

Konvenční systémová léčba chronické plakové psoriázy v éře biologik

MUDr. Alena Machovcová, Ph.D., MBA

Dermatovenerologické oddělení FN v Motole, Praha

Psoriáza i přes nesporné pokroky v léčbě stále zůstává nevyléčitelným onemocněním. K celkové léčbě jsou indikováni pacienti se středně těžkou a těžkou formou plakové psoriázy nebo s jinými formami psoriázy. V konvenční systémové léčbě se používají retinoidy, cyklosporin nebo metotrexát s různým efektem a nově moderní velmi účinná léčba biologická. Článek se zaměřuje na systémovou léčbu psoriázy před nasazením léčby biologické, hodnocení efektivity léčby a vedlejší účinky léčby.

Klíčová slova: plaková psoriáza, tíže psoriázy, konvenční systémová léčba psoriázy.

Conventional treatment of chronic plaque psoriasis in the era of biological drugs

Despite undeniable progress in the treatment, psoriasis still remains an incurable condition. Systemic treatment is indicated in patients with moderate and severe forms of plaque psoriasis or with other forms of psoriasis. Conventional systemic treatment utilizes retinoids, ciclosporin or methotrexate with a varied effect and, more recently, modern biological therapy has been used which is very effective. The article deals with systemic psoriasis treatment prior to initiation of biological therapy, evaluation of treatment efficacy, and side effects of treatment.

Key words: plaque psoriasis, psoriasis severity, conventional systemic psoriasis treatment.

Dermatol. praxi 2013; 7(4): 152–155

Psoriáza i přes nesporné pokroky v léčbě stále zůstává, i v 21. století, nevyléčitelným onemocněním. Pro většinu pacientů toto chronicky probíhající onemocnění znamená léta trvající omezení v různých aspektech jejich života, často těžkou stigmatizací (zejména pokud se onemocnění objeví v dětském věku nebo v dospívání) a diskriminací v každodenních běžných aktivitách. Tím psoriáza výrazně omezuje kvalitu života nemocného.

Psoriáza postihuje přibližně 2 % evropské populace, převedeno na českou populaci se jedná o 200 tisíc pacientů. Přibližně tři čtvrtiny pacientů trpí plakovou formou psoriázy (nejčastější varianta psoriázy). Středně těžkou až těžkou formou psoriázy je postižena asi pětina psoriatiků, v našich podmínkách se jedná o přibližně 50 000 osob.

Chápání psoriázy jako choroby se za posledních několik let kompletně změnilo. Z vý-

