selhání účinnosti konvenčního preparátu nebo vzniku vedlejších účinků byl pacient převeden na jinou alternativní systémovou terapii. Indikace k zahájení biologické léčby vycházely z obecně platných kritérií stanovených Českou dermatologickou společností. Biologická léčba byla tedy doporučena u pacientů, kde selhaly alespoň dva standardní systémové léčebné postupy nebo tam, kde byla konvenční léčba kontraindikována.

Bližší charakteristiky pacientů jsou uvedeny v tabulkách (tab. 2-5).

Tab. 2 Věkový profil pacientů**Report**

věk						
pohlaví	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Std. Deviation
M	48	21	87	42,5	45,3	12,8
Ž	18	18	77	48,5	45,8	15,1
Celý soubor	66	18	87	44,0	45,4	13,4

Mužů bylo 48 (72,7%), žen 18 (27,3%). Věkový průměr mužů byl 45,3 roků, žen 45,8. Nejmladším mužem byl 21letý pacient, nejstarším 87letý pacient. Nejmladší ženou byla 18letá pacientka, nejstarší 77letá pacientka. Věkový průměr ve skupině mužů i žen byl prakticky shodný.

Tab. 3 Věkový profil ve skupinách dle indikované léčby.**Report**

věk						
medikace	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Std. Deviation
Cyklosporin	13	18	62	46,0	41,8	12,8
Enbrel+MTX	4	29	63	33,0	39,5	16,1
Enbrel	29	21	71	42,0	42,3	12,1
Humira	11	25	58	37,0	41,5	10,1
Metotrexát	17	28	63	50,0	47,6	10,1
Neotigason	13	21	87	52,0	50,8	17,7
Remicade+MTX	8	29	65	39,5	42,9	12,0
Stelara	4	29	58	40,5	42,0	12,0

Std. Deviation (SD) .. směrodatná odchylka

Průměrný věk pacientů byl mírně vyšší ve skupině pacientů léčených acitretinem (Neotigason) a methotrexátem oproti ostatním. Rozdíly v průměrném věku pacientů v jednotlivých skupinách však nebyly signifikantní (Kruskal – Wallis test, $p=0,511$), viz tab. 4. Rovněž rozdíly v distribuci léčených žen a mužů v jednotlivých skupinách nebyly signifikantní (Fischerův přesný test, $p=0,077$), viz tab. 5.

Tab. 4 Kruskal-Wallis test – porovnání věku pacientů

Ranks

	medikace	N	Mean Rank
věk	Cyklosporin	13	46,58
	Neotigason	13	61,35
	Metotrexát	17	60,06
	Enbrel	29	46,02
	Humira	11	43,91
	Remicade+MTX	8	46,75
	Stelara	4	45,50
	Enbrel+MTX	4	38,13
	Total	99	

Test Statistics^{a,b}

	věk
Chi-Square	6,251
df	7
Asy mp. Sig.	,511

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: medikace

Tab. 5 Fisherův přesný test – porovnání distribuce pacientů podle pohlaví

Crosstabulation

			pohlaví		Total
			M	Ž	
medikace	Cyklosporin	Count	8	5	13
		%	61,5%	38,5%	100,0%
	Enbrel+MTX	Count	2	2	4
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Enbrel	Count	24	5	29
		%	82,8%	17,2%	100,0%
	Humira	Count	10	1	11
		%	90,9%	9,1%	100,0%
	Metotrexát	Count	9	8	17
		%	52,9%	47,1%	100,0%
Neotigason	Count	8	5	13	
	%	61,5%	38,5%	100,0%	
Remicade+MTX	Count	6	2	8	
	%	75,0%	25,0%	100,0%	
Stelara	Count	1	3	4	
	%	25,0%	75,0%	100,0%	
Total	Count	68	31	99	
	%	68,7%	31,3%	100,0%	

Fisher's Exact Test

	Value	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	12,054	,077
N of Valid Cases	99	

Pacienti byli rozděleni do skupin podle typu použité terapie (tab. 6). Pokud bylo u pacienta vystřídáno více léčebných postupů, byl zařazen do více sledovaných skupin. Zvláště byli registrováni pacienti, u nichž byla aplikována kombinovaná systémová terapie.

Tab. 6 Rozdělení pacientů dle indikované léčby

medikace

	Frequency	Percent
Cyklosporin	13	13,1
Enbrel+MTX	4	4,0
Enbrel	29	29,3
Humira	11	11,1
Metotrexát	17	17,2
Neotigason	13	13,1
Remicade+MTX	8	8,1
Stelara	4	4,0

Nejpočetnější skupinu představovali pacienti léčení etanerceptem (Enbrel), nejméně zastoupeni byli pacienti léčení ustekinumabem (Stelara). Do tabulky nejsou zařazeni dva pacienti léčení monoterapií infliximabem (Remicade), protože terapie musela být pro nežádoucí účinky záhy přerušena a sledované parametry tak nemohly být posouzeny.

Terapeutické dávky jednotlivých přípravků byly aplikovány dle obecných doporučení výrobce a renomovaných dermatologických společností (tab. 7).

Tab. 7 Dávkovací režimy konvenčních a biologických preparátů (podle European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis a British Association of Dermatologist's guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009) (130).

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

K objektivizaci klinického nálezu byly použity standardní indexy PASI (tab. 8) a BSA v týdnech 0, 12, 24.

Tab. 8 PASI skóre

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

Popis bodování závažnosti postižení:

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

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

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

Bodování rozsahu postižení dané oblasti:

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

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

Koeficienty lokalizace

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

Body Surface Area (BSA)

BSA je odhad celkového rozsahu postižení. Vychází buď z tzv. „pravidla devíti“ (hlava = 9%, obě horní končetiny = 18%, trup = 36%, obě dolní končetiny včetně hýždí = 36%, genitál = 1%), anebo z poměrně jednoduchého a v praxi rychle použitelného pravidla, kdy plocha pacientovy dlaně i s prsty odpovídá 1% povrchu celého těla.

K posouzení vlivu choroby na kvalitu života nemocných, jejich subjektivního vnímání nemoci a spokojenosti s léčbou byla použita česká verze dotazníku DLQI (tab. 9). Dotazník vyplňovala pouze skupina pacientů léčených biologiky, a to před zahájením biologické léčby a v jejím 24. týdnu.

Tab. 9 Dermatologický index kvality života (DLQI)

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

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

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

O velmi mnoho

O hodně

O málo

O vůbec ne

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

O velmi mnoho

O hodně

- O málo
- O vůbec ne
- O není podstatné

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

- O velmi mnoho
- O hodně
- O málo
- O vůbec ne
- O není podstatné

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

- O velmi mnoho
- O hodně
- O málo
- O vůbec ne
- O není podstatné

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

- O velmi mnoho
- O hodně
- O málo
- O vůbec ne
- O není podstatné

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

- Ano
- Ne
- Není podstatné

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

- hodně
- málo
- vůbec ne

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

- velmi mnoho
- hodně
- málo
- vůbec ne
- není podstatné

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

- velmi mnoho
- hodně
- málo
- vůbec ne
- není podstatné

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

- O velmi mnoho
- O hodně
- O málo
- O vůbec ne
- O není podstatné

Bodové hodnocení odpovědí:

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

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

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

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

Vyhodnocení DLQI skóre:

- 0-1 = žádné ovlivnění kvality života pacienta
- 2-5 = mírné ovlivnění kvality života pacienta
- 6-10 = středně intenzivní ovlivnění kvality života pacienta
- 11-20 = výrazné ovlivnění kvality života pacienta
- 21-30 = velmi výrazné ovlivnění kvality života pacienta

Získané údaje byly podrobeny statistické analýze. Ke statistické analýze dat byl použit software SPSS verze 15 (SPSS Inc., Chicago, USA). V kategoriálních parametrech byly soubory porovnány pomocí Fisherova přesného testu, pro porovnání kvantitativních parametrů byl použit, vzhledem k nenormální distribuci, resp. malému počtu pacientů ve skupinách, Kruskal-Wallisův test. V případě signifikantního výsledku Kruskal-Wallisova testu byl pro porovnání skupin po dvojicích použit Mann-Whitney test s Bonferroniho korekcí signifikance. Bonferroniho korekce signifikance byla použita z důvodu mnohonásobného porovnávání tak, aby chyba I. druhu nepřesáhla 5%. Normalita dat byla ověřena pomocí testu Shapiro-Wilk.

Testy byly dělány na hladině signifikance 0,05.

4. Výsledky

Průměrný pokles PASI skóre a indexu BSA ve 12. a 24. týdnu terapie v jednotlivých skupinách uvádí tab. 10 a 11.

Tab. 10 Popisné charakteristiky - pokles hodnoty parametru PASI a BSA v procentech

Report - pokles hodnoty parametru v %

medikace		pokles PASI 12. týden	pokles PASI 24. týden	pokles BSA 12. týden	pokles BSA 24. týden
Cyklosporin	N	12	9	12	9
	Minimum	-93,3	-82,1	-100,0	-94,7
	Maximum	-37,5	-20,7	,0	-40,4
	Median	-75,6	-67,3	-81,0	-76,0
	Mean	-73,7	-65,1	-73,7	-69,5
	Std. Dev iation	15,7	18,1	27,0	18,4
Enbrel+MTX	N	4	4	4	4
	Minimum	-71,4	-90,0	-82,4	-88,2
	Maximum	-17,6	23,5	25,0	50,0
	Median	-41,3	-39,7	-40,5	-44,1
	Mean	-42,9	-36,5	-34,6	-31,6
	Std. Dev iation	28,0	59,8	51,6	64,9
Enbrel	N	28	28	29	28
	Minimum	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0
	Maximum	,0	-23,5	,0	-20,0
	Median	-57,1	-84,8	-47,8	-87,4
	Mean	-63,1	-79,9	-54,5	-79,4
	Std. Dev iation	20,3	19,6	27,2	23,6
Humira	N	9	7	9	7
	Minimum	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0
	Maximum	5,6	-80,0	,0	-86,7
	Median	-76,9	-100,0	-82,6	-100,0
	Mean	-69,8	-93,6	-74,4	-95,8
	Std. Dev iation	31,1	8,7	30,4	5,5

Tab. 11 Popisné charakteristiky – pokles hodnoty parametru PASI a BSA v procentech

Report - pokles hodnoty parametru v %

medikace		pokles PASI 12. týden	pokles PASI 24. týden	pokles BSA 12. týden	pokles BSA 24. týden
Metotrexát	N	16	16	16	16
	Minimum	-85,7	-100,0	-88,2	-100,0
	Maximum	,0	6,7	,0	,0
	Median	-41,4	-27,6	-27,0	-15,0
	Mean	-39,9	-42,2	-34,1	-36,0
	Std. Dev iation	26,9	35,0	31,8	39,8
Neotigason	N	11	11	11	11
	Minimum	-55,6	-92,9	-68,8	-97,8
	Maximum	-30,8	-7,4	,0	,0
	Median	-42,9	-60,0	-34,4	-66,7
	Mean	-44,2	-54,8	-31,7	-55,1
	Std. Dev iation	7,2	28,5	25,5	36,4
Remicade+MTX	N	8	8	8	8
	Minimum	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0
	Maximum	-70,6	-72,7	-57,9	-63,2
	Median	-92,3	-91,4	-89,7	-94,3
	Mean	-88,0	-89,6	-86,4	-89,9
	Std. Dev iation	11,6	8,8	15,3	12,4
Stelara	N	4	4	4	4
	Minimum	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0
	Maximum	-85,4	-7,3	-84,6	-20,0
	Median	-95,1	-75,0	-94,7	-72,0
	Mean	-93,9	-64,3	-93,5	-66,0
	Std. Dev iation	6,1	44,7	6,5	40,5

Průměrný pokles PASI skóre ve 12. a 24. týdnu byl ve skupině pacientů léčených cyklosporinem 73,7% resp. 65,1%, ve skupině Enbrel + MTX 42,9% - 36,5%, ve skupině Enbrel 63,1% - 79,9%, ve skupině Humira 69,8% - 93,8%, ve skupině MTX 39,9% - 42,2%, ve skupině Neotigason 44,2% - 54,8%, ve skupině Remicade + MTX 88,0% - 89,6% a ve skupině Stelara 93,9% - 64,3%.

Analogicky byl vyhodnocen průměrný pokles indexu BSA v 12. a 24. týdnu v jednotlivých skupinách. Ve skupině Cyklosporin byl průměrný pokles BSA 81% resp. 76,0%, ve skupině Enbrel + MTX 40,5% - 44,1%, ve skupině Enbrel 54,5% - 79,4%, ve skupině Humira 74,4% - 95,8%, ve skupině MTX 34,1% - 36,0%, ve skupině Neotigason 31,7% - 55,1%, ve skupině Remicade + MTX 86,4% - 89,9%, ve skupině Stelara 93,5% - 66,0%.

Pokles DLQI skóre ve 24. týdnu byl hodnocen pouze u pacientů léčených biologickými preparáty a kteří současně adekvátně vyplnili dotazník. Malá část pacientů nevyplnila dotazník vůbec nebo s formálními nedostatky, které neumožnily jejich vyhodnocení. Výsledky ukazuje tab. 12.

Tab. 12 Popisné charakteristiky - pokles hodnoty DLQI v procentech ve 24. týdnu

Report - pokles hodnoty parametru DLQI v %

pokles DLQI 24.t

medikace	N	Minimum	Maximum	Median	Mean	Std. Deviation
Enbrel+MTX	3	-100,0	75,0	-82,4	-35,8	96,3
Enbrel	26	-100,0	40,0	-81,7	-65,4	38,6
Humira	8	-100,0	-53,8	-83,7	-80,8	16,1
Remicade+MTX	4	-100,0	-68,0	-92,1	-88,1	15,3
Stelara	1	-100,0	-100,0	-100,0	-100,0	.
Total	42	-100,0	75,0	-83,3	-69,2	40,0

Rozdíly mezi skupinami v poklesu PASI skóre, indexu BSA a hodnoty DLQI vyhodnoceny Kruskal – Wallis testem jsou v tab. 13.

Tab. 13 Porovnání skupin podle medikace v poklesu PASI, BSA a DLQI (12. a 24. týden) Kruskal-Wallis Test

Test Statistics^{a,b}

	pokles PASI 12. týden	pokles PASI 24. týden	pokles BSA 12. týden	pokles BSA 24. týden	pokles DLQI 24.t
Chi-Square	42,110	29,485	33,988	28,886	3,537
df	7	7	7	7	4
Asy mp. Sig.	< 0,0001	,0001	< 0,0001	,0002	,472

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: medikace

Porovnávané skupiny podle medikace se signifikantně neliší v poklesu DLQI 24. týden (=0,472), zatímco rozdíly v poklesu PASI resp. BSA jsou mezi jednotlivými skupinami statisticky signifikantní.

Porovnání poklesu PASI skóre a indexu BSA mezi dvěma skupinami pacientů léčených rozdílnými preparáty bylo v mnohých případech signifikantní, viz tab. 14. Pro malý počet pacientů byly pro statistické zpracování vyřazeny skupiny Stelara (n=4) a Enbrel+MTX (n=4).

Tab. 14 Porovnání poklesu PASI skóre a indexu BSA mezi dvěma skupinami

Signifikance testu Mann-Whitney s Bonferroniho korekcí signifikace - signifikantní rozdíly

($p < 0,05$) jsou v tabulce vyznačeny tučně.

