

# Jak léčit pacienty s psoriázou a současnou roztroušenou sklerózou?

**MUDr. Martin Elišák, Ph.D.**

Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Roztroušená skleróza a psoriáza jsou autoimunitní onemocnění s určitými společnými imunopatologickými rysy. Byť není zatím jednoznačně prokázáno, že by byla koincidence těchto onemocnění vyšší, většina metaanalýz tomu nasvědčuje. V současné době je v České republice schválen v léčbě pouze jeden preparát, u kterého byla prokázána účinnost u obou těchto onemocnění, a tím je dimethyl-fumarát. Bezpečnost a možný pozitivní efekt na obě onemocnění byly prokázány u secukinumabu a ustekinumabu, které ale nejsou schváleny k léčbě roztroušené sklerózy. V případě středně těžké či těžké psoriázy s nutností systémové léčby je možné v léčbě roztroušené sklerózy zahájit léčbu glatiramer-acetátem, který nemá imunosupresivní efekt a má nízké riziko interakcí s biologickou léčbou. V přídatné léčbě s interferonem beta byla prokázána i bezpečnost methotrexátu, který lze užít v systémové léčbě psoriázy. Vhodné je užití fototerapie, která zvyšuje hladinu vitamínu D. Nevhodné jsou u pacientů s demyelinizačním onemocněním inhibitory tumor necrosis faktoru, u kterých existuje reálné riziko vyvolání či zhoršení demyelinizačního onemocnění jak periferního, tak i centrálního nervového systému. V případě těžkého průběhu psoriázy a roztroušené sklerózy (což se zdá být dle dostupných populačních studií relativně vzácný jev) je nutná spolupráce neurologa, dermatologa a imunologa vzhledem k riziku farmakodynamických interakcí při polyterapii imunomodulační léčby.

**Klíčová slova:** psoriáza, roztroušená skleróza, DMT.

## How to treat patients with psoriasis and concurrent multiple sclerosis?

Multiple sclerosis and psoriasis are autoimmune diseases which share certain immunopathological features. Although the coincidence of the two diseases has not yet been clearly shown to be higher, most meta-analyses suggest so. In the Czech Republic, only one agent is currently approved in the treatment for which efficacy in both diseases has been demonstrated: dimethyl fumarate. Safety and a possible positive effect on both diseases have been demonstrated in secukinumab and ustekinumab which, however, are not approved to treat multiple sclerosis. In the case of moderate or severe psoriasis requiring systemic treatment, it is possible – in treating multiple sclerosis – to initiate treatment with glatiramer acetate which has no immunosuppressive effect and exhibits a low risk of interactions with biological therapy. In adjunctive therapy with interferon beta, the safety of methotrexate has been shown, which can also be used in the systemic treatment of psoriasis. It is advisable to use phototherapy which increases the level of vitamin D. In patients with demyelinating disease, tumour necrosis factor inhibitors are unsuitable since there is a real risk of inducing or deteriorating demyelinating disease in both the peripheral and central nervous systems. In the case of a severe course of both psoriasis and multiple sclerosis (which, according to available population studies, appears to be a relatively rare phenomenon), cooperation of a neurologist, dermatologist, and immunologist is required given the risk of pharmacodynamic interactions in the case of polytherapy involving immunomodulatory treatment.

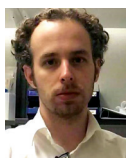
**Key words:** psoriasis, multiple sclerosis, DMT.

## Úvod

Roztroušená skleróza je chronické autoimunitní onemocnění postihující nejvíce

myelinizované axony centrálního nervového systému, jsou ale postiženy i neurony šedé hmoty. Jedná se o nejčastější příčinu význam-

ného neurologického postižení u mladé populace (1), byť fenotyp a tedy i tíže postižení bývá velmi variabilní. Diagnóza se opírá



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Martin Elišák, Ph.D., martin.elisak@gmail.com  
Neurologická klinika 2. LF UK a FN Motol  
V Úvalu 84/1, 150 06 Praha 5