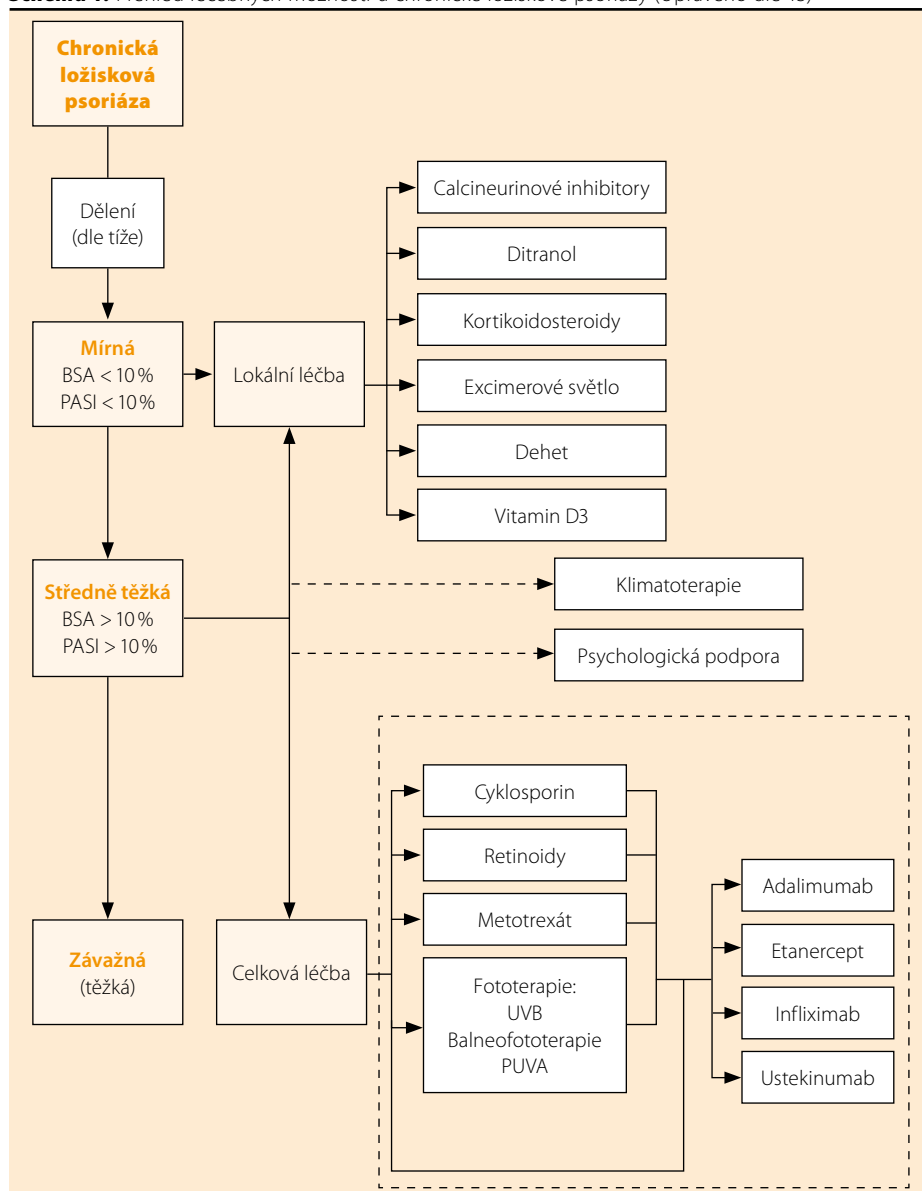
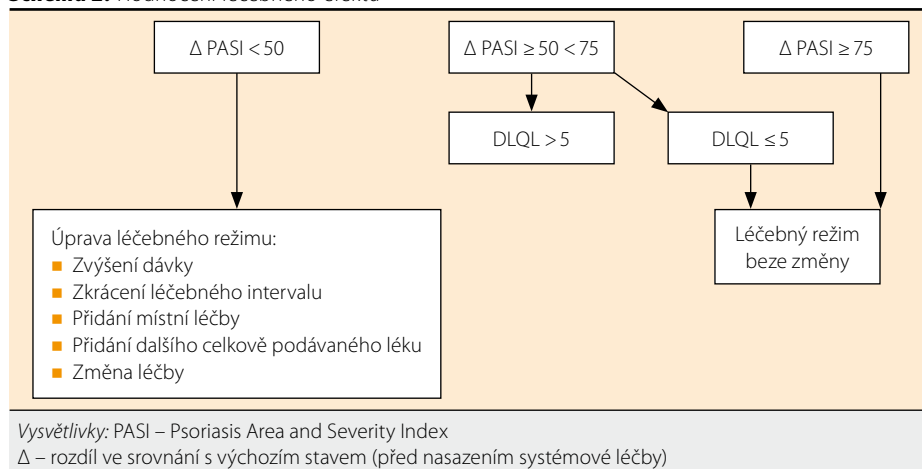
hradně kožního onemocnění (z pouhých „kožních projevů“) se stalo závažné systémové onemocnění. Těžké formy jsou doprovázeny dalšími systémovými zánětlivými nemocemi a mohou podstatně zkrátit průměrnou délku života psoriatika (u muže o 3,5, u ženy o 4,4 roku) ve srovnání s osobami bez psoriázy. To vyžaduje aktivní přístup k léčbě psoriázy, která znamená, že se systémovou léčbou středně těžké a těžké formy psoriázy by se nemělo otálet.

Klinické projevy plakové psoriázy nečiní erudovanému dermatovenerologovi výraznější potíže, protože projevy mají typický vzhled i typickou distribuci lézí (lokty, kolena, křtice, nehty). Při vstupním vyšetření je nezbytné stanovit tíži psoriázy (lehká, středně těžká, těžká), podle které volíme příslušnou léčebnou metodu. Pro hodnocení efektivity léčby používáme

v klinické praxi několik hodnotících indexů pro stanovení rozsahu a tíže onemocnění a současně pro hodnocení účinnosti zvolené léčebné metody. Nejpoužívanější je PASI skóre (psoriasis area and severity index – index rozsahu a tíže psoriatických projevů), možné rozpětí je od 0 do 72 bodů. Dalším používaným parametrem je BSA (body surface area – rozsah postižení kožních povrchů) v možném rozpětí od 0 % do 100 %. Méně využívaným parametrem je sPGA (statistic psoriasis global assessment – všeobecné hodnocení psoriázy), dosahuje rozpětí od 0 do 5. Od hodnoty 3 se psoriáza považuje za středně těžkou. Tento index se v kombinaci s PASI a BSA používá pro hodnocení efektu léčby v klinických studiích. Má své místo i v běžné praxi, protože se jedná o rychlý a jednoduchý parametr hodnocení léčebné metody. Všechny uvedené metody jsou objektivními metodami