	Pokles PASI 12.t.	Pokles PASI 24.t.	Pokles BSA 12.t.	Pokles BSA 24.t.
Cyklosporin vs. Neotigason	0,007	1,000	0,028	1,000
Cyklosporin vs. Metotrexát	0,056	1,000	0,049	0,918
Cyklosporin vs. Enbrel	1,000	0,086	0,649	1,000
Cyklosporin vs. Humira	0,776	0,001	1,000	0,036
Cyklosporin vs. Remicade+MTX	0,551	0,022	1,000	0,314
Neotigason vs. Metotrexát	1,000	1,000	1,000	1,000
Neotigason vs. Enbrel	0,005	0,078	1,000	0,276
Neotigason vs. Humira	0,051	0,034	0,044	0,025
Neotigason vs. Remicade+MTX	0,004	0,034	0,006	0,176
Metotrexát vs. Enbrel	0,029	0,017	0,751	0,010
Metotrexát vs. Humira	0,353	0,038	0,102	0,023
Metotrexát vs. Remicade+MTX	0,009	0,066	0,009	0,036
Enbrel vs. Humira	1,000	0,494	0,784	0,361
Enbrel vs. Remicade+MTX	0,027	1,000	0,059	1,000
Humira vs. Remicade+MTX	1,000	1,000	1,000	1,000

Ve 12. týdnu byl Mann-Whitney testem prokázán:

- signifikantně větší pokles PASI skóre u skupiny pacientů léčených kombinací preparátů Remicade+MTX (medián -92%) ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem (medián -41%), resp. Neotigasonem (medián -43%), resp. Enbrelem (medián -57%).
- signifikantně větší pokles u skupiny pacientů léčených Enbrelem (medián -57%) ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem (medián -41%), resp. Neotigasonem (medián -43%).
- signifikantně větší pokles u skupiny pacientů léčených cyklosporinem (medián -76%) ve srovnání se skupinou léčenou Neotigasonem (medián -43%).
- ***Ve 24. týdnu byl:***
- signifikantně větší pokles PASI skóre u skupiny pacientů léčených preparátem Humira (medián -100%) ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem (medián -28%), resp. Neotigasonem (medián -60%), resp. cyklosporinem (medián -67%).
- signifikantně větší pokles u skupiny pacientů léčených kombinací Remicade+MTX (medián -91%) ve srovnání se skupinou léčenou cyklosporin (medián -67%), resp. Neotigasonem (medián -60%).
- signifikantně větší pokles u skupiny pacientů léčených Enbrelem (medián -85%) ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem (medián -28%).

Dále prokázal Mann-Whitney test ve 12. týdnu:

- signifikantně větší pokles BSA u skupiny pacientů léčených cyklosporinem (medián -81%) ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem (medián -27%), resp. Neotigasonem (medián -34%).

- signifikantně větší pokles BSA u skupiny pacientů léčených kombinací preparátů Remicade+MTX (medián -90%) ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem (medián -27%), resp. Neotigasonem (medián -34%).
- signifikantně větší pokles BSA u skupiny pacientů léčených preparátem Humira (medián -83%) ve srovnání se skupinou léčenou Neotigasonem (medián -34%).

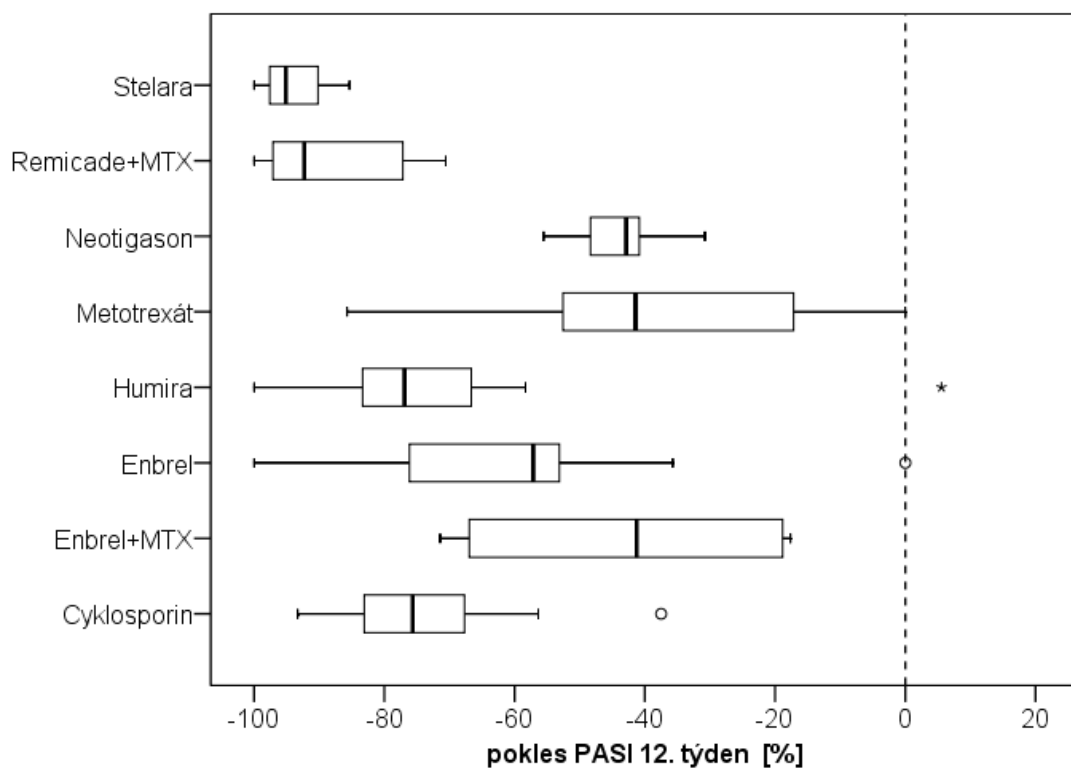
Ve 24. týdnu pak test Mann-Whitney prokázal:

- signifikantně větší pokles BSA u skupiny pacientů léčených preparátem Humira (medián -100%) ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem (medián -15%), resp. Neotigasonem (medián -67%), resp. cyklosporinem (medián -76%).
- signifikantně větší pokles u skupiny pacientů, kde byla aplikována kombinace preparátů Remicade+MTX (medián -94%) ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem (medián -15%).
- signifikantně větší pokles u skupiny pacientů léčených Enbrelem (medián -87%) ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem (medián -15%).

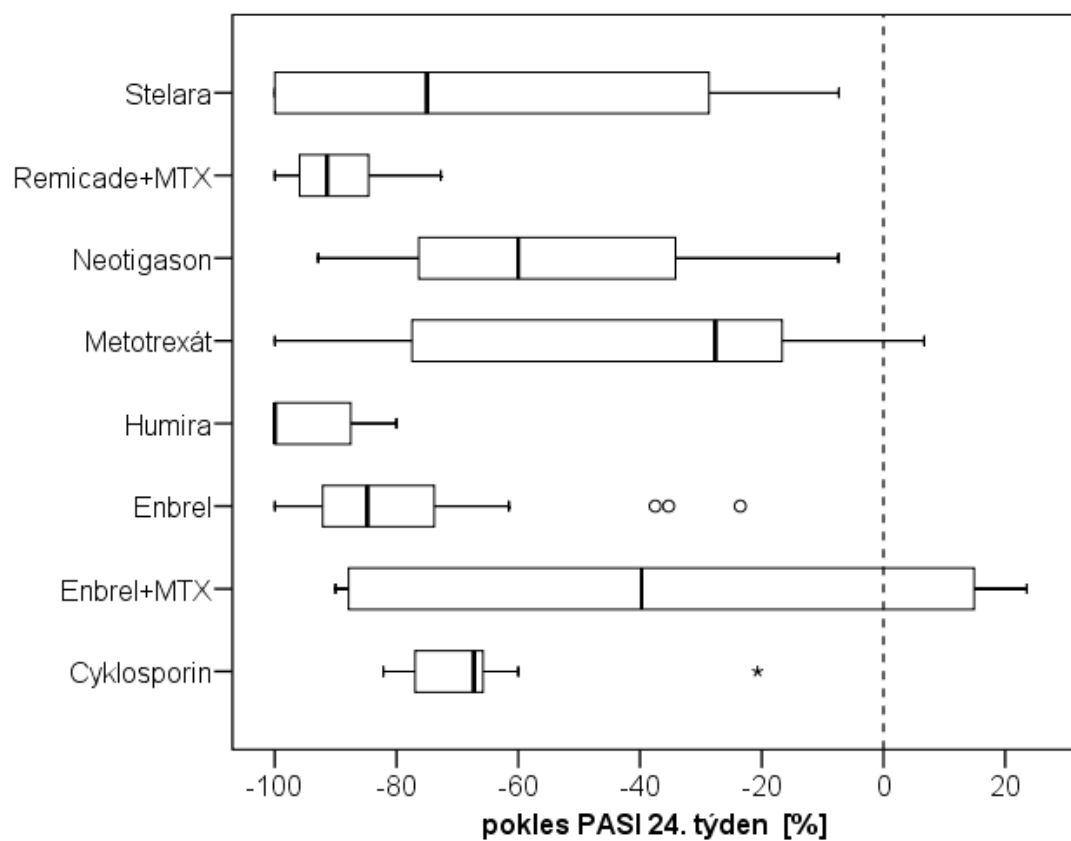
Procentuální pokles PASI skóre a indexu BSA ve 12. resp. 24. týdnu a hodnoty DLQI ve 24. týdnu ukazují **box grafy** (1-5).

Box graf znázorňuje distribuci hodnot měřeného parametru pomocí kvartilů. Siná čára uvnitř boxu reprezentuje medián poklesu (tj. 2. kvartil), dno boxu reprezentuje 1. kvartil a víko boxu 3. kvartil. Výška boxu odpovídá mezikvartilovému rozpětí (tj. charakteristice variability dat – v intervalu mezi 1. a 3. kvartilem leží 50% naměřených hodnot). Anténka vpravo dole a vlevo nahoře odpovídají minimální a maximální hodnotě poklesu daného parametru. Odlehlé hodnoty jsou označeny symbolem kroužek a extrémní hodnoty symbolem hvězdička.