Cit. zkr: Dermatol. praxi 2021; 15(3): 144–147  
Článek přijat redakcí: 15. 3. 2021  
Článek přijat k publikaci: 24. 6. 2021

o obraz *typického klinického demyelinizačního příznaku* (více než 24 hodin trvající příznaky postižení centrálního nervového systému – zejména bolestivá porucha zraku na jednom oku při retrobulbární neuritis, senzitivní či motorické příznaky, okohybná porucha či porucha dalších hlavových nervů, porucha rovnováhy, sfinkterová porucha) s průkazem takzvané *diseminace v prostoru* (objevení se ložisek v další anatomicky odlišné lokalizaci) a *diseminace v čase* (vývoj nového ložiska demyelinizace v čase). Diseminace v čase může být nahrazena nálezem *oligoklonálních pásů* v likvoru (alespoň o dva více než v séru), které jsou známkou intrathekální syntézy imunoglobulinů, chronického zánětu centrální nervové soustavy a tedy rizikovým faktorem opakování ataky (2). Tato nová diagnostická kritéria umožňují co nejčasnější zahájení léčby, které vede k oddálení trvalého neurologického postižení.

Dle průběhu onemocnění se nyní dělí na formy *relaps remitentní* a *progresivní*. Přibližně 85 % pacientů trpí v prvních 10–20 letech právě *relaps remitentní* formou. V průměru po 19 letech dochází u části pacientů s původně relaps remitentní formou k přechodu do takzvané *sekundárně progresivní* formy, kdy již nedochází ke skokovitému zhoršení (*ataky* nebo *relapsy*), jako u formy relaps remitentní, ale neurologický nálezu se zhoršuje pozvolna bez závislosti na event. atakách a nedochází k zlepšení neurologického nálezu (*remisi*), jako je tomu u relaps remitentní formy. Přechod relaps remitentní v sekundárně progresivní formu je kontinuální proces, kdy dochází k „vyhasínání“ zánětu a spíše dominující neurodegeneraci. 15 % pacientů trpí od počátku onemocnění formou *primárně progresivní*, u které nedochází k atakám, ale pozvolnému zhoršování neurologického nálezu.

V terapii atak roztroušené sklerózy se užívají v naprosté většině případů infuze methylprednisolonu (obvykle tři až šest gramů), v případě refrakterních atak plazmaferéza. K zabránění atak a zhoršování disability jsou v dlouhodobé léčbě užívány *disease modifying drugs (therapy)* – DMT, které mají za cíl snižovat výskyt atak a bránit rozvoji trvalého neurologického postižení. Každé DMT má odlišný mechanismus účinku. Cílem léčby je navození nepřítomnosti aktivity a progresu

nemoci v klinickém i radiologickém obraze – takzvaný koncept NEDA (no evidence of disease activity). V současné době jsou k dispozici léky na všechny formy roztroušené sklerózy. Nejvyšší počet DMT je k dispozici pro formu relaps remitentní (tab. 1). V první linii jsou to *interferon beta* (subkutánní nebo intramuskulární aplikace), *glatiramer-acetát* (subkutánní aplikace), *teriflunomid* (perorální aplikace). V případě nedostatečné efektivity jsou k dispozici léky vyšší linie – *dimethyl-fumarát* (perorální aplikace),  *fingolimod* (perorální aplikace), *kladribin* (perorální aplikace), *natalizumab* (intravenózní aplikace), *ocrelizumab* (intravenózní aplikace), *alemtuzumab* (intravenózní aplikace). Pro progresivní formy je v současné době k dispozici pouze jedno DMT pro každou z forem – *ocrelizumab* pro primárně progresivní, respektive *siponimod* (perorální aplikace) pro sekundárně progresivní. Léčba roztroušené sklerózy pomocí DMT je vždy monoterapie, jednotlivé DMT se tedy nekombinují.

## Psoriáza a roztroušená skleróza

Byť některé studie neprokázaly vyšší výskyt psoriázy u pacientů s roztroušenou sklerózou, recentní metaanalýza prokázala vyšší prevalenci i incidenci psoriázy u pacientů s roztroušenou sklerózou (3) – odds ratio risk psoriázy u roztroušené sklerózy je 1,3.

Diskutuje se o možných společných predispozičních faktorech a imunopatogenezi. Byly identifikovány společné rizikové alely, jako *HLA-DRB1* (4). U pacientů s roztroušenou sklerózou i psoriázou byl popsán unikátní polymorfismus Th17 lymfocytů a receptoru pro IL23 (5).

Společným patofyziologickým znakem obou onemocnění je iniciální dominující aktivace T-buněčné řady, hl. T-helper 1 (Th1) a T-helper 17 (Th17) buněk vedoucí k produkci prozánětlivých cytokinů. Interferon- $\gamma$  a tumor necrosis factor (TNF) produkované Th1 buňkami a interleukiny 21, 22, a 26 produkované Th17 mají prozánětlivý efekt.