Tabulka 1. Srovnání jednotlivých léčebných možností systémové léčby psoriázy (Upraveno dle 13)

Terapie	Účinnost	Evidence	Indukční léčba (bezpečnost)	Udržovací léčba (bezpečnost)	Náklady/Benefit
UVB	+++	2	+++	Není indikována	+++
PUVA	+++ až +++++	2	++		++
Metotrexát	+ až ++	2	+	++	+++
Retinoidy	+	2	+	+	+/-
Cyklosporin	++ až +++	1	+	+	++
Adalimumab	+++	1	++	++	+/-
Etanercept	+++	1	++	++	+/-
Infliximab	+++ až +++++	1	+	++	+
Ustekinumab	+++	1	++	++	+

Schéma 1. Přehled léčebných možností u chronické ložiskové psoriázy (Upraveno dle 13)**Schéma 2.** Hodnocení léčebného efektu

hodnocení. Jediným subjektivním hodnotícím parametrem je DLQI (dermatology life quality index – index kvality života), v možném rozpětí od 0–30.

Pro hodnocení efektu léčby je vhodné si zvolit minimálně dva, lépe více hodnotících parametrů, z nichž jeden bude subjektivní parametr. Ideálně je vhodné mít k dispozici

parametry všechny (PASI, BSA, DLQI, sPGA), a to na začátku léčby a na konci indukční fáze léčby. Pokud pacienta léčíme celkově podávanými léky, je pravidelné hodnocení účinků léčby považováno za součást léčebného procesu. Výběr léčebných možností a volbu léčebné metody dle rozsahu postižení je zobrazen na schématu 1.

Hodnocení efektu systémové léčby

Cílem léčby závažné plakovité psoriázy je navození dlouhodobé kompletní remise onemocnění při minimu nežádoucích účinků. Efekt léčby hodnotíme po ukončení tzv. indukční (iniciální fáze), tj. za 12.–16. týdnů od zahájení léčby, pokud pacient léčbu toleruje. Za adekvátní odpověď na léčbu se považuje pokles PASI o 75 % (tzv. PASI 75). Pokud se pokles PASI pohybuje v rozmezí 50–75 %, rozhoduje pokles DLQI (viz schéma 2). V případě, že pokles PASI je menší než 50 %, je třeba celkovou léčbu upravit nebo změnit.

Celková léčba

Celková léčba se užívá u středně těžkých a těžkých forem plakové psoriázy nebo u jiných forem psoriázy. V konvenční systémové léčbě se používají retinoidy, cyklosporin nebo metotrexát s různým efektem a léčba biologická. Celkovou léčbu kombinujeme s léčbou místní, popř. fyzikální. Srovnání jednotlivých léčebných možností jsou uvedena v tabulce 1.

Deriváty kyseliny retinové (retinoidy) se používají v léčbě psoriázy od 70. let 20. století. Působí v kůži protizánětlivě, antiproliferačně a upravují narušenou keratinizaci. Iniciální dávka se doporučuje v rozmezí od 0,3–0,5 mg/kg denně po dobu přibližně 4 týdnů, poté při nedostatečném efektu je možné dávku zvýšit na 0,5–0,8 mg/kg. Efekt léčby se objevuje za 4–8 týdnů. Účinek léčby je vysoce variabilní a závislý na dávce. PASI 75 dosáhlo 20–30 % pacientů na dávce 30–40 mg denně. Během léčby se objevuje řada nežádoucích účinků (tabulka 2), je nutné pravidelně monitorovat laboratorní parametry (lipidy, jaterní testy, hladinu krevního cukru, ledvinové funkce, krevní obraz), u dětí i růstové parametry (kostní věk, výšku, růstový poměr) a u žen ve fertilním věku zajistit spolehlivou antikoncepci během léčby a alespoň dva roky po vysazení celkové léčby. Retinoidy lze užívat vzhledem ke svému velmi dobrému bezpečnostnímu profilu dlouhodobě (pokud pacient léčbu toleruje a laboratorní parametry jsou v mezích normálu).