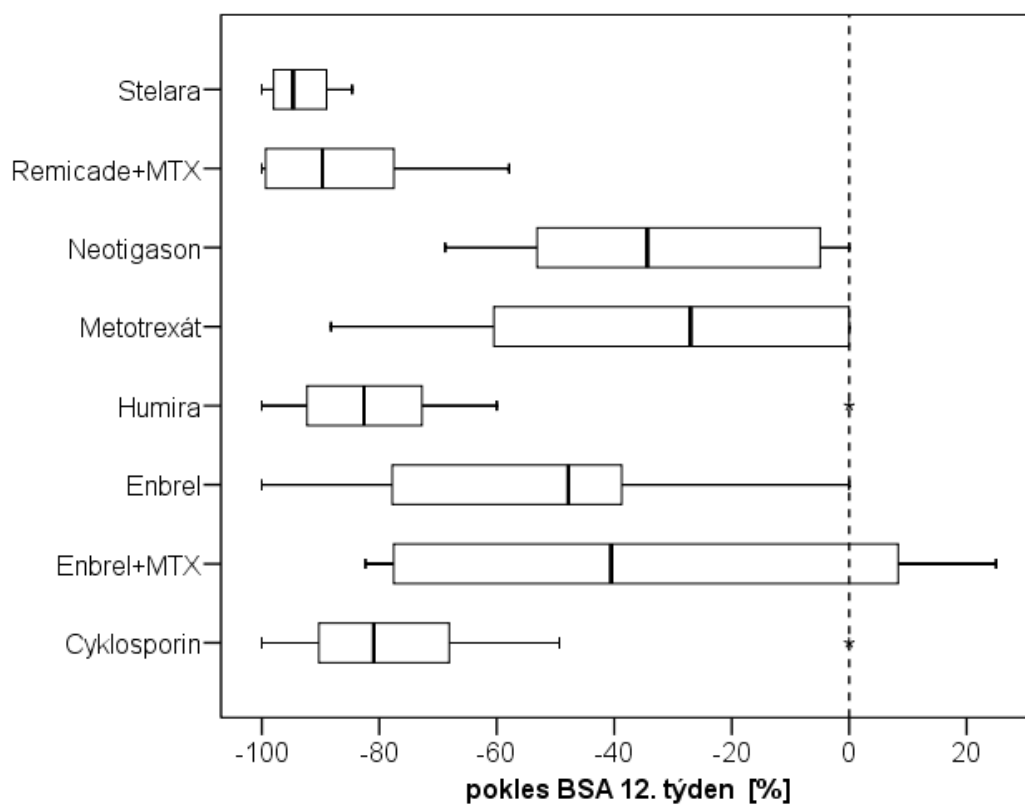
Graf 1



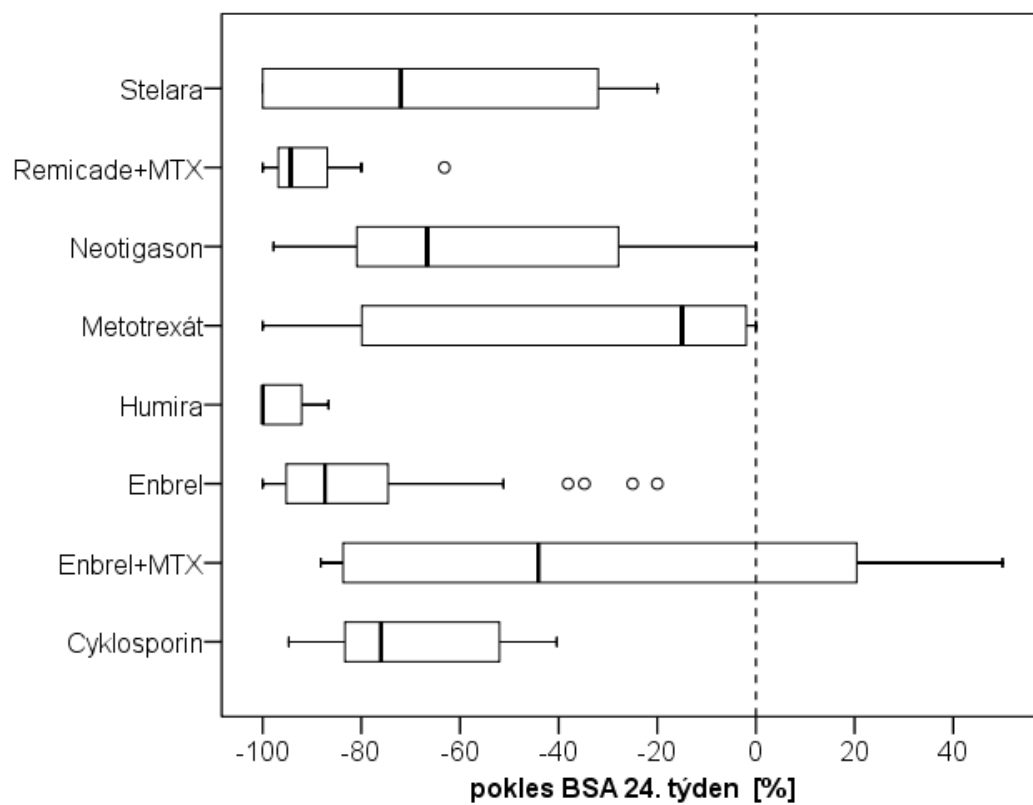
Graf 2



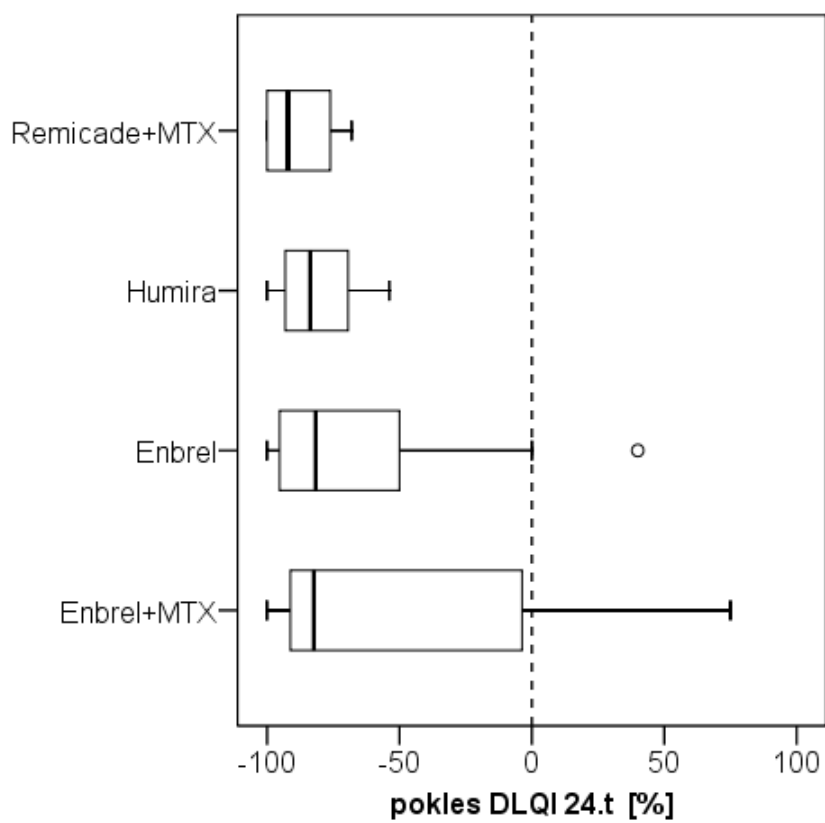
Graf 3



Graf 4



Graf 5



Dále jsme srovnávali pokles PASI skóre o 75% a více a pokles indexu BSA o 50% a více, obojí ve 12. a 24. týdnu léčby (tab. 15 – 18).

Tab. 15 Pokles PASI 12. týden o 75% a více

Crosstab

			pokles PASI 12.t.<=-75%		Total
			ne	ano	
medikace	Cyklosporin	Count	6	6	12
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Enbrel+MTX	Count	4	0	4
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Enbrel	Count	21	8	29
		%	72,4%	27,6%	100,0%
	Humira	Count	4	5	9
		%	44,4%	55,6%	100,0%
	Metotrexát	Count	13	3	16
		%	81,3%	18,8%	100,0%
	Neotigason	Count	11	0	11
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Remicade+MTX	Count	2	6	8
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Stelara	Count	0	4	4
		%	,0%	100,0%	100,0%
Total		Count	61	32	93
		%	65,6%	34,4%	100,0%

Fisher's Exact Test

	Value	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	17,271	,002
N of Valid Cases	85	

	signifikance ^a
Neotigason vs. Remicade+MTX	0,015

^a signifikance Fisherova přesného testu s Bonferroniho korekcí

Fisherův exaktní test prokázal, že k poklesu PASI skóre ve 12. týdnu o 75% a více došlo u signifikantně vyššího počtu pacientů léčených kombinací preparátů Remicade+MTX (75%) ve srovnání se skupinou pacientů léčených Neotigasonem (0%), $p = 0,015$.

Tab. 16 Pokles PASI 24. týden o 75% a více

Crosstab

			pokles PASI 24.t.<=-75%		Total
			ne	ano	
medikace	Cyklosporin	Count	6	3	9
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Enbrel+MTX	Count	2	2	4
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Enbrel	Count	7	21	28
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Humira	Count	0	7	7
		%	,0%	100,0%	100,0%
	Metotrexát	Count	12	4	16
		%	75,0%	25,0%	100,0%
Neotigason	Count	8	3	11	
	%	72,7%	27,3%	100,0%	
Remicade+MTX	Count	1	7	8	
	%	12,5%	87,5%	100,0%	
Stelara	Count	2	2	4	
	%	50,0%	50,0%	100,0%	
Total		Count	38	49	87
		%	43,7%	56,3%	100,0%

Fisher's Exact Test

	Value	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	24,442	,0001
N of Valid Cases	79	

Porovnávané skupiny	signifikance ^a
Enbrel vs. Metotrexát	0,028
Humira vs. Metotrexát	0,020

^a signifikance Fisherova přesného testu s Bonferroniho korekcí

Fisherův exaktní test prokázal, že k poklesu PASI skóre ve 24. týdnu o 75% a více došlo u signifikantně vyššího počtu pacientů léčených Enbrelem (75%), resp. Humirou (100%) ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem (25%), $p = 0,028$, resp. $p = 0,020$.

Tab. 17 Pokles BSA 12. týden o 50% a více

Crosstab

			pokles BSA 12.t <=50%		Total
			ne	ano	
medikace	Cyklosporin	Count	2	10	12
		%	16,7%	83,3%	100,0%
	Enbrel+MTX	Count	2	2	4
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Enbrel	Count	15	14	29
		%	51,7%	48,3%	100,0%
	Humira	Count	1	8	9
		%	11,1%	88,9%	100,0%
	Metotrexát	Count	9	7	16
		%	56,3%	43,8%	100,0%
Neotigason	Count	7	4	11	
	%	63,6%	36,4%	100,0%	
Remicade+MTX	Count	0	8	8	
	%	,0%	100,0%	100,0%	
Stelara	Count	0	4	4	
	%	,0%	100,0%	100,0%	
Total		Count	36	57	93
		%	38,7%	61,3%	100,0%

Fisher's Exact Test

	Value	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	17,247	,003
N of Valid Cases	85	

Tab. 18 Pokles BSA 24. týden o 50% a více

Crosstab

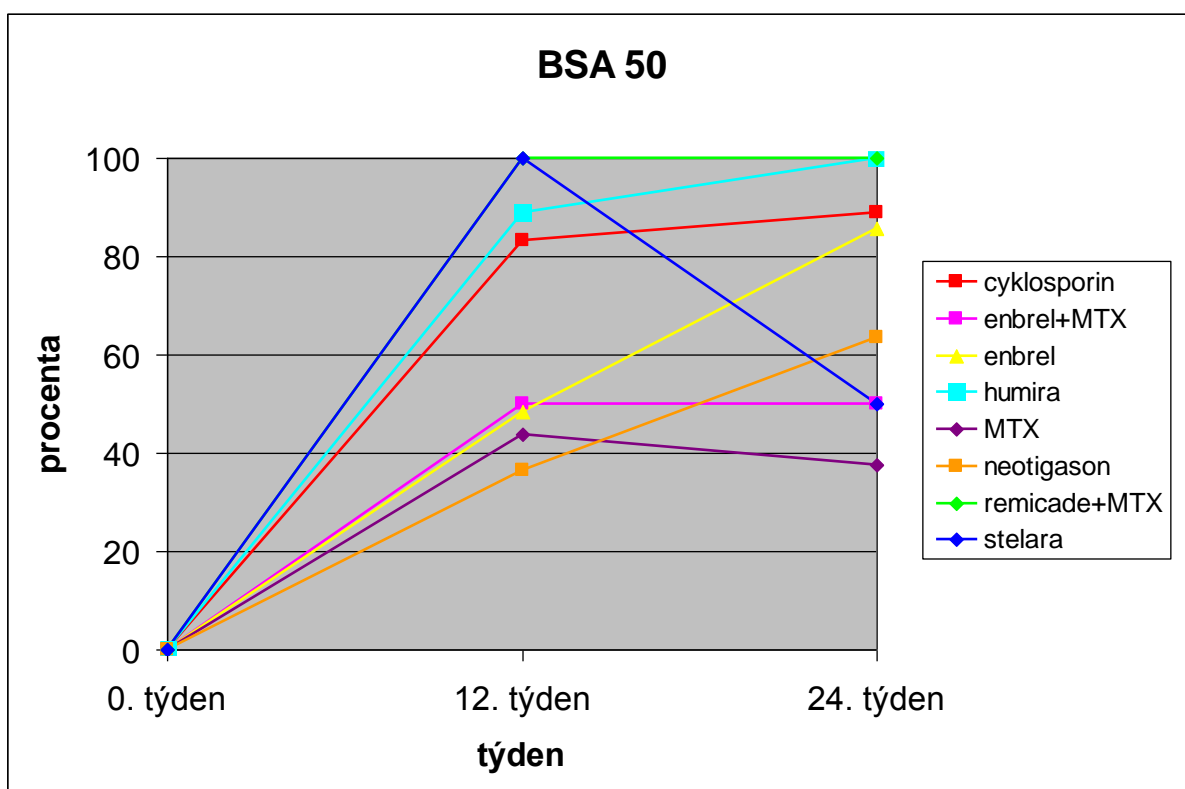
			pokles BSA 24.t<=-50%		Total
			ne	ano	
medikace	Cyklosporin	Count	1	8	9
		%	11,1%	88,9%	100,0%
	Enbrel+MTX	Count	2	2	4
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Enbrel	Count	4	24	28
		%	14,3%	85,7%	100,0%
	Humira	Count	0	7	7
		%	,0%	100,0%	100,0%
	Metotrexát	Count	10	6	16
		%	62,5%	37,5%	100,0%
Neotigason	Count	4	7	11	
	%	36,4%	63,6%	100,0%	
Remicade+MTX	Count	0	8	8	
	%	,0%	100,0%	100,0%	
Stelara	Count	2	2	4	
	%	50,0%	50,0%	100,0%	
Total	Count	23	64	87	
	%	26,4%	73,6%	100,0%	

Fisher's Exact Test

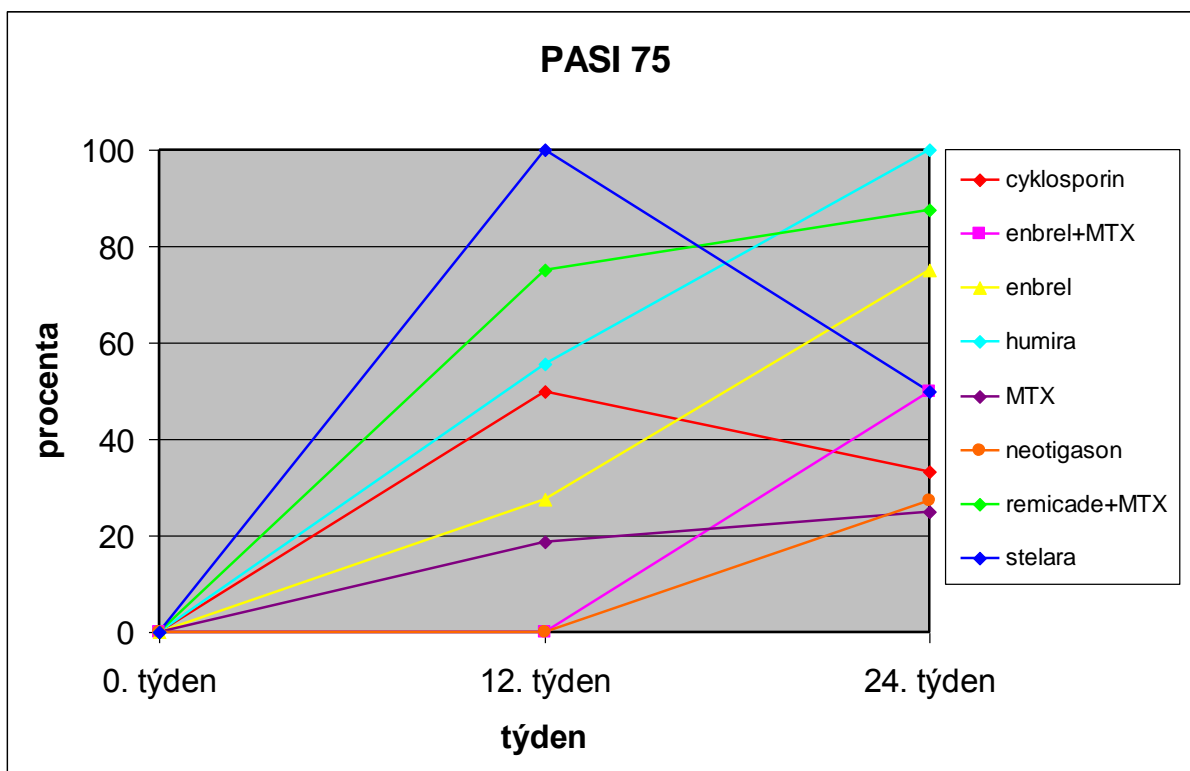
	Value	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	17,778	,001
N of Valid Cases	79	

Při porovnání poklesu indexu BSA o 50% a více ve 12. a 24. týdnu nebyly mezi skupinami pacientů léčenými různými preparáty zjištěny Fischerovým exaktním testem signifikantní rozdíly.

Graf 6 Rozdíly v indexu BSA 50 ve 12. a 24. týdnu vyjádřené graficky



Graf 7 Rozdíly v indexu PASI 75 ve 12. a 24. týdnu vyjádřené graficky



Tab. 19 Procentuální výskyt nežádoucích účinků v průběhu léčby jednotlivými preparáty

Crosstabulation

			Výskyt nežádoucích účinků		Total
			ne	ano	
medikace	Cyklosporin	Count	3	10	13
		%	23,1%	76,9%	100,0%
	Enbrel+MTX	Count	2	2	4
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Enbrel	Count	18	11	29
		%	62,1%	37,9%	100,0%
	Humira	Count	7	4	11
		%	63,6%	36,4%	100,0%
	Metotrexát	Count	8	9	17
		%	47,1%	52,9%	100,0%
Neotigason	Count	2	11	13	
	%	15,4%	84,6%	100,0%	
Remicade+MTX	Count	7	1	8	
	%	87,5%	12,5%	100,0%	
Stelara	Count	3	1	4	
	%	75,0%	25,0%	100,0%	
Total		Count	50	49	99
		%	50,5%	49,5%	100,0%

Fisher's Exact Test

	Value	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	16,921	,004
N of Valid Cases	91	

Neotigason vs. Remicade+MTX: $p = 0,033$

Tabulka 19 znázorňuje procentuální výskyt nežádoucích účinků při terapii jednotlivými preparáty v průběhu 24týdenního sledování. Zahrnuje výskyt jakýchkoliv subjektivních a objektivních vedlejších účinků bez ohledu na intenzitu jejich závažnosti. Do tabulky nejsou zavzati dva pacienti, u nichž monoterapie infliximabem musela být ukončena po aplikaci první resp. druhé infuze pro vznik závažné alergické reakce. U ostatních pacientů

léčených biologickými preparáty se jednalo většinou o mírné nežádoucí účinky, zejména o lehké respirační infekty, které nevyžadovaly přerušování terapie. U Enbrelu byly navíc častější reakce v místě vpichu - zarudnutí se objevilo u čtyř pacientů - a ojediněle se v úvodu terapie objevil pruritus a cefalea. Ze závažnějších vedlejších účinků vyžadujících delší vysazení Enbrelu se u jedné pacientky jednalo o bronchopneumonii a u jiné o přechodnou elevaci transamináz. Herpes zoster zkomplikoval u jednoho pacienta průběh léčby adalimumabem. U jedné pacientky léčené ustekinumabem byla odložena aplikace jedné dávky o 4 týdny z důvodu vleklého respiračního infektu.