Společné patofyziologické rysy způsobují odlišný fenotyp pacientů s roztroušenou sklerózou a psoriázou. V retrospektivní analýze měli pacienti s psoriázou předcházející rozvoji roztroušené sklerózy (což bylo pozorováno v 78 % případů komorbidit psoriázy

a roztroušené sklerózy) pomalejší progresi a menší počet atak roztroušené sklerózy ve srovnání s pacienty, kde se psoriáza rozvinula po roztroušené skleróze nebo u pacientů bez psoriázy (6). Vysvětlením může být rozdílná hladina IL27, cytokinu, který se výrazně podílí na diferenciaci T-buněk včetně podpory Th1 a inhibice Th17. U roztroušené sklerózy je hladina IL27 nižší, u psoriázy naopak vyšší oproti zdravým kontrolám. Je tedy možné, že vyšší hodnota IL27 působí zpomalení zánětu u roztroušené sklerózy (2).

## Léčba psoriázy ve vztahu k roztroušené skleróze

Vzhledem k části společných patofyziologických mechanismů můžeme pozorovat příznivý efekt určité imunoterapie na obě onemocnění (tab. 2).

## Léky s efektem na psoriázu i roztroušenou sklerózu

*Dimethyl-fumarát (Tecfidera®)* je vhodnou volbou pro pacienty s roztroušenou sklerózou a psoriázou. Směs esterů kyseliny fumarové je užívána od roku 1994 v Německu, kde je nejčastějším systémovým lékem u lupénky. Předpokládaným léčebným schématem je „přepnutí“ z Th1 na Th2 populaci lymfocytů, dalším mechanismem je mimo jiné omezení diferenciace dendritických buněk a tím i diferenciace Th1 i Th17 lymfocytů. U roztroušené sklerózy je v ČR pojišťovnami hrazen u pacientů s rychle progredující roztroušenou sklerózou (dvě ataky v jednom roce současně s aktivitou na magnetické rezonanci – nová nebo zvětšující se ložiska demyelinizace) nebo u pacientů s atakou na léčbě první linie). U psoriázy je dle evropských doporučení vhodná u pacientů se středně těžkou a těžkou formou psoriázy (7). Léčba je obvykle velmi dobře tolerovaná, mezi nejčastější nežádoucí účinky patří několik desítek minut trvající zarudnutí a pocit horkosti (zpočátku u 30 % pacientů), dále gastrointestinální obtíže (zpočátku 15 % pacientů). Nejvýznamnějším nežádoucím účinkem je lymfopenie (10–28 %), pouze u 3 % klesají lymfocyty pod potenciálně rizikovou hodnotu  $0,5 \times 10^9 / l$ . Přestože u pacientů nebyla korelace s vyšším výskytem infekcí, vzhledem k popsané progresivní multifokální leukoencefalopatii (těžká často letální encefalo-

**Tab. 1.** Léčba relaps remitentní roztroušené sklerózy a možné kožní nežádoucí účinky

| Název léku         | Hlavní mechanismus účinku                                                                                                                                          | Kožní nežádoucí účinky                                                  |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>První linie</b> |                                                                                                                                                                    |                                                                         |
| Interferon beta    | přesně neznámý, změna genové exprese, posílení                                                                                                                     | lokální v místě vpichu (erytém, bolestivost, zatvrdliny, suché nekrózy) |
| Glatiramer-acetát  | kopolymer 4AK, vazba MHC II, switch Th2 lymfocytů oproti Th1                                                                                                       | lipodystrofie v místě vpichu                                            |
| Teriflunomid       | reverzní blokáda syntézy pyrimidinů v mitochondriích → nižší proliferace zejména aktivovaných B- i T-lymfocytů                                                     | alopecie                                                                |
| <b>Vyšší linie</b> |                                                                                                                                                                    |                                                                         |
| Dimethylfumarát    | antioxidační (scavenger ROS přes NF2-kappa1), switch Th2 lymfocytů                                                                                                 | erytém (trvání desítky minut), vzácně herpetické infekce                |
| Fingolimod         | antagonista sfingosin-1-fosfátu brání výstupu lymfocytů z mízních uzlin                                                                                            | vzácně bazaliom, herpetické infekce                                     |
| Ocrelizumab        | monoklonální protilátka proti CD20 lymfocytům, které jsou prekurzorem plazmatických buněk                                                                          | žádné                                                                   |
| Natalizumab        | monoklonální protilátka proti integrinu-alfa-4 brání přestupu leukocytů přes hematoencefalickou bariéru                                                            | žádné                                                                   |
| Cladribin          | neúplná deplece aktivovaných i klidových T- i B-lymfocytů s repopulací, která vytváří dlouhodobou změnu funkce imunitního systému včetně změny cytokinové produkce | vzácně alopecie                                                         |
| Alemtuzumab        | monoklonální protilátka proti CD52, vede k repopulaci lymfocytů – imunorekonstrukční léčba                                                                         | papilom                                                                 |