Metotrexát je nejstarším, nejlevnějším a nejčastěji předepisovaným lékem používaným v konvenční léčbě psoriázy. Používá se od roku 1951, pro těžké varianty psoriázy bylo jeho použití schváleno v roce 1971. Jedná se o antagonistu kyseliny listové, zasahující do syntézy purinů. Narušuje syntézu DNA v S-fázi s následným zastavením buněčného dělení. Kromě cytostatických účinků má účinky antiproliferativní, imunomodulační, protizánětlivé. Kromě těžké ložiskové psoriázy je efektivní v léčbě psoriatické artropatie. Testovací dávka se pohybuje mezi 2,5–5 mg 1x týdně. Za indukční dávku se považuje dávka 7,5–15 mg/týdně. Efekt léčby se objevuje za 4–8 týdnů. PASI 75 dosahuje v 16. týdnu podávání (konec indukční fáze) 25–50 % pacientů. Udržovací dávka se pohybuje mezi 5–22,5 mg/týdně v závislosti na léčebné odpovědi. Nástup účinků je pozvolný, je možné ho podávat dlouhodobě. Léčba má celou řadu vedlejších účinků, je hepatotoxický a hematotoxický (tabulka 3), není vhodné je kombinovat s řadou léků (tabulka 4). Mezi absolutní kontraindikace patří těhotenství, kojení a plánování rodiny, a to i ze strany mužů.

Cyklosporin je nejmladším a také nejdražším lékem v paletě konvenčních systémových antipsoriatických. V léčbě je k dispozici od roku 1993. Jde o selektivní makrolidové imunosupresivum postihující pouze určité články a fáze imunitní odpovědi. Inhibuje sekreci cytokinů, zejména IL-2 a IFN- γ . Doporučená iniciační dávka je mezi 2,5–3 mg/kg/den (max. 5 mg/kg/den) rozdělená do dvou denních dávek. Efekt léčby se objevuje za čtyři týdny, hodnocení efektu léčby (pokud se neobjeví vedlejší účinky léčby) se provádí ve 12.–16. týdnu podávání, efekt je závislý na podávané dávce. PASI 75 dosáhlo 50–70 % pacientů (dávka 3 mg/kg/den), PASI 90 dosáhlo 30–50 % pacientů. Léčbu vysazujeme po-

Tabulka 2. Nežádoucí účinky léčby retinoidy (Upraveno dle 13)

Velmi časté	Hypervitaminóza A (xeróza kůže a sliznic), cheilitida
Časté	Konjunktivitida (kontaktní čočky), efluvium, fotosenzitivita
Občasné	Bolesti svalů, kostí a kloubů
Vzácné	Gastrointestinální potíže, hepatitida, žloutenka, kostní změny
Velmi vzácné	Pseudotumor cerebri

Tabulka 3. Vedlejší účinky metotrexátu (Upraveno dle 13)

Časté	Nauzea, únava, zvracení, vzestup transamináz
Méně časté	Horečka, bolesti hlavy, deprese, infekce
Vzácné	Leukopenie, trombocytopenie, agranulocytóza, pancytopenie, fibróza jater a cirhóza, ulcerace GIT, nefrotoxicita
Velmi vzácné	Intersticiální pneumonie, alveolitis

Tabulka 4. Lékové interakce metotrexátu s jinými léky (Upraveno dle 13)

Snížení exkrece ledvinami	Cyklosporin, salicyláty, ibuprofen a další NSAR, sulfonamidy, PNC, COX-inhibitory, inhibitory, kolchicin
Zvýšená toxicita KD a GIT	Etanol, cotrimoxazol, sulfonamidy, COX-inhibitory, cytostatika
Uvolnění z vazby na protein	COX-inhibitory, barbituráty, fenytoin, retinoidy, sulfonamidy, sulfonylurea, TTC, cotrimoxazol
Intracelulární akumulace	Dipyridamol
Jaterní toxicita	Retinoidy, etanol, leflunomid, statiny, TTC, azathioprin

KD – kostní dřev, NSAR – nesteroidní antirevmatika, PNC – penicilin, TTC – tetracyklin

stupně, dávka se snižuje o 0,5 mg/kg každé 2 týdny. Cyklosporin má řadu vedlejších účinků (tabulka 5), které je nutné velmi pečlivě monitorovat. Nedoporučuje se kombinace s řadou léků včetně tetracyklinových antibiotik (tabulka 6), není vhodná ani kombinace s fototerapií. Celková doba podávání by neměla překročit jeden, maximálně 2 roky. Cyklosporin je účinným lékem pro krátkodobé podávání k navození rychlé remise, nikoliv pro dlouhodobou udržovací léčbu. Pacienty je třeba upozornit na obsah alkoholu v kapslích a interakce mj. s grapefrutem, popř. grapefruitovou šťávou.