U konvenčních léků (cyklosporin, methotrexát, acitretin) se často vyskytla špatná tolerance léčby s řadou subjektivních nežádoucích účinků při běžných terapeutických dávkách a u řady pacientů proto bylo nutné redukovat dávku s následným selháním léčebného efektu.

U pacientů léčených cyklosporinem se jednalo zejména o únavu, pocení, třes, u dvou pacientů se vyskytly silné bolesti hlavy a nauzea. Z objektivních nežádoucích účinků se v průběhu terapie cyklosporinem u tří pacientů rozvinula hypertenze, u dvou byla zaznamenána elevace sérových lipidů a u jednoho se rozvinula gingivitida. U jedné pacientky byl po 6 měsících terapie při preventivním mamografickém vyšetření diagnostikován karcinom prsu a terapie musela být ukončena.

V průběhu léčby methotrexátem byly uváděny ve třech případech zažívací potíže – nauzea i zvracení, u jednoho výrazná únava a slabost. Z objektivních příznaků byla zaznamenána u jedné pacientky difúzní alopecie, u dvou pacientů elevace jaterních enzymů a rovněž ve dvou případech myelosuprese s rozvojem leukopenie a anémie.

U pacientů léčených acitretinem byla frekvence mírných i závažných vedlejších účinků nejvýraznější, celkem u 11 ze 13 pacientů léčených tímto přípravkem. Většinou pacientů byla uváděna výrazná, značně obtěžující suchost sliznic. U čtyř pacientů se rozvinula

poléková hepatopatie s nutností okamžitého ukončení terapie. U dvou pacientů byl patrný výrazný vzestup sérových lipidů.

Celkem u 12 pacientů léčených kombinovanou terapií (Remicade+MTX, Enbrel+MTX) byly zaznamenány pouze mírné nežádoucí účinky, z toho u dvou pacientů léčených kombinací Enbrel + methotrexát lehčí respirační infekce a u jednoho pacienta léčeného kombinací Remicade + methotrexát nauzea, která ustoupila po redukci dávky MTX. V rámci objektivit je nutné připomenout, že dávky methotrexátu v kombinované terapii s infliximabem a etanerceptem byly v porovnání s monoterapií MTX na dolní hranici dávkovacího schématu (5-7,5mg 1x týdně).

Signifikantní rozdíl ve výskytu nežádoucích účinků mezi jednotlivými preparáty či léčebnými metodami prokázaný Fisherovým exaktním testem byl pouze u skupiny pacientů léčených Neotigasonem (84,6%) ve srovnání se skupinou léčenou Remicade+MTX (12,5%), $p = 0,033$.

Kontingenční tabulka (tab. 16), srovnávající výskyt nežádoucích účinků souhrnně mezi skupinami léčenými konvenčními přípravky, biologickými preparáty a kombinovanou terapií a vyhodnocená Fischerovým přesným testem, však prokázala signifikantně vyšší výskyt nežádoucích účinků u konvenční léčby (69,8%) ve srovnání s biologickou léčbou (36,4%) resp. kombinovanou léčbou (25,0%), $p=0,008$ resp. $p=0,023$.

Tab. 20 Kontingenční tabulka - Porovnání výskytu nežádoucích účinků u skupiny konvenčních preparátů (Cyklosporin, Metotrexát, Neotigason), biologických přípravků (Enbrel, Humira, Stelara) a kombinované léčby (Remicade+MTX, Enbrel+MTX).

Crosstabulation

			nežádoucí účinky		Total
			ne	ano	
léčba	biologická	Count	28	16	44
		% within léčba	63,6%	36,4%	100,0%
	kombinovaná	Count	9	3	12
		% within léčba	75,0%	25,0%	100,0%
	konvenční	Count	13	30	43
		% within léčba	30,2%	69,8%	100,0%
Total		Count	50	49	99
		% within léčba	50,5%	49,5%	100,0%

Signifikance Fisherova přesného testu (Fisher's exact test) s Bonferroniho korekcí
signifikance

	p (Fisherův přesný test)
konvenční vs. biologická	0,008
konvenční vs. kombinovaná	0,023
biologická vs. kombinovaná	1,000

Současně s parametrem DLQI byl u pacientů léčených biologickými preparáty nebo kombinovanou terapií sledován výskyt pocitů úzkosti a depresivních stavů v 0. a 24. týdnu léčby. Statisticky významný rozdíl ve výskytu pocitu úzkosti a deprese nebyl mezi pacienty léčenými různými preparáty v 0. ani ve 24. týdnu zjištěn, viz tab. 21a, 21b. (Fisherův přesný test, $p = 0,771$, resp. $p = 0,785$).

Tab. 21 Výskyt úzkostných a depresivních stavů 0. týden a 24. týden

Tab. 21a

Crosstab

			úzkost, deprese 0.týden		Total
			ne	ano	
medikace	Enbrel	Count	13	13	26
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Enbrel+MTX	Count	1	2	3
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	Humira	Count	3	5	8
		%	37,5%	62,5%	100,0%
	Remicade+MTX	Count	1	3	4
		%	25,0%	75,0%	100,0%
	Stelara	Count	1	0	1
		%	100,0%	,0%	100,0%
Total		Count	19	23	42
		%	45,2%	54,8%	100,0%

Fisher's Exact Test

	Value	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	2,461	,771
N of Valid Cases	42	

Tab. 21b**Crosstab**

			úzkost, deprese 24. týden		Total
			ne	ano	
medikace	Enbrel	Count	22	4	26
		%	84,6%	15,4%	100,0%
	Enbrel+MTX	Count	3	0	3
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Humira	Count	6	2	8
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	Remicade+MTX	Count	3	1	4
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	Stelara	Count	1	0	1
		%	100,0%	,0%	100,0%
	Total	Count	35	7	42
		%	83,3%	16,7%	100,0%

Fisher's Exact Test

	Value	Exact Sig. (2-sided)
Fisher's Exact Test	2,019	,785
N of Valid Cases	42	

Pomocí testu posunu McNemar jsme dále srovnávali výskyt pocitu úzkosti a deprese v 0. týdnu a 24. týdnu v jednotlivých skupinách. Výsledky jsou v tab. 22a – 22e. Signifikantní pokles pocitu úzkosti a deprese ve 24. týdnu byl zjištěn pouze ve skupině pacientů, kteří byli léčeni Enbrelem. U 17 pacientů (65,4%) se úzkost a deprese 24. týden léčby v porovnání s 0. týdnem nezměnila. U 9 pacientů (34,6%) došlo 24. týden léčby k vymizení příznaků úzkosti a deprese. Tato změna je statisticky signifikantní, $p = 0,004$.

Tab. 22a

Crosstabulation^a

			úzkost, deprese 24. týden		Total
			ne	ano	
úzkost, deprese 0. týden	ne	Count	13	0	13
		% of Total	50,0%	,0%	50,0%
	ano	Count	9	4	13
		% of Total	34,6%	15,4%	50,0%
Total		Count	22	4	26
		% of Total	84,6%	15,4%	100,0%

a. medikace = Enbrel

McNemar Test^b

	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,004
N of Valid Cases	26	

b. medikace = Enbrel

Tab. 22b

Crosstabulation^a

			úzkost, deprese 24. týden		Total
			ne	ano	
úzkost, deprese 0.týden	ne	Count	1	0	1
		% of Total	33,3%	,0%	33,3%
	ano	Count	2	0	2
		% of Total	66,7%	,0%	66,7%
Total		Count	3	0	3
		% of Total	100,0%	,0%	100,0%

a. medikace = Enbrel+MTX

Tab. 22c

Crosstabulation^a

			úzkost, deprese 24. týden		Total
			ne	ano	
úzkost, deprese 0.týden	ne	Count	3	0	3
		% of Total	37,5%	,0%	37,5%
	ano	Count	3	2	5
		% of Total	37,5%	25,0%	62,5%
Total		Count	6	2	8
		% of Total	75,0%	25,0%	100,0%

a. medikace = Humira

McNemar Test^b

	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,250
N of Valid Cases	8	

b. medikace = Humira

Tab. 22d

Crosstabulation^a

			úzkost, deprese 24. týden		Total
			ne	ano	
úzkost, deprese 0.týden	ne	Count	1	0	1
		% of Total	25,0%	,0%	25,0%
	ano	Count	2	1	3
		% of Total	50,0%	25,0%	75,0%
Total		Count	3	1	4
		% of Total	75,0%	25,0%	100,0%

a. medikace = Remicade+MTX

McNemar Test^b

	Value	Exact Sig. (2-sided)
McNemar Test		,500
N of Valid Cases	4	

b. medikace = Remicade+MTX

Tab. 22e

Crosstabulation^a

			úzkost, deprese 24. týden		Total
			ne	ano	
úzkost, deprese 0.týden	ne	Count	1	0	1
		% of Total	100,0%	,0%	100,0%
	ano	Count	0	0	0
		% of Total	,0%	,0%	,0%
Total		Count	1	0	1
		% of Total	100,0%	,0%	100,0%

a. medikace = Stelara

5. Diskuze

S ohledem na pokroky ve výzkumu patogeneze psoriázy jsou v posledních několika letech pro terapii této choroby dostupné zcela nové preparáty ze skupiny selektivních imunosupresiv, které zásadně změnily prognózu a kvalitu života pacientů s nejtěžšími formami onemocnění. Tyto přípravky, tzv. biologika, byla zavedena i do terapie dalších imunitně podmíněných onemocnění, jejichž patogeneze je v mnohých rysech blízka psoriáze (19, 186). Zavedení těchto přípravků do dermatologické praxe znamenalo určitou renesanci systémové terapie psoriázy obecně. Přístup k používání konvenčních preparátů byl totiž na řadě dermatologických pracovišť v České republice ještě v nedávné minulosti značně defenzivní, snad s výjimkou fototerapie, která je řazena rovněž mezi metody systémové konvenční terapie. Vypracování doporučených postupů České dermatovenerologické společnosti pro biologickou léčbu psoriázy v r. 2006, vycházejících z doporučení velkých národních společností, znamenalo změnu v přístupu k systémové terapii (18). Léčba pacientů s těžkými formami onemocnění se začala soustřeďovat do specializovaných center velkých nemocnic a postupem času byla vypracována poměrně dobrá organizace péče o tyto nemocné. Protože předpokladem pro nasazení biologické léčby je kromě závažnosti choroby selhání alespoň dvou ze čtyř konvenčních terapeutických postupů případně jejich kontraindikace, počty pacientů léčených různými metodami systémové terapie se výrazně zvýšily (139). Tato opatření vedla k výraznému zlepšení kvality života nemocných a řadě pacientů umožnila návrat do běžného života (106, 161, 164, 197). Určitá „podléčenost“ pacientů s těžkými formami psoriázy však v České republice stále přetrvává, a to hlavně z důvodu poměrně skeptického přístupu ambulantních dermatologů ke konvenční systémové léčbě. Příčinou rezervovanosti ambulantních specialistů k těmto metodám léčby je pravděpodobně zejména značná časová náročnost péče o tyto nemocné, související s nutností pravidelných klinických a laboratorních kontrol. Do center biologické léčby se pak velmi často dostávají pacienti, kteří

sice splňují kritéria pro terapii biologiky z pohledu závažnosti onemocnění, nikoliv však z pohledu vyčerpání ostatních léčebných možností. Snahou lékařů z center by měla být co nejširší propagace bezpečné systémové léčby těžkých forem psoriázy i na spádových pracovištích, zejména v ordinacích s dostupným laboratorním zázemím. Jen tak lze dosáhnout stavu, kdy každému pacientovi bude poskytnuta léčba optimální s ohledem na závažnost psoriázy a celkový zdravotní stav, neboť je nad rámec kapacitních možností specializovaných center soustředit a dispenzarizovat všechny pacienty ze spádového regionu léčené konvenčními přípravky.

Hlavním cílem předkládané práce bylo zhodnocení vlastních zkušeností s jednotlivými metodami systémové léčby psoriázy, porovnání výsledků léčby s výstupy jiných rozsáhlých souborů a posouzení její bezpečnosti. Do souboru sledovaných pacientů byli zařazeni pouze ti nemocní, kteří byli během posledních čtyř let po dobu léčby kterýmkoliv přípravkem klinicky a laboratorně sledováni alespoň po dobu 24 týdnů ve specializované poradně kožní kliniky. Tuto podmínku nesplnila řada pacientů léčených konvenčními preparáty, kteří byli sledováni na spádovém pracovišti a v našem centru pouze konzultováni. Z těchto důvodů nejsou počty pacientů v jednotlivých léčebných skupinách našeho souboru příliš rozsáhlé, výsledky přesto nabízí některé zajímavé skutečnosti. Do sledovaného souboru byli dále zařazeni pouze pacienti se středně těžkou a těžkou formou chronické ložiskové psoriázy, nemocní s dalšími závažnými formami onemocnění (např. palmoplantární, pustulózní) nebyli vzhledem k malému počtu případů předmětem sledování z důvodu nemožnosti statistického zpracování. Vyhodnocení účinnosti v dlouhodobějším horizontu nebylo předmětem sledování. Jedním z důvodů byla skutečnost, že by došlo k další významné početní redukci souboru pacientů v jednotlivých skupinách léčených konvenčními preparáty a obtížnému statistickému vyhodnocení výsledků. Na rozdíl od pacientů léčených biologiky byla u pacientů

na konvenční terapii z různých důvodů, které budou dále diskutovány, mnohem častěji nutná změna léčebné strategie již po několika měsících.

Posuzované skupiny pacientů nevykazovaly statisticky signifikantní rozdíl ve věkové struktuře ani v distribuci podle pohlaví. Jedním ze stěžejních sledovaných kritérií bylo posouzení efektivity jednotlivých léčebných postupů, měřených standardně vyjádřením procenta pacientů, kteří dosáhli ve sledovaných intervalech PASI 75 a BSA 50. Současně byl v jednotlivých skupinách vyhodnocen průměrný pokles PASI skóre a indexu BSA. Účinnost jednotlivých léčebných metod byla srovnávána v horizontu 6 měsíců, zmíněné parametry byly vyhodnoceny ve 12. a 24. týdnu léčby. Průměrný pokles PASI i BSA ve všech skupinách logicky vzájemně koreloval. Podle předpokladů byl nejvyšší průměrný pokles obou indexů zaznamenán u monoklonálních protilátek infliximabu (v kombinaci s nízkou dávkou MTX) a adalimumabu, o něco nižší, přesto velmi významný, u etanerceptu. Proti očekávání byl průměrný pokles nižší u pacientů léčených ustekinumabem a kombinací etanerceptu s methotrexátem. V těchto případech však byla objektivita výsledných hodnot značně ovlivněna zejména velmi malým počtem pacientů v obou skupinách. V úvahu je třeba brát další skutečnosti, které významně ovlivnily konečné výsledky zejména u tak malých skupin pacientů. Jedná se především o charakteristiky nemocných z pohledu jejich hmotnosti, přidružených onemocnění a předchozí terapie (134, 155). U všech pacientů léčených biologickými preparáty byly podávány standardní dávky bez ohledu na tělesnou hmotnost s výjimkou infliximabu, kde byla dávka zvykle titrována v miligramech na kilogram tělesné hmotnosti. Terapeutická odezva byla u řady pacientů významně ovlivněna také předchozí terapií, kdy u řady nemocných došlo po nuceném vysazení efalizumabu k rebound fenoménu (134). Tato skutečnost se promítla zejména ve skupině pacientů léčených kombinací Enbrel + MTX, kde terapeutická odezva měřená indexem PASI a BSA byla proti předpokladům v průměru výrazně nižší než u ostatních skupin pacientů léčených biologiky včetně

monoterapie Enbrem a byla přibližně srovnatelná se skupinou pacientů léčených monoterapií methotrexátem a acitretinem.