**Tab. 2.** Evidence systémové léčby psoriázy u pacientů s demyelinizačním onemocněním (dle 11)

| Silná evidence účinnosti A | Slabá evidence účinnosti C | Silná evidence zhoršení A                              | Nedostatečná evidence                                                                  |
|----------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Fumarát<br>Ustekinumab     | Methotrexát<br>Secukinumab | Adalimumab<br>Certolizumab<br>Etanercept<br>Infliximab | Apremilast<br>Brodalumab<br>Cyklosporin<br>Guselkumab<br>Risankizumab<br>Tildrakizumab |

litida způsobená jinak asymptomatickým John Cunningham virem u imunokompromitovaných pacientů) popsané při léčbě psoriázy při dlouhotrvající významné lymfopenii je vhodné zvážit změnu léčby (8).

## Fototerapie

Fototerapie užívaná v léčbě psoriázy může mít u pacientů roztroušenou sklerózou příznivý vliv. U pacientů s psoriázou a roztroušenou sklerózou, kteří byli léčeni fototerapií, byl signifikantně nižší počet pacientů s výraznějším neurologickým postižením (6). Předpokládaným mechanismem je zvýšení hladiny vitamínu D, jehož hypovitaminóza je rizikovým faktorem rozvoje a těžšího průběhu roztroušené sklerózy. U pacientů s roztroušenou sklerózou je doporučována hladina vitamínu D nad 100 nmol/l (nad 40 ng/ml) (9).

## Léky s efektem na psoriázu bezpečné u roztroušené sklerózy

Secukinumab (Cosentyx®) inhibuje IL17 a je užíván v léčbě středně těžké až těžké psoriázy a psoriatické artritidy. U pacientů s roztroušenou sklerózou bylo prokázáno signifikantní snížení počtu lézí na MR. Došlo i ke snížení atak oproti placebo, ale nebylo signifikantní (8).

Ustekinumab (Stelara®) je inhibitor IL12 a 23, jehož účinnost byla prokázána u psoriázy, psoriatické artritidy a Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. Ve studii na vliv u roztroušené sklerózy nebyl prokázán efekt, ale ani zhoršení stavu (10), proto je možnou léčbou psoriázy u pacientů s roztroušenou sklerózou (11).

Methotrexát je antimetabolit kyseliny listové, blokující enzymy potřebné k syntéze nukleových kyselin (thymidin, inozin). Mechanismus účinku je dán antiproliferativním a imunomodulačním působením, jako je inhibice IL-1, IL-6, TNFα, inhibice migrace neutrofilů, indukce apoptózy lymfocytů a další. Používá se u těžké refrakterní lupénky, nejčastěji při současném kožním a kloubním postižení. Ve studii sledující jeho efekt při přidání k interferonu beta došlo ke snížení nových MR lézí i mírnému snížení počtu relapsů i snížení EDSS (12). Tento efekt nebyl ve větší studii prokázán, ale byla prokázána bezpečnost při současném užívání s interferonem beta (13).

## Léky s efektem na psoriázu zhoršující roztroušenou sklerózu

Byla popsána celá řada získaných demyelinizačních onemocnění postihující jak periferní (akutní zánětlivá demyelinizační polyrad-

kuloneuritida, také syndrom Guillain-Barré), tak i centrální nervový systém (myelitidy, optická neuritida, roztroušená skleróza) při léčbě zaměřené proti tumor necrosis faktor alfa (anti-TNF-alfa) (14). I přesto, že je mechanismus demyelinizace způsobené anti-TNF-alfa terapií neznámý, je léčba těmito preparáty u pacientů s demyelinizačním onemocněním nebo u pacientů s rodinnou anamnézou demyelinizace v první linii doporučena pouze při vyčerpání všech zbylých možností (11).