Nezbytnou součástí systémové léčby je **léčba lokální**, která vychází z obecných zásad zevní terapie. Upravuje se s ohledem na věk pacienta, lokalizaci, formu, stadium, intenzitu, rozsah pro-

jevů a předchozí léčbu. Od toho se odvíjí nejen volba účinných látek a vhodného mastového základu (mast, krém, mléko apod.) podle formy onemocnění.

Fototerapie je léčebná metoda využívající účinků UV záření. Za nejúčinnější se považuje fototerapii monochromatickým zářením o vlnové délce 311 nm (UVB) nebo PUVA terapie. Používá se pro účinky antiproliferační včetně ovlivnění diferenciace a apoptózy, cytotoxické, imunomodulační. K modifikaci fyzikální léčby lze přiřadit **balneofototerapii** (léčba lázeňská) a **thalasoterapii** (léčba přímořská).

Náklady na léčbu

Volbu léčebné metody se samozřejmě snažíme „ušít na míru“ každému pacientovi (tzv. individualizovat). Kromě medicínského

Tabulka 5. Nežádoucí účinky léčby cyklosporinem (Upraveno dle 13)

	KVS/ledviny	GIT	NS/svaly	MTB	Kůže	KO
Časté	Nefrotoxicita Hypertenze	Hyperplázie gingiv, zažívací potíže	Třes, únava, bolesti hlavy, pálení dlaní a plosek	Vzestup lipidů (s KS)	Hypertrichóza	
Občasné		Žaludeční ulcerace	Záchvaty	Ztráta na váze, ↑ G, KM, K ⁺ , ↓ Mg, bilirubin	Akné	Anémie
Vzácné	ICHS	Pancreatitis	Polyneuropatie poruchy zraku, sluchu, myopatie	↑ JT	Pálení, zarudnutí	Leukopenie, trombocytopenie
Velmi vzácné						Hemolytická anémie, HUS
Příležitostné		Colitis	Pseudotumor mozku, edém papily			

KVS – kardiovaskulární systém, GIT – gastrointestinální trakt, NS – nervový systém, MTB – metabolické změny, KO – změny v krevním obraze, KS – kortikosteroidy, KM – kyselina močová, JT – jaterní testy, HUS – hemolyticko-uremický syndrom, ICHS – ischemická choroba srdeční

Tabulka 6. Interakce cyklosporinu s celkově podávanými léky (Upraveno dle 13)

↑ hladiny cyklosporinu	Antagonisté kalciového kanálu, celková antimykotika, makrolidy, antiarytmika, HAK, alopurinol
↓ hladinu cyklosporinu	Antiepileptika, barbituráty, analoga somatostatinu, rifampicin
↑ nefrotoxicita	Aminoglykosidy, NSAR, amfotericin B, ciprofloxacin, H2 antagonisté, trimetoprim
↑ plazmatické hladiny při společném užívání	Kolchicin, diclofenac, digoxin, prednisolon
HAK – hormonální antikoncepce	

Tabulka 7. Ekonomická nákladnost systémové léčby psoriázy

Název (dávka)	Síla (mg)	Počet tbl.	Cena 1 tbl. (Kč)	Náklady (Kč)/dávka	Náklady (měsíc)	Cena balení	Úhrada ZP
Metotrexát (7,5 mg/týden)	2,5	50	3,40	10,20	40,80	170,-	300,-
		30	3,60	10,80	43,20	107,-	170,-
Cyklosporin (250 mg/den)	25	50	11,50			578,-	1 057,-
	50	50	22,80	67,00	2 010,-	1 138,-	1 409,-
	100	50	44,20			2 212,-	2 212,-
Acitretin (35 mg/den)	10	30	17,20	52,9	1 578,-	516,-	698,-
	25	30	35,70			1 071,-	1 020,- (50,- doplatek)

ZP – zdravotní pojišťovna

hlediska musíme vždy zohledňovat i hledisko ekonomické.

Tabulka 7 uvádí přehled konvenční systémové léčby psoriázy s ohledem na ekonomickou náročnost jednotlivých typů léčby.