Výsledky statistického vyhodnocení poklesu PASI a BSA ve 12. resp. 24. týdnu testem Mann-Whitney jsou do jisté míry v korelaci s výsledky rozsáhlejších studií. Obecně dokumentují rychlý nástup účinku monoklonálních protilátek infliximabu i adalimumabu ve srovnání s etanerceptem (12, 153). Dalším výstupem je signifikantně nižší účinnost methotrexátu a acitretinu v porovnání se všemi ostatními skupinami v týdnu 12. a 24., což je překvapivé zejména u methotrexátu, kde je účinnost uváděna většinou vyšší (12, 153, 158, 172, 174). Mezi konvenčními preparáty je signifikantně nejvyšší účinnost ve 12. týdnu u cyklosporinu, efekt se však ve skupině sledovaných pacientů výrazně snížil ve 24. týdnu. Statistická analýza poklesu PASI skóre o 75% a BSA o 50% v jednotlivých skupinách s použitím Fischerova exaktního testu již vykazuje výrazně nižší počet statisticky signifikantních rozdílů, difference jsou přesto v jednotlivých skupinách patrné a zřetelně je znázorňují grafy (graf 6, 7). Ze srovnání účinnosti jednotlivých léčebných postupů ve 24. týdnu terapie vyplývá vyšší účinnost biologických přípravků proti konvenčním lékům. Skupiny pacientů léčených ustekinumabem a kombinací etanercept+methotrexát nebyly z hlediska počtu pacientů reprezentativní, navíc výsledky byly významně ovlivněny výše zmíněnými faktory – hmotností pacientů a předchozí terapií. Ve shodě s literárními údaji se potvrdil stupňovitý nástup účinku etanerceptu, který dosahoval maxima až po několika měsících, takže procento nemocných dosahujících PASI 75 se ve 24. týdnu přiblížilo procentu pacientů léčených monoklonálními protilátkami (60, 187, 200).

U konvenčních preparátů byla účinnost léčby ve srovnání s výsledky rozsáhlých studií nižší (133, 153, 158, 172, 174). Jednoznačným důvodem byl častý výskyt subjektivních a objektivních nežádoucích účinků, který neumožňoval u velké části pacientů dlouhodoběji udržovat optimální terapeutickou dávku. Po redukci dávky došlo ke zmírnění většiny

vedlejších účinků, současně ale nastalo významné snížení účinnosti, zejména u cyklosporinu. Nejvyšší frekvence i závažnost vedlejších účinků se projevila u acitretinu, kdy u čtyř pacientů se objevila významná poléková hepatopatie, a to již při nízkých terapeutických dávkách (25mg/den) s nutností okamžitého vysazení přípravku. U biologických preparátů byly zaznamenány většinou pouze mírné vedlejší účinky, které až na výjimky nevyžadovaly dlouhodobější přerušování léčby ani úpravu dávkování, takže na rozdíl od konvenčních preparátů neovlivňovaly terapeutický efekt.

Kromě objektivních ukazatelů účinnosti terapie byly u pacientů léčených biologickými preparáty podrobeny analýze i subjektivní pocity nemocných, vyjádřené parametrem DLQI a výskytem úzkostných a depresivních stavů. Hodnocení nemohlo být provedeno u pacientů léčených ustekinumabem, protože dotazník byl adekvátně vyplněn pouze jedním pacientem. Lze konstatovat, že současně se zlepšením objektivních symptomů došlo u nemocných léčených biologiky ve 24. týdnu k významnému procentuálnímu poklesu DLQI skóre. Značné procento pacientů v jednotlivých skupinách rovněž přestalo trpět úzkostnými a depresivními stavy, přičemž statisticky signifikantní byla tato změna ve skupině pacientů léčených etanerceptem.

Porovnání účinnosti kombinované systémové terapie (s výjimkou použití fototerapie) s monoterapií nebylo s ohledem na malý počet pacientů ve srovnávaných skupinách zcela objektivní a data nebylo možné podrobit statistické analýze. Kombinovaná terapie byla použita u čtyř pacientů léčených etanerceptem a methotrexátem (5-7,5mg 1x týdně) a u skupiny 8 pacientů léčených infliximabem a methotrexátem (5-7,5mg 1x týdně). Pacienti léčení monoterapií etanerceptem dosáhli v průměru lepších parametrů než pacienti, u kterých byly přidány nízké dávky methotrexátu. Jak bylo výše uvedeno, k těmto výsledkům je nutno přistupovat rezervovaně především z důvodu malého počtu pacientů léčených kombinací etanercept + MTX a individuální charakteristiky jednotlivých pacientů. Stran bezpečnosti a

výskytu nežádoucích účinků nebyly v uvedených souborech sledovány zásadnější rozdíly. U infliximabu byl poměr pacientů opačný, monoterapie byla podána čtyřem pacientům, kombinovaná léčba s methotrexátem osmi pacientům. U dvou pacientů léčených monoterapií došlo při prvních infuzích infliximabu k závažným alergickým reakcím a léčba musela být ukončena. Zbývající počet pacientů dlouhodoběji léčených infliximabem již neumožnil statistické vyhodnocení výsledků této terapie. Přesto ve shodě s literárními údaji můžeme na základě našich zkušeností konstatovat jako daleko výhodnější použití kombinace infliximabu s nízkou dávkou metotrexátu. Methotrexát snižuje frekvenci tvorby protilátek proti infliximabu, které se podílejí na vzniku alergických infuzních reakcí a kromě toho jsou také příčinou selhání účinnosti preparátu při dlouhodobějším podávání (27, 84, 85, 132, 186). Stejně jako u revmatologických pacientů byla proto preferována tato kombinace před monoterapií infliximabem všude tam, kde MTX nebyl kontraindikován. Dalším důvodem pro nasazení kombinované terapie infliximab +MTX resp. etanercept + MTX u některých nemocných byla současná přítomnost těžší formy psoriatické artritidy. U těchto pacientů bylo ve shodě s literárními údaji možno očekávat benefit této terapie nejen z pohledu kožního, ale zejména kloubního postižení (24, 31, 119, 176, 178).

V rámci specializované poradny pro terapii psoriázy jsou na kožní klinice kromě pacientů s těžkými formami chronické ložiskové psoriázy léčeni systémovými terapeutickými postupy i pacienti s dalšími závažnými klinickými variantami onemocnění. Vzhledem k malému počtu případů však tyto nemocní nemohli být předmětem statistické analýzy a nebyli zařazeni do srovnávacích souborů. Část těchto případů již byla demonstrována formou kazuistických sdělení na různých odborných akcích nebo formou literárních příspěvků (185). V posledním období se jednalo o čtyři pacienty s dominujícím palmoplantárním postižením, tři pacienty s erythrodermickou psoriázou a jednoho nemocného s generalizovanou pustulózní psoriázou (obr. 18-23, 34) Vzhledem k selhání konvenčních terapeutických postupů jsou

všichni tito nemocní v současné době léčení biologickými preparáty. U pacientů s generalizovanými formami byla dle aktuálních doporučení zvolena terapie monoklonálními protilátkami ze skupiny inhibitorů TNF alfa (29, 170). Infliximabem jsou léčení tři pacienti, adalimumabem jeden pacient. U všech nemocných došlo již po nasazení prvního přípravku k navození remise, která přetrvává dlouhodobě.

Výrazně horší odpověď a větší rezistence na biologickou léčbu byla zaznamenána u palmoplantárních forem, kde se potvrdila obecně známá horší terapeutická odpověď. Tato varianta může mít výrazně horší vliv na kvalitu života než klasické formy chronické ložiskové psoriázy s plošně mnohem výraznějším rozsahem bez současného postižení dlaní a chodidel (92). S ohledem na asociovanou PsA byly u této skupiny pacientů zvoleny inhibitory TNF alfa. U jednoho nemocného byla léčba zahájena etanerceptem s přechodným zlepšením a vymizením efektu po několika měsících. Následné převedení na infliximab se neosvědčilo, teprve při léčbě adalimumabem byla navozena klinicky významná remise (obr. 22, 23). Další dva pacienti jsou od začátku uspokojivě stabilizováni na adalimumabu, jeden na kombinované léčbě infliximab + MTX. Častěji se objevující mírnější exacerbace palmoplantárních projevů se daří potlačit současnou intenzivnější zevní terapií. Jedním z důvodů pro torpidnost této varianty psoriázy může být chronická mechanická iritace těchto oblastí a podíl Köbnerova izomorfního fenoménu (17, 47, 90).

6. Konkrétní závěry

Péče o pacienty s těžkými formami psoriázy je dnes převážně soustředěna do velkých fakultních a krajských nemocnic, alespoň z pohledu poskytování systémové léčby, vyjma fototerapie. Tento stav logicky vyústil v roce 2005 ve vznik „Center pro biologickou léčbu psoriázy“. S nástupem biologických preparátů do terapeutické praxe psoriázy došlo současně k renesanci konvenčních systémových léčebných postupů. Důvodem pro popularizaci systémové terapie psoriázy jsou zejména mnohem detailnější poznatky etiopatogeneze tohoto onemocnění. Psoriáza již není považována za čistě kožní onemocnění, je prokázána její provázanost s celou řadou komorbidit (7, 63, 91, 110, 144, 201). Včasné zahájení systémové léčby u těžkých forem onemocnění tak může významně zlepšit celkovou kvalitu života pacientů, zamezit jejich invalidizaci. Současně se předpokládá příznivý vliv selektivní imunosupresivní léčby na průběh některých přidružených onemocnění, jehož odrazem je např. snížení rizika výskytu kardiovaskulárních chorob a prodloužení celkové doby života těchto nemocných (55, 56, 143, 166, 199). Přestože největší zkušenosti se systémovou terapií mají z uvedených důvodů právě dermatologové z velkých nemocnic, je žádoucí, aby se na péči a dispenzarizaci těžkých psoriatiků léčených konvenčně podíleli i dermatologové z menších regionálních pracovišť. Kapacity specializovaných center jsou omezené a pro řadu nemocných ze vzdálenějších lokalit může být omezená i jejich dostupnost. Část rutinní péče a dispenzarizace je proto žádoucí přenést podobně jako v revmatologii na edukované regionální dermatology a do center soustředit pacienty komplikované, včetně pacientů vyžadujících terapii biologickou.

Srovnání účinnosti konvenční systémové terapie a léčby biologické vychází v našem souboru výrazně ve prospěch biologických preparátů. Přestože u řady nemocných je možné navodit uspokojivou remisi i konvenčními léky, dlouhodobější užití vyšších, klinicky účinných dávek je často limitováno jejich toxicitou a špatnou tolerancí (145). Nejhuře ve

sledovaném souboru vychází z tohoto pohledu acitretin, kde i při relativně nízkých dávkách byla zaznamenána u významného procenta pacientů hepatotoxicita, překvapivě vyšší než u methotrexátu. Methotrexát při přibližně stejné účinnosti jako acitretin vykazoval méně závažných vedlejších účinků. U části pacientů se však při dávkách MTX vyšších než 10mg 1x týdně objevovaly zejména výše uvedené subjektivní potíže, které limitovaly dosažení účinnějších terapeutických hladin. Tato situace je u některých pacientů, především těch s dyspeptickými potížemi, částečně řešitelná parenterální aplikací methotrexátu. Ta však zatím není českými dermatology zpravidla rutinně využívána. Užití cyklosporinu potvrdilo svoji oprávněnost v krátkodobých terapeutických režimech, výskyt hypertenze a dalších vedlejších účinků u většího počtu pacientů po několika týdnech léčby již při spodní dávkovací hranici (2,5mg/kg/den) zabránilo kontrolovat onemocnění dlouhodoběji. Protože se vedlejší účinky tří výše zmíněných preparátů do značné míry překrývají, nelze v současné době považovat za optimální řešení ani režim tzv. rotační terapie, kdy se jednotlivé léky po určité době střídají.

Efektivita biologických preparátů v námi sledovaném souboru byla jednoznačně vyšší ve srovnání s konvenční systémovou terapií. Dokumentuje to ve sledovaných časových intervalech pokles PASI skóre a indexu BSA často na hladině statistické významnosti. Selektivní mechanismus účinku, poměrně dobrá tolerance přípravků a výskyt méně četných a méně závažných vedlejších účinků, které až na výjimky u většiny pacientů nevyžadovaly dlouhodobější přerušování či úplné ukončení terapie se ukázaly být hlavními výhodami biologické léčby. U většiny pacientů léčených biologickými preparáty nebylo nutné v průběhu 24týdenního sledování standardní dávku navyšovat. Přechodné event. dlouhodobější zvýšení dávek či zkrácení aplikačních intervalů u jednotlivých biologických preparátů (etanercept 50mg 2x týdně, adalimumab 80mg 1x za 2 týdny resp. 40mg 1x týdně, ustekinumab 90mg 1x za 12 týdnů, infliximab infuze v intervalu kratším než 8 týdnů) nebylo ani v rozsáhlých

studiích provázeno vyšší frekvencí či závažností vedlejších účinků (114, 116, 117, 135, 150, 162, 196). Pro navození rychlejší remise či zvládnutí částečné exacerbace onemocnění je proto možné na rozdíl od konvenčních preparátů využít razantnějších alternativních dávkovacích režimů bez většího rizika akcelerace toxicity léků. Tyto alternativní režimy byly z výše uvedených důvodů s úspěchem použity v dalším průběhu léčby (po 24. týdnu) i u části pacientů sledovaného souboru. Spíše než toxicita razantnějších dávkovacích schémat u biologických preparátů brání jejich širšímu a zejména dlouhodobějšímu použití jejich ekonomická nákladnost. Z těchto důvodů je často v případě potřebného zvýšení léčebného účinku někdy předčasně přistupováno k převedení pacienta na jiný biologický preparát, což ovšem nemusí být z dlouhodobého hlediska vždy výhodné. Podle zkušeností z našeho centra je v těchto případech někdy racionálnější zvolit kombinovanou terapii.