## Léčba roztroušené sklerózy ve vztahu k psoriáze

Specifické zhoršování psoriázy DMT užívanými v léčbě roztroušené sklerózy není v literatuře popisováno. Některá DMT ale mají poměrně významné kožní nežádoucí účinky, při kterých někdy pacienti referují i zhoršení psoriázy, byť v těchto případech se jedná spíše o projev nežádoucích kožních účinků než zhoršení psoriázy. Nejvíce problematické jsou z tohoto hlediska zejména intramuskulární a subkutánní formy aplikace, kdy jsou kožní komplikace popisovány u 20–60 % pacientů (15). U interferonu beta pozorujeme časté lokální reakce v místě vpichu, zejména zarudnutí, zatvrdnutí v místě vpichu, vzácně

i suché nekrózy. Existují formy intramuskulární i subkutánní aplikace, frekvence podání se dle typu interferonu beta pohybuje třikrát týdně až jedenkrát za 14 dnů, je tedy možné personalizovat léčbu dle tolerance a preference pacienta. U *glatiramer-acetátu* bývají lokální reakce mírnější, ale při dlouhodobé aplikaci až polovina pacientů vyvine panikulitidu s následnou lipodystrofií (15). Je vhodné pravidelné střídání místa vpichu, pacienti ale často mají tendenci aplikace do míst, která nejsou na veřejnosti patrná.

## Závěr

Byť dosud nebyla jednoznačně potvrzena vyšší koincidence roztroušené sklerózy a psoriázy, byly prokázány určité společné

patofyziologické mechanismy, které mají i praktické implikace ve výběru vhodné léčby. U pacientů s komorbiditou roztroušené sklerózy je v ČR v současné nevhodnějším lékem *dimethyl-fumarát*, u kterého byla prokázána účinnost u obou těchto nemocí. Pozitivní efekt u roztroušené sklerózy a psoriázy může mít i *ustekinumab*, u kterého ale nebyla prokázána dostatečná účinnost v léčbě roztroušené sklerózy v monoterapii, z čehož vyplývá, že pacienty s aktivní roztroušenou sklerózou je vhodné léčit současně i DMT. U *methotrexátu* byla popsána bezpečnost při současném užívání interferonu-beta, může tedy jít o alternativu u pacientů, kteří mají stabilizovanou roztroušenou sklerózu na interferonu-beta a vyžadují systémovou léčbu psoriázy. V případech středně

těžkého či těžkého průběhu psoriázy s nutností užití systémové léčby může být v první volbě roztroušené sklerózy vhodný *glatiramer-acetát*, který nemá imunosupresivní účinek a má nízké riziko interakcí. Při zvažování další biologické léčby psoriázy je nutná konzultace imunologa, dermatologa a neurologa, vzhledem k možnosti potenciace a odhadnutí možných farmakokinetických i farmakodynamických interakcí při konkomitanti biologické léčbě. Pozitivní efekt na roztroušenou sklerózu má i fototerapie, která může zvyšovat hladinu vitamínu D. U pacientů s demyelinizačním onemocněním je vhodné se vyvarovat užití anti-TNF-alfa, u kterého existuje riziko exacerbace či rozvoje demyelinizačního onemocnění periferního i centrálního nervového systému.

## LITERATURA

1. Marrie RA, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult. Scler.* 2015; 21: 263–281.
2. Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 162–173.
3. Liu C-Y, et al. Association of Multiple Sclerosis with Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2019; 20: 201–208.
4. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J. Autoimmun.* 2015; 64: 13–25.
5. Silfvast-Kaiser AS, Homan KB, Mansouri B. A narrative review of psoriasis and multiple sclerosis: links and risks. *Psoriasis (Auckl)* 2019; 9: 81–90.
6. Miron G, Gurevich M, Baum S, Achiron A, Barzilai A. Psoriasis comorbidity affects multiple sclerosis neurological progression: a retrospective case – control analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2017; 31: 2055–2061.
7. Mrowietz U, et al. Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018; 32 (Suppl 3): 3–14.
8. Havrdová E, et al. Activity of secukinumab, an anti-IL-17A antibody, on brain lesions in RRMS: results from a randomized, proof-of-concept study. *J. Neurol.* 2016; 263: 1287–1295.
9. Solomon AJ, Whitham RH. Multiple sclerosis and vitamin D: a review and recommendations. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010; 10: 389–396.
10. Segal BM, et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 796–804.
11. Lambert JLW, et al. Practical recommendations for systemic treatment in psoriasis in case of coexisting inflammatory, neurologic, infectious or malignant disorders (BETA-PSO: Belgian Evidence-based Treatment Advice in Psoriasis; part 2). *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020; 34: 1914–1923.
12. Calabresi PA, et al. An open-label trial