Biologická léčba psoriázy je v současné době moderní, vysoce efektivní a bezpečná léčba těžké formy plakové psoriázy a psoritické arthropatie. Od roku 2004 o ní byla publikována řada klinických studií, odborných článků. Během té doby byly vypracovány mezinárodní i národní guidelines pro nasazení, léčbu, monitoraci nežádoucích účinků. U nás jsou registrovány a hrazeny ze zdravotního pojištění (v centrech) 4 preparáty k léčbě chronické stacionární psoriázy. U všech se hodnotí efekt léčby po 3–4 měsících (PASI 75).

1. anti TNF-α protilátky

- **Adalimumab** – je plně humánní monoklonální protilátka vázající se na solubilní i transmembránový TNF-α. Podává se subkutánní injekcí na začátku terapie v dávce 80 mg, poté 40 mg za týden a poté v režimu 1 subkutánní injekce (40 mg) každý druhý týden.
- **Etanercept** – je fúzní protein, který se skládá z extracelulární domény pg75 TNF-α a Fc fragmentu IgG1. Podává se v dávce 50 mg jedenkrát, popř. dvakrát týdně v subkutánní injekci. Kromě dospělých je registrován i pro psoriázu u dětí od věku 6 let, podávaná dávka je 0,8 mg/kg 1x týdně.
- **Infliximab** – je chimerická monoklonální protilátka, která se váže na solubilní i transmembránový TNF-α. Podává se v dávce

5 mg/kg intravenózně v 0., 2. a 6. týdnech a poté v osmítýdenním intervalu.

2. Inhibitory IL – 17 a IL – 23

- **Ustekinumab** – je plně humánní monoklonální protilátka IgG1κ, která působí jako inhibitor IL-12 a 23. Aplikuje se dle hmotnosti pacienta (45 mg při hmotnosti do 100 kg) v delších časových intervalech, po indukční léčbě (0. a 4. týdně) každé 3 měsíce subkutánní injekcí.

Biologická léčba je vysoce efektivní, ale také (v porovnání s konvenční léčbou) finančně náročná. Pacienty je třeba před nasazením biologické léčby důkladně vyšetřit a během léčby pečlivě monitorovat nežádoucí účinky.

Léčba chronické plakovité psoriázy musí být komplexní záležitost, která kromě diferentní léčby zahrnuje i úpravu životního stylu s eliminací provokačních vlivů, každodenní péči o kůži v období remise stejně jako včasná a správná léčba nově vzniklých projevů.

Literatura

1. Aydin F, Canturk T, Senturk N, Turanli AY. Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. Clin Exp Derm 2006; 31: 520–524.
2. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. Dermatology. Volume I, Mosby London 2003. ISBN 0323024092.
3. Cetkovská P, Kojanová M. Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. Čes-slov Derm 2012; 87(1): 1–76.
4. Cohen SN, Baron SE, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. Clin Exp Derm 2012; 37: 13–18.
5. Kipnis CD, Myers WA, Opeola M, et al. Biologic treatment for psoriasis. J Am Acad Dermatol 2005; 52: 671–682.

6. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2004; 51(1): 40–541.

7. Malina L. Co je nového v terapii psoriázy. Čes.-slov. Derm. 2003; 78(6): 247–250.

8. Martínek V, Matoušovic K, Špatenka J. Objev a užití cyklosporinu v klinické praxi. Prak. Lék. 2002; 82(1): 14–20.

9. Švecová D. Pokroky v novodobé léčbě psoriázy. Čes.-slov. Derm. 2002; 77(1): 12–18.

10. Malina L. Co je nového v terapii psoriázy. Čes.-slov. Derm. 2003; 78(6): 247–250.

11. Koo J, Lee E, Lee ChS, et al. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 613–622.

12. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res 2011; 303(1): 1–10.

13. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. S3 – Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. JDDG 2012; 10: S1–S95.

14. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. JEADV 2010; 24: 2–9.

15. Warren RB, Chalmers RJG, Griffiths CEM, Menter A. Methotrexate for psoriasis in the era of biological therapy. Clin Exp Derm 2008; 33: 551–554.

Článek přijat redakcí: 25. 9. 2013

Článek přijat k publikaci: 18. 11. 2013

MUDr. Alena Machovcová, Ph.D., MBA
Dermatovenerologické oddělení
FN v Motole
V Úvalu 84, Praha 5
alena.machovcova@fnmotol.cz