Za osvědčenou kombinovanou metodu systémové léčby bez rizika zvýšené imunosuprese a toxicity považujeme kombinaci etanerceptu s nízkou dávkou methotrexátu. Ta je výhodná například v iniciační fázi terapie etanerceptem u rozsáhlých forem psoriázy k navození rychlejší remise onemocnění, ale preferována je především u artropatické psoriázy (31, 40, 76, 119, 176, 178, 210). Důvodem je prokázaný příznivý synergický efekt obou přípravků na kloubní postižení. V dermatologii, stejně jako v revmatologii, se jako výhodné ukazuje podávání infliximabu v kombinaci s nízkou dávkou methotrexátu, který snižuje frekvenci tvorby protilátek proti infliximabu, jež jsou asociovány s vyšším rizikem alergických reakcí a postupným snížením účinnosti infliximabu (27, 84, 85, 132, 176, 186). Tato skutečnost byla ověřena i u našich pacientů. Jako efektivní a relativně bezpečnou léčebnou kombinaci pro přechodné zvýšení účinnosti lze rovněž doporučit současné podávání nižších dávek acitretinu (10-20 mg/den) se všemi biologickými preparáty užívanými při terapii psoriázy (28, 33, 38). V praxi je tato kombinace nejčastěji používána u etanerceptu (28, 61, 76, 80). Její bezpečnost a účinnost jsme ověřili u několika našich pacientů

v pozdějším průběhu léčby po ukončení 24týdenního sledování, a to zejména ke zvládnutí částečných exacerbací onemocnění.

Při srovnání účinnosti a bezpečnosti monoterapie jednotlivými biologickými přípravky můžeme ve shodě s literárními údaji potvrdit pozvolný nástup účinku etanerceptu ve srovnání s monoklonálními protilátkami (4, 9, 80, 149, 153, 170, 200). V našem souboru bylo procento pacientů, kteří dosáhli PASI 75 ve 12. týdnu léčby etanerceptem, dokonce výrazně nižší než uvádějí rozsáhlé soubory. I přes značné rozdíly v procentuálním vyjádření počtu pacientů dosahujících PASI 75 v 12. týdnu léčby etanerceptem, adalimumabem nebo infliximabem nebyly tyto rozdíly statisticky signifikantní. Ve 24. týdnu léčby se rozdíly v procentu pacientů dosahujících PASI 75 při terapii všemi inhibitory TNF alfa minimalizovaly. U etanerceptu dosáhlo v našem souboru PASI 75 ve 12. týdnu léčby 75% pacientů, u adalimumabu a infliximabu výrazně nadstandardních 100% resp. 87,5%. Tato data je nutno brát s rezervou s ohledem na malé počty pacientů s výjimkou pacientů léčených etanerceptem, jejichž počet byl zárukou validnějších výsledků. Počtem pacientů limitované zkušenosti při léčbě ustekinumabem potvrdily známou skutečnost, že u pacientů, jejichž hmotnost je vyšší jak 100kg, je nutno přistoupit k zdvojnásobení běžného dávkování (90mg s.c.) podávaného v obvyklých časových intervalech, aby se dosáhlo srovnatelné zlepšení kožního nálezu s jinými biologickými preparáty (116, 150, 155, 182). Dvojnásobnou dávku na základě našich zkušeností doporučujeme použít již u pacientů s hmotností okolo 90kg. Ve 12. týdnu léčby ustekinumabem dosáhlo PASI 75 100% pacientů, ve 24. týdnu již pouze 50% pacientů. Hlavní příčinou této skutečnosti byla s největší pravděpodobností právě hmotnost nad 90kg u poloviny léčených pacientů. Na druhé straně můžeme konstatovat, že pro pacienty s nižší tělesnou hmotností je ustekinumab vysoce účinný preparát již při běžném dávkování 45mg s.c., a to i v případech, kde selhala předchozí léčba jinými biologickými preparáty ze skupiny inhibitorů TNF alfa.

Spolu se zlepšením objektivního kožního nálezu v průběhu terapie biologickými preparáty jsme prokázali i pozitivní změnu subjektivního vnímání nemoci (index DLQI) a ústup úzkostných a depresivních stavů. Rozdíly v poklesu DLQI a výskytu úzkosti a depresivních stavů při terapii různými biologickými preparáty nebyly statisticky signifikantní. Průměrný pokles DLQI bez ohledu na podávaný preparát byl 70%. Zlepšení psychického stavu nemocných v průběhu léčby biologickými preparáty je velmi významné a je jedním z důležitých faktorů úspěšného zařazení pacientů do běžného života (100, 138). Každý jedinec však vnímá a prožívá onemocnění psoriázou rozdílně, což bylo patrné při detailnějším rozboru dotazníků. Někteří pacienti s objektivně velmi závažným kožním a případně i kloubním postižením nehodnotili svůj stav měřeno indexem DLQI zcela pesimisticky, naopak někteří nemocní s mnohem mírnějším rozsahem kožních projevů vnímali svoje postižení jako velmi limitující a trpěli depresivními stavy. Obdobně ne u všech pacientů se objektivně dobrý léčebný efekt odrazil stejně pozitivně i v subjektivním vnímání choroby a naopak, i horší léčebná odezva byla u jiných hodnocena výborně. Při posuzování účinnosti léčby je proto důležité simultánně vnímat objektivní i subjektivní ukazatele a určovat taktiku léčby individuálně po domluvě s pacientem.

Při volbě biologického preparátu u pacientů s těžkou formou chronické ložiskové psoriázy se řídíme určitými zásadami, které shrnují aktualizované Doporučené postupy České dermatovenerologické společnosti (29). Ty vycházejí z doporučení jiných velkých národních společností. Je však třeba říci, že volba preparátu v první linii a ani v dalších liniích léčby není striktně dána. Významnou roli proto při volbě léčebného postupu hrají místní zvyklosti a osobní zkušenosti indikujícího lékaře. Odlišnosti ve struktuře a v mechanismu účinku jednotlivých preparátů je třeba důsledněji zohlednit u menšího procenta pacientů. Výběr nejvhodnějšího preparátu v těchto případech ovlivňují zejména přidružená onemocnění. Například u pacientů s profylakticky přeléčenou latentní tbc infekcí nebo chronickou

hepatitidou C je nejvhodnější etanercept, naopak u pacientů postižených současně nespecifickým střevním zánětem preferujeme infliximab nebo adalimumab (189). Mezi další faktory, které je třeba při volbě preparátu zohlednit, patří také flexibilita dávkování, farmakodynamické vlastnosti, délka aplikačních intervalů a rovněž schopnost pacienta spolupracovat. Z hlediska komfortu pacienta je tak jistě nejvhodnějším preparátem ustekinumab.

U případů s dominujícím palmoplantárním postižením se nám u několika pacientů nejlépe osvědčil adalimumab (185).

Pro pacienty s erythrodermickou psoriázou či do erythrodermie směřující psoriázou je v první linii indikováno nasazení monoklonálních protilátek adalimumabu nebo infliximabu (4, 29, 149, 153, 170). Na výběr máme dva preparáty s rozdílnou formou aplikace a diferentním aplikačním intervalem. Infliximab v infuzní formě je výhodný u pacientů, kteří mají problémy se samostatnou aplikací subkutánní injekce nebo je u nich obava z horší compliance. Některými pacienty může být rovněž preferován dlouhý aplikační interval. Určitou nevýhodou z pohledu dlouhodobější terapie může být u infliximabu poměrně častá tvorba protilátek snižujících účinnost přípravku. Preventivně je proto vhodné pacientům léčeným infliximabem, podobně jako v revmatologických indikacích, podávat současně nízkou dávku methotrexátu (84, 132, 148, 176, 178, 186).

U generalizované pustulózní psoriázy se jako optimální biologický preparát první volby jeví infliximab. Palmoplantární pustulózní psoriáza není podle současných poznatků indikována k biologické léčbě (170).

Při selhání prvního antagonisty TNF alfa je možné přejít na jiný inhibitor TNF alfa nebo přímo na ustekinumab. Terapie ustekinumabem se jeví podle provedených studií jako efektivní, vykazuje dobré bezpečnostní parametry a toleranci ze strany pacienta (114, 116, 150, 182). Naše zatím omezené zkušenosti tyto kladné reference potvrzují. Jako jednoznačné

pozitivum hodnotíme velmi dobrý terapeutický efekt ustekinumabu u pacientů, u kterých selhala terapie jedním resp. dvěma inhibitory TNF alfa. Odlišný mechanismus účinku ustekinumabu s velmi nadějnými terapeutickými výsledky staví tento preparát do role efektivní alternativy inhibitorů TNF alfa. Řada pacientů jistě ocení i velmi pohodlné dávkovací schéma.

Přestože ustekinumab je nově registrován i pro terapii psoriatické artritidy, je u pacientů s asociovanou PsA v první léčebné linii stále preferováno užití inhibitorů TNF alfa a ustekinumab je většinou alternativou v dalších liniích léčby (24, 69, 70, 132, 139, 149, 170, 176, 178). Jedna z pacientek sledovaného souboru má při terapii ustekinumabem kromě remise kožního postižení stabilizovány i symptomy PsA již déle než 24 měsíců.

Zatím jediným biologickým preparátem registrovaným pro léčbu těžkých forem dětské psoriázy je etanercept (147, 193). V zemích Evropské unie je možno tento preparát aplikovat od osmého roku dítěte. Vlastní zkušenosti s terapií etanerceptem u dětí zatím nemáme.

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

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

- 1) Léčba biologickými preparáty ve srovnání s konvenčními přípravky je účinnější.
- 2) Konvenční terapie je často limitována závažnými vedlejšími účinky s nutností redukovat její dávkování nebo ji ukončit. Největší toxicitu jsme pozorovali u acitretinu.
- 3) Biologické přípravky jsou kromě lepší účinnosti také dobře tolerovány. Při několikaměsíční terapii byly vedlejší účinky méně časté a zejména méně závažné.
- 4) Kombinovaná terapie etanerceptem resp. infliximabem s nízkou dávkou methotrexátu byla velmi dobře tolerována a nebyla provázena zvýšenou toxicitou ve srovnání s monoterapií uvedenými přípravky.
- 5) K dosažení adekvátního terapeutického efektu je třeba u pacientů s hmotností nad 90 kg zdvojnásobit běžnou dávku ustekinumabu.
- 6) Neprokázáli jsme vyšší účinnost kombinované terapie etanercept + MTX ve srovnání s monoterapií etanerceptem.
- 7) V prevenci alergických reakcí po infliximabu jsme si ověřili výhodu kombinace infliximabu s nízkou dávkou methotrexátu.
- 8) V neposlední řadě jsme u pacientů léčených biologickými preparáty pozorovali i významné zlepšení psychického stavu, simultánně s objektivním ústupem choroby.

Další výzkum přinese v dohledné době nové terapeutické možnosti pro léčbu těžkých forem psoriázy. Již dnes probíhají řady studií s novými biologickými preparáty určenými pro parenterální i perorální aplikaci. Velmi slibné výsledky přinášejí zejména klinické studie s inhibitory IL 17, které by měly již v brzké době obohatit terapeutické portfolium psoriázy (88, 122, 136). Nadějně se jeví ale i další preparáty např. ze skupiny inhibitorů Janus kináz (JAK), fosfodiesterázy 4 (PDE 4) nebo reversibilní modulátor sfingosin 1- fosfátového receptoru 1

(20, 59, 67, 86, 128, 198). Tyto přípravky s originálním mechanismem účinku jistě obohatí terapeutické portfolium psoriázy, zejména pokud se budou částečně odlišovat spektrem kontraindikací. Již dnes však máme k dispozici dostatečné možnosti, jak účinně kontrolovat průběh i těch nejtěžších forem psoriázy. S ohledem na chronický průběh psoriázy, častý začátek choroby v mladém věku a nutnost kontinuální biologické léčby u těchto nemocných je neméně důležité zaměřit pozornost na dlouhodobou bezpečnost těchto používaných preparátů a v neposlední řadě na jejich cenu. Z pohledu dlouhodobé bezpečnosti se u současně používaných inhibitorů TNF alfa jeví přibližně 10- ti letá data jako velmi slibná. Limitujícím faktorem pro ještě širší využití biologické léčby psoriázy a její dostupnost pro všechny indikované nemocné je tak v současné době finanční nákladnost této léčby, i když se vstupem biosimilárních přípravků na trh a snížením ceny celé lékové skupiny inhibitorů TNF alfa se situace částečně zlepšila.

7. Souhrn

Předmětem předkládané práce bylo analyzovat účinnost a částečně i bezpečnost a toleranci aktuálně používaných systémových preparátů určených pro terapii psoriázy. Celkem bylo léčeno a sledováno 66 pacientů s těžkou formou chronické ložiskové psoriázy, kteří byli rozděleni do jednotlivých skupin podle druhu aplikované léčby. Část pacientů byla hodnocena opakovaně ve více skupinách, protože u nich v průběhu sledovaného období muselo být vystřídáno více léčebných postupů. Součet počtu pacientů v jednotlivých skupinách je tak vyšší než celkový počet pacientů. Účinnost jednotlivých léčebných postupů byla posuzována pomocí indexu PASI a BSA. V porovnání s konvenčními léky byla prokázána obecně lepší efektivita biologických preparátů. Hlavní příčinu vidíme ve výrazně horší toleranci konvenčních preparátů, jejichž toxicita se u značné části pacientů projevovала již při terapeutických dávkách na spodní hranici účinnosti a narůstala s délkou jejich aplikace. Z konvenčních preparátů se pro dlouhodobou aplikaci podle našich zkušeností ukazuje jako nejvýhodnější methotrexát, pro krátkodobější použití, vzhledem k poměrně rychlému nástupu účinku, cyklosporin. Nejméně se osvědčil acitretin. U biologických preparátů jsme ve sledovaném období pozorovali jejich vysokou účinnost při současně dobrých bezpečnostních parametrech a velmi dobré toleranci. Při volbě konkrétního biologického preparátu je vhodné vycházet z Doporučených postupů České dermatovenerologické společnosti, které shrnují poznatky doporučených postupů velkých národních společností (např. americké, britské, německé). Neméně významnou roli však kromě obecně definovaných postupů hrají při volbě léčebné strategie místní zvyklosti a osobní zkušenosti indikujícího lékaře.

8. Literatura

1. Alenius GM, Dahlqvist EB, Dahlqvist SR. Antibodies against cyclic citrullinated peptide (CCP) in psoriatic patients with or without joint inflammation. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 398-400.
2. Alonso MN, Wong MT, Zhang AL, et al. T(H)1, T(H)2, and T(H)17 cells instruct monocytes to differentiate into specialized dendritic cell subsets. *Blood* 2011 Sep 22; 118(12): 3311-20.
3. Altomare G, Ayala F, Bardazzi F et al. Consensus on the use of cyclosporine in dermatological practice. *G Ital Dermatol Venereol* 2014; 149(5): 607-25.
4. American Academy of Dermatology Work Group, Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol* 2011 Jul;65(1):137-74.
5. Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 338-43.
6. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 627-32.
7. Aurangabadkar SJ. Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79 Suppl 7: S 10-7.
8. Auspitz. Ueber das Verhältniß der Oberhaut zur Papillarschicht, insbesondere bei pathologischen Zuständen der Haut. *Arch Dermatol Syph (German)* 1870; 2: 24-58.
9. Bachmann F, Nast A, Sterry W, Philipp S. Safety and efficacy of the tumor necrosis factor antagonists. *Semin Cutan Med Surg* 2010 Mar;29(1):35-47. Review.

10. Balendran A, Clough RI, Arguello JR et al. Characterisation of the major susceptibility region for psoriasis at chromosome 6p21.3. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 322-28.
11. Barber HW. Pustular psoriasis of the extremities. *Guy's Hospital Reports*, London 1936; 86: 108-19.
12. Barker J, Hoffman M, Wozel G, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE 1). *Br J Dermatol* 2011 Nov; 165(5): 1109-17.
13. Basra MK, Fenech R, Gatt RM et al. The Dermatology Life Quality Index 1994-2007: a comprehensive review of validation data and clinical results. *Br J Dermatol* 2008; 159: 997-1035.
14. Beck A, Reichert JM. Approval of the first biosimilar antibodies in Europe. *MAbs* 2013; 5(5): 621-23.
15. Bedoya SK, Lam B, Lau K, Larkin J 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin Dec Immunol* 2013; 2013: 986789. Doi: 10.1155/2013/986789. Epub 2013 Dec 26.
16. Benáková N, Cetkovská P, Kojanová M. Doporučení Evropského dermatologického fóra pro celkovou léčbu psoriázy – důležité informace a komentář. *Biologická léčba* 2010; 3(1): 6-11.
17. Benáková N, Ettlér K, Štork J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi, Praha: Triton; 2007, 164 s.
18. Benáková N, Štork J. Léčba psoriázy biologiky. Konsensuální doporučené postupy České dermatovenerologické společnosti ČLS JEP 2006. *Čes Slov Derm* 2006; 81(4): S1-11.
19. Benáková N, Štork J. Novinky v léčbě psoriázy biologiky a standardními systémovými léky. *Čes-slov Derm* 2008; 83(4): 191-202.

20. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H et al. Tofacitinib withdrawal and re-treatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomised controlled trial. *Br J Dermatol* 2014 Nov 21. Doi: 10.1111/bjd. 13551. Epub ahead of print.
21. Blauvelt A. T-helper 17 cells in psoriatic plaques and additional genetic links between IL-23 and psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1064-67.
22. Bordignon V, Bultrini S, Prignano G, et al. High prevalence of latent tuberculosis infection in autoimmune disorders such as psoriasis and in chronic respiratory diseases, including lung cancer. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011 Apr-Jun; 25(2):213-20.
23. Borghi A, Corazza M, Bertoldi AM, Caroppo F, Virgili A. Low-dose Acitretin in Treatment of Plaque-type Psoriasis: Descriptive Study of Efficacy and Safety. *Acta Derm Venereol* 2014 Jun 30. doi: 10.2340/00015555-1921. Epub ahead of print.
24. Braun J, Sieper J. Role of novel biological therapies in psoriatic arthritis. *Therapy review. Biodrugs* 2003; 17: 187-99.
25. Brogden NK, Mehalick L, Fischer CL et al. The emerging role of peptides and lipids as antimicrobial epidermal barriers and modulators of local inflammation. *Skin Pharmacol Physiol* 2012; 25: 167-81.
26. Calzavara PG, Cattaneo R, Franceschini F, Tosoni C, Martinelli M, Carlino A. Antinuclear antibodies in psoriatic arthritis and its subgroups. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989; 146: 31-2.
27. Carrascosa JM, van Doorn MB, Lahfa M, Nestle FO, Jullien D, Prinz JC. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: Implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(11): 1424-30.
28. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2014; 15(6): 467-78.

29. Cetkovská P, Kojanová M. Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. *Čes-slov Derm* 2012; 87 (1): 1-22.
30. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate: an old new drug in autoimmune disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2014; 10(11): 1519-30.
31. Coates LC, Kavanaugh A, Ritchlin CT; RAPP Treatment Guideline Committee. *J Rheumatol* 2014; 41(11): 2273-6.
32. Collamer AN, Guerro KT, Henning JS et al. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Care Res* 2008; 59: 996-1001.
33. Conley J, Nanton J, Dhawan S et al. Novel combination regiment: biologics and acitretin for the treatment of psoriasis – a case series. *J Dermatolog Treat* 2006; 17: 86-9.
34. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, Fitzgerald O. Predominance of CD8+ T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1117-24.
35. Croxtall JD. Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs* 2011 Sep 10; 71(13): 1733-53.
36. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al. Drug specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy; results from the BSR biologics register (BSRBR). *Rheumatology* 2008; 47: p. 171.
37. Dogra S, Khullar G. Tumor necrosis factor – alpha antagonists: Side effects and their management. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79 Suppl 7: S35-46.
38. Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving scénario. *Int J Dermatol* 2014; 53(5): 525-38.
39. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG et al. National psoriasis foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with

- psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 209-17.
40. Driessen RJB, van de Kerkhof PCM, De Jong EMGJ. Etanercept combined with methotrexate for high-need psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 460-63.
 41. Elder JT, Nair RP, Henseler T et al. The genetics of psoriasis: the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1447-54.
 42. Elewski B, Leonardi C, Gottlieb AB et al. Comparison of clinical and pharmacokinetic profiles of etanercept 25mg twice weekly and 50mg once weekly in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 138-42.
 43. Esposito M, Gisondi P, Cassano N et al. Treatment Adherence to Different Etanercept Regimens, Continuous vs. Intermittent, in Patients Affected by Plaque-Type Psoriasis. *Drug Dev Res* 2014; 75 Suppl 1: S31-4.
 44. Esposito M, Saraceno R, Giunta A et al. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology* 2006; 212: 123-27.
 45. Ettler K. Indexy v klinickém hodnocení psoriázy a atopického ekzému. *Čes-slov Derm* 1995; 70 (1): 45-7.
 46. Ettler K. Biologická léčba v dermatologii – psoriáza. *Vnitr Lek* 2011; 57(9): 684-92.
 47. Farber EM, Raychaudhuri SB. Is psoriasis a neuroimmunologic disease? *Int J Dermatol* 1999; 38: 12-15.
 48. Fearon U, Griosios K, Fraser A et al. Angiopoietins, growth factors, and vascular morphology in early arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 260-68.
 49. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 333-37.
 50. Feldman SR, Koo JY, Menter A, Bagel J. Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 101-7.

51. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 210-16.
52. Fournié B, Crognier L, Arnaud C et al. Proposed classification criteria of psoriatic arthritis. A preliminary study in 260 patients. *Rev Rheum Engl Ed* 1999; 66: 446-56.
53. Fraser J, Arcus V, Kong P et al. Superantigens – powerful modifiers of the immune system. *Molecular Medicine Today* 2000; 6: 126-32.
54. Garduno J, Bhosle MJ, Balkrishnan R et al. Measures used in specifying psoriasis lesion(s), global disease and quality of life: a systematic review. *J Dermatol Treat* 2007; 18: 223-42.
55. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.
56. Gelfand JM, Trowel AB, Lewis JD et al. The risk of mortality in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143(12): 1493-99.
57. Genentech, Inc. Important drug warning regarding raptiva (efalizumab). 2008. Available at:
http://www.gene.com/gene/products/informations/pdf/raptiva_dhcp_pml2.pdf
58. Ghasri P, Yentzer B, Dabade TS, Feldman SR. Acitretin for the treatment of psoriasis: an assessment of national trends. *J Drugs Dermatol* 2011 Aug; 10(8): 873-7.
59. Ghoreschi K, Gadina M. Jakpot! New small molecules in autoimmune and inflammatory diseases. *Exp Dermatol* 2014; 23(1): 7-11.
60. Giannetti A. Commentary on the European S3- Guidelines on the systemic treatment of Psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: p. 368.
61. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1345-49.

62. Gisondi P, Pezzolo E, Lo Cascio G, Girolomoni G. Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis who are candidates for biological therapy. *Br J Dermatol* 2014; 171(4): 884-90.
63. Gisondi P, Tessari G, Conti A et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
64. Gladman DD. Psoriatic arthritis. In: Isenberg DA, Maddison PJ, Woo P, Glass D, Bredveld FC (eds). *Oxford textbook of Rheumatology*, 3rd edition. New York, Oxford University Press 2004: 766-78.
65. Gollnick HP, Dummler U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997; 15: 799-810.
66. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel DM. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-61.
67. Gooderham M. Small molecules: an overview of emerging therapeutic options in the treatment of psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2013; 18(7): 1-4.
68. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C et al. Clinical Response to Adalimumab Treatment in Patients with Moderate to Severe Psoriasis: Double-Blind, Randomized Controlled Trial and Open_Label Extension Study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(4): 598-606
69. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: Overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 851-64.
70. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A et al. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633-40.

71. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-71.
72. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150(suppl. 67): 11-23.
73. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007; 156: 258-62.
74. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL 17. *Cytokine Growth Factor Rev* 2014 Oct 31. pii: S1359-6101(14)00137-3. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014. 10.009. Epub ahead of print.
75. Gronhoj Larsen F, Steinkjer B, Jakobsen P et al. Acitretin is converted to etretinate only during concomitant alcohol intake. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1164-69.
76. Guenther LC. Combination therapy of biologics with traditional agents in psoriasis. *Skin Therapy Lett* 2011 Jun; 16(6): 1-3.
77. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN et al. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 1088-93.
78. Haider S, Wahid Z, Najam-Us-Saher, Riaz F. Efficacy of Methotrexate in patients with plaque type psoriasis. *Pak J Med Sci* 2014; 30(5): 1050-3.
79. Hallopeau MH. Sur une asphyxie locale des extrémités avec polydactylite suppurative chronique et poussées éphémères de dermatite pustuleuse disséminée et symétrique. *Bull Soc Fr Dermatol Syphiligr* 1890; 1: 39-45.
80. Hamilton MP, Ntais D, Griffiths CE, Davies LM; The Identification Management of Psoriasis-Associated Co-morbidity (IMPACT) Team. Psoriasis Treatment and management – a systematic review of full economic evaluations. *Br J Dermatol* 2014 Oct 16. doi: 10.1111/bjd.13486. Epub ahead of print.

81. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl. 2): ii 3-8.
82. Hernandez Cruz B, Cetner AS, Jordan JE et al. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 363-80.
83. Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 658-65.
84. Hoffmann JH, Hartmann M, Enk AH, Hadaschik EN. Autoantibodies in psoriasis as predictors for loss – of – response and anti – infliximab antibody induction. *Br J Dermatol* 2011; 165(6): 1355-8.
85. Hsu L, Armstrong AW. Anti-drug antibodies in psoriasis: a critical evaluation of clinical significance and impact on treatment response. *Expert Rev Clin Immunol* 2013; 9(10): 949-58.
86. Hsu L, Armstrong AW. JAK inhibitors: treatment efficacy and safety profile in patients with psoriasis. *J Immunol Res* 2014; 2014: 283617. doi: 10.1155/2014/283617.
87. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A et al. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicentre audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 444-50.
88. Chiricozzi A. Pathogenetic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 Suppl 1: 9-20.
89. Christophers E, Henseler T. Psoriasis type I and type II as subtypes of nonpustular psoriasis. In: Roenigk H, Maibach H (eds) *Psoriasis*, 2nd ed. Dekker, New York 1990: 15-21.

90. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (eds) Braun-Falco's Dermatology, 3 rd ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2009: 506-26.
91. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 52-5.
92. Chung J, Callis Duffin K, Takeshita J et al. Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(4): 623-32.
93. Jenisch S, Henseler T, Nair RP et al. Linkage analysis of HLA markers in familial psoriasis: strong disequilibrium effects provide evidence for a major determinant in the HLA-B/-C region. *Am J Hum Genet* 1998; 63: 191-99.
94. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB et al. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1-27.
95. Jones SM, Armas JB, Cohen MG, Lovell CR, Evison G, McHuhg NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-39.
96. Joshi AB. An overview of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of efalizumab: a monoclonal antibody approved for use in psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 10-20.
97. Kane D. The role of ultrasound in the diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005; 7: 319-24.
98. Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R et al. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: evidence for imprinting. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 125-31.

99. Kasiraman V, Atwan AA, Durojaiye OC, Kalavala M, Piquet V. Risk of tuberculosis with the use of anti-TNF medications in psoriasis: incidence, screening and management. *Dermatol Online J* 2014; 20(8). pii: <http://www.escholarship.org/uc/item/8s09h73j>.
100. Katugampola RP, Lewis VJ, Finlay et al. The Dermatology Life Quality Index: assessing the efficacy of biological therapies for psoriasis. *Br J Dermatol* 2007; 156: 945-50.
101. Kim TG, Kim DS, Kim HP et al. The pathophysiological role of dendritic cell subsets in psoriasis. *BMB Rep* 2014; 47: 60-68.
102. Köbner H. Zur Etiologie der Psoriasis. *Vierteljahresschr Dermatol Syph* 1876; 8: 559-61.
103. Kogoj F. Un cas de malárie de Hallopeau. *Acta Derm Venereol* 1928; 8: 1-12.
104. Koo J. A randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and optimal dose of two formulations of cyclosporin, Neoral and Sandimmun, in patients with severe psoriasis. OLP302 Study Group. *Br J Dermatol* 1998; 139: 88-95.
105. Krejsek J. Psoriáza – imunopatogeneze a modulace poškozujícího zánětu biologickou terapií. *Čes Dermatovenerol* 2014; 4(3): 165-73.
106. Krishnan R, Cella D, Leonardi C et al. Effects of etanercept therapy on fatigue and symptoms of depression in subjects treated for moderate to severe plaque psoriasis for up to 96 weeks. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1275-77.
107. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis – recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53(suppl. 1): 94-100
108. Krueger GG, Langley RG, Leonardi C et al. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007; 356: 580-92.
109. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concept of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 30-6.

110. Kulkarni NM, Jaji MS, Shetty P et al. A novel animal model of metabolit syndrome with non-alcoholic fatty liver disease and skin inflammation. *Pharm Biol* 2014 Nov 28: 1-8. Epub ahead of print.
111. Kurzeja M, Rudnicka L, Olszewska M. New interleukin – 23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab and secukinumab. *Am J Clin Dermatol* 2011 Apr 1;12(2):113-25.
112. Laburte C, Grossmann R, Abi-Rached J et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 366-75.
113. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: S22-4.
114. Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CE, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate – to – severe psoriasis (Part I of II): Results from analyse of general safety from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66(5): 731-41.
115. Lee H. Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars? *AAPS J* 2014; 16(1): 22-6.
116. Leonardi CL, Kimball AB, Papp K et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin -12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-74.
117. Leonardi C, Papp K, Strober B, et al. The long-term safety of adalimumab treatment in moderate to severe psoriasis: a comprehensive analysis of all adalimumab exposure in all clinical trials. *Am J Clin Dermatol* 2011 Oct 1;12(5):321-37

118. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014-22.
119. Liu JT, Yeh HM, Liu SY, Chen KT. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop* 2014; 5(4): 537-43.
120. López-Ferrer A, Laiz-Alonso A. Psoriatic Arthritis: An Update. *Actas Dermosifiliogr* 2014 Mar 24. Pii: S0001-7310(14)00070-2. doi: 10.1016/1.ad.2013.10.020. Epub ahead of print.
121. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
122. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71(1): 141-50.
123. Mak RKH, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Acta Dermosifiliogr* 2009; 100 (suppl. 2): 2-13.
124. Manders SM. Toxin mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(3): 383-98.
125. Marinari B, Botti E, Bavetta M et al. Detection of Adalimumab and Anti-Adalimumab Levels by ELISA: Clinical Considerations. *Drug Dev Res* 2014; 75 Suppl 1: S11-4.
126. Martinez LC, Harrison-Balestra C, Caeiro JP et al. The role of the QuantiFERON – TB Gold test as screening prior to administration of tumor necrosis factor inhibitors. *Arch Dermatol* 2007; 143: 809-10.
127. Matsuno H, Yudoh K, Katayama R et al. The role of TNF-alpha in the pathogenesis of inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis (RA): a study using a human RA/SCID mouse chimera. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 329-37.

128. Mazur M, Karczewski J, Lodyga M, Zaba R, Adamski Z. Inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE 4): a new therapeutic option in the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatol Treat* 2014; 26: 1-13.
129. McGonagle D, Khan MA, Marzo-Ortega H, O'Connor P, Gibbon W, Emery P. Enthesitis in spondylarthropathy. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 244-50.
130. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 1-19.
131. Meffert H, Brautigam M, Farber L et al. Low-dose (1,25 mg/kg) cyclosporin A: treatment of psoriasis and investigation of the influence on lipid profile. *Acta Derm Venereol* 1997; 77: 137-41.
132. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-50.
133. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 272-84.
134. Menter A, Hamilton TK, Toth DP et al. Transitioning patients from efalizumab to alternative psoriasis therapies: findings from an open-label, multicenter, phase III study. *Int J Dermatol* 2007; 46: 637-48.
135. Menter A, Tying SK, Gordon K et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 106-15.
136. Mitra A, Raychaudhuri SK, Raychaudhuri SP. IL-17 and IL-17R: an auspicious therapeutic target for psoriatic disease. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105 Suppl 1: 21-33.
137. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3: 55-78.

138. Moore A, Gordon KB, Kang S et al. A randomized, open-label trial of continuous versus interrupted etanercept therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 598-603.
139. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011 Jan;303(1):1-10.
140. Mucida D, Park Y, Kim G et al. Reciprocal Th17 and regulatory T-cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science* 2007; 317: 256-60.
141. Munro WJ. Note sur l'histopathologie du psoriasis. *Ann Derm Syph* 1898; 9: 961-67.
142. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R et al. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 598-602.
143. Nguyen T, Wu JJ. Relationship between tumor necrosis factor-alpha inhibitors and cardiovascular disease in psoriasis: a review. *Perm J* 2014; 18(1): 49-54.
144. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014; 7: 119-32.
145. Nijsten T, Margolis D, Feldman SR et al. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *Br J Dermatol* 2006; 155: 729-36.
146. Ory PA, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic arthritis and imaging. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(suppl. 2): ii 55-7.
147. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241-51.
148. Papoutsaki M, Osório F, Morais P et al. Infliximab in psoriasis and psoriatic arthritis. *BioDrugs* 2013; 27 Suppl 1: 13-23.

- 149.** Papp K, Gulliver W, Lynde C, Poulin Y, Ashkenas J, Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Canadian guidelines for the management of plaque psoriasis: overview. *J Cutan Med Surg* 2011 Jul-Aug;15(4):192-200.
- 150.** Papp K, Langley RG, Lebwohl M et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin -12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-84.
- 151.** Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10): 1605-12.
- 152.** Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A, Broll H, Smolen JS. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis synovial fluid. *J Rheumatol* 1997; 24: 518-23.
- 153.** Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al. European S3- Guidelines on systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23 (suppl. 2): 1-70.
- 154.** Punzi L, Pianon M, Bertazzolo N et al. Clinical, laboratory and immunogenetic aspects of post-traumatic psoriatic arthritis: a study of 25 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 277-81.
- 155.** Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 Sep; 25 (9): 1007-11.

156. Queiro R, Belzunegui J, Gonzalez C, De DJ, Sarasqueta C, Torre JC et al. Clinically asymptomatic axial disease in psoriatic spondyloarthritis. A retrospective study. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 10-13.
157. Queiro R, Torre JC, Gonzalez S, Lopez-Larrea C, Tinture T, Lopez-Lagunas I. HLA antigens may influence the age of onset of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 505-7.
158. Radmanesh M, Rafiei B, Moosavi ZB, Sina N. Weekly vs. daily administration of oral methotrexate (MTX) for generalized plaque psoriasis: a randomized controlled clinical trial. *Int J Dermatol* 2011 Oct; 50(10): 1291-3.
159. Radtke MA, Reich K, Beikert F, Augustin M. Psoriasis arthritis: An interdisciplinary challenge. *Hautarzt* 2011 Oct; 62(10): 779-92.
160. Rahman P, Schentag CT, Gladman DD. Immunogenetic profile of patients with psoriatic arthritis varies according to the age at onset of psoriasis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 822-23.
161. Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Improvement in quality of life with infliximab induction and maintenance therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2006; 154: 1161-68.
162. Reich K, Nestle FO, Papp K et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate -to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-74.
163. Resnick D. Psoriatic arthritis. In: Resnick D(ed). *Bone and Joint Imaging* 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders Co 1996: 265-72.
164. Revicki D, Willian MK, Saurat JH et al. Impact of adalimumab treatment on health-related quality of life and other patient-reported outcomes: results from a 16-week

- randomized controlled trial in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 549-57.
165. Ritchlin CT, Haas-Smith SA, Li P, Hisks DG, Schwarz EM. Mechanisms of TNF- α - and RANKL – mediated osteoclastogenesis and bone resorption in psoriatic arthritis. *J Clin Invest* 2003; 111: 821-31.
 166. Ryan C, Leonardi CL, Krueger JG, et al. Association between biologic therapies for chronic plaque psoriasis and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2011 Aug 24; 306 (8): 864-71.
 167. Salvarani C, Cantini F, Olivieri I et al. Isolated peripheral enthesitis and/or dactylitis: a subset of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1106-10.
 168. Scarpa R, Manguso F, Oriente A, Peluso R, Atteno M, Oriente P. Is the involvement of the distal interphalangeal joint in psoriatic patients related to nail psoriasis? *Clin Rheumatol* 2004; 23: 27-30.
 169. Schreiber S, Luger T, Mittendorf T et al. Evolution of biologicals in inflammation medicine – Biosimilars in gastroenterology, rheumatology and dermatology. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139(47): 2399-404.
 170. Smith CH, Anstey AV, Barker JN et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol* 2009; 161(5): 987-1019.
 171. Smith CH, Barker JNWN. Psoriasis and its management. *BMJ* 2006; 333: 380-84.
 172. Smith KC. Systemic therapy of psoriasis using methotrexate. *Skin Therapy Lett* 2000; 6: 1-2; 5.
 173. Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 547-53.

174. Strober BE, Siu K, Menon K. Conventional systemic agents for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1442-46.
175. Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011; 303(10): 691-705.
176. Šedová L, Štolfa J. Biologická léčba psoriatické artritidy. *Dermatolog praxi* 2007; 1: 31-5.
177. Šperl J, Špičák J. Problematika virových hepatitid v průběhu léčby preparáty s anti-TNF alfa aktivitou. *Biologická léčba* 2009; 2: 69-75.
178. Štolfa J, Pavelka K, Vencovský J. Standardní postupy v léčbě psoriatické artritidy. *Čes Revm* 2005; 3: 97-110.
179. Štolfa J, Štork J a kol. *Psoriatická artritida a psoriáza*, Praha: Maxdorf; 2007, 164 s.
180. Štork J, Klubal R. Imunopatogeneze psoriázy. *Čes-slov Derm* 2001; 76:311-17.
181. Takata T, Taniguchi Y, Ohnishi T, et al. (18) FDG PET/CT is a powerful tool for detecting subclinical arthritis in patients with psoriatic arthritis and/or psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2011 Nov; 64(2): 144-7. Epub 2011 Aug 12.
182. Talamonti M, Galluzo M, Bianchi L, Boca AN, Costanzo A, Chimenti S. What Happened after the Clinical Trials: Long-Term Safety and Efficacy of Ustekinumab in Daily Clinical Practice. *Dermatology* 2014 Nov 15. Epub ahead of print.
183. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289: 1504-8.
184. Tichý M, Ditrichová D. Biologika v léčbě těžkých forem psoriázy. *Dermatol praxi* 2007; 1: 19-21.
185. Tichý M, Ditrichová D. Adalimumab v léčbě těžkých forem psoriázy. In: Kolektiv autorů. *Dermatologie v kazuistikách*, Mladá fronta a.s. 2008: 208-13.
186. Tichý M, Ditrichová D. Biologická léčba v dermatologii. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(2): 68-71.

187. Tichý M, Ditrichová D. Komentář k Doporučením Evropského dermatologického fóra pro celkovou léčbu psoriasis vulgaris. Čes-slov Derm 2010; 85(4): 215-18.
188. Tichý M, Ditrichová D. Psoriáza kštice a aktuální léčebné možnosti. Dermatol praxi 2010; 4(3): 131-34.
189. Tichý M, Hercogová J. Manifestation of Crohn's disease in a young woman during the course of treatment for severe form of chronic plaque psoriasis with etanercept. Dermatol Ther 2014; 27(4): 211-4.
190. Tichý M, Kopová R, Sternberský J. First experience with therapy of severe forms of psoriasis with biosimilar infliximab. J Eur Acad Dermatol Venereol 2014 Nov 21. Doi: 10.1111/jdv. 12876. Epub ahead of print.
191. Tichý M.j., Tichý M, Kopová R, Šternberský J, Ditrichová D. Psoriasis and psoriatic arthritis induced in a patient treated with infliximab for Crohn's disease. J Dermatol Treat 2012; 23(3): 208-11.
192. Tintle SJ, Gottlieb AB. Psoriatic Arthritis for the Dermatologist. Dermatol Clin 2015; 33(1): 127-148.
193. Tollefson MM. Diagnosis and management of psoriasis in children. Pediatr Clin North Am 2014; 61(2): 261-77.
194. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. Pharmacol Ther 2008; 117: 244-79.
195. Trowbridge RM, Pitelkow MR. Epigenetics in the pathogenesis and pathophysiology of psoriasis vulgaris. J Drugs Dermatol 2014; 13: 118.
196. Tyring S, Gordon KB, Poulin Y et al. Long-term safety and efficacy of 50mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. Arch Dermatol 2007; 143: 719-26.

197. Tying S, Gottlieb A, Papp K et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29-35.
198. Vaclavkova A, Chimenti S, Arenberger P et al. Oral ponesimod in patients with chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet* 2014 Aug 8. pii: S0140-6736(14)60803-5. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60803-5. Epub ahead of print.
199. Vanaclocha F, Belinchón I, Sánchez-Carazo JL et al. Cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases in patients with moderate to severe psoriasis under systemic treatment. PSO-RISK, descriptive study. *Eur J Dermatol* 2014 Oct 21. Epub ahead of print.
200. Van de Kerkhof PCM, Segaert S, Lahfa M et al. One weekly administration of etanercept 50mg is efficacious and well tolerated in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial with open-label extension. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1177-85.
201. Vašků V. Komorbidita u psoriázy, nový pohled na staré onemocnění. *Dermatol praxi* 2009; 3(2): 63-6.
202. Veale DJ, Fitzgerald O. Psoriatic arthritis – pathogenesis and epidemiology. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 27-33.
203. Von Zumbusch L. Psoriasis und pustuloses Exanthem. *Arch Dermatol Syph (German)* 1910; 99: 335-46.
204. Willan R. Description and treatment of cutaneous diseases, vol. 1. Johnson, London 1796-1808; 152-88.

205. Wollina U, Hansel G, Koch A et al. Tumor-necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis of psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: 1-14.
206. Wong RL, Winslow CM, Cooper KD. The mechanisms of action of cyclosporin A in the treatment of psoriasis. *Immunol Today* 1993; 14: 69-74.
207. Woolacott N, Hawkins N, Mason A et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-233, i-iv.
208. Wright V, Moll JMH. Psoriatic Arthritis. In: Wright V, Moll JMH. *Seronegative Polyarthritis*. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press 1976: 169-225.
209. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(10): 1613-20.
210. Zachariae C, Mork NJ, Reunala T et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2008; 88: 495-501.
211. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 441-47.

9. Poděkování

Poděkování patří Mgr. Janě Zapletalové, Dr. za pomoc se statistickou analýzou dat a dále paní Lence Králové za pomoc při technických úpravách.

10. Obrazová příloha

Obr. 1, 2, 3 - Köbnerův izomorfní fenomén



Obr. 1



Obr. 2



Obr. 3

Obr. 4, 5 - Auspitzův fenomén



Obr. 4



Obr. 5

Obr. 6 - 9 - Těžká forma chronické ložiskové psoriázy



Obr. 6



Obr. 7



Obr. 8

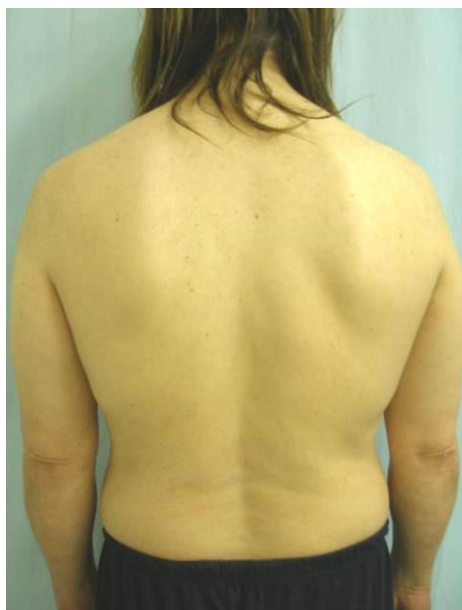


Obr. 9

Obr. 10 - 13 - Remise onemocnění u téhož pacienta navozená při terapii etanerceptem



Obr. 10



Obr. 11



Obr. 12



Obr. 13

Obr. 14-17 - Těžká forma chronické ložiskové psoriázy s významným postižením v inverzní lokalizaci, výborná odezva na terapii ustekinumabem



Obr. 14



Obr. 15



Obr. 16



Obr. 17

Erythrodermická psoriáza Obr. 18, 19 a remise navozená při terapii infliximabem Obr. 20, 21



Obr. 18



Obr. 20



Obr. 19



Obr. 21

Obr. 22, 23 - Palmoplantární psoriáza rezistentní na konvenční léčbu, remise při terapii adalimumabem



Obr. 22



Obr. 23

Obr. 24, 25 - Těžká psoriáza kštice a remise navozená při systémové terapii ustekinumabem



Obr. 24



Obr. 25

Obr. 26, 27, 28 - Psoriáza nehtů



Obr. 26 - Ďolíčkování a olejové skvrny



Obr. 27, 28 - Těžké dystrofické změny nehtových plotének

Obr. 29, 30 - Gutátní (kapkovitá) psoriáza



Obr. 29



Obr. 30

Obr. 31, 32 - Palmoplantární pustulózní psoriáza (Barber)



Obr. 31



Obr. 32



Obr. 33 - Acrodermatitis continua suppurativa (Hallopeau)



Obr. 34 - Generalizovaná pustulózní psoriáza (Zumbusch)

Obr. 35, 36 - Artropatická psoriáza



Obr. 35



Obr. 36

Obr. 37 - 39 - Psoriáza v dětském věku s typickým postižením lokalizace pod plenami (obr. 37) a v oblasti genitálu (obr. 38) a hýždí (obr. 39) u starších dětí



Obr. 37



Obr. 38



Obr. 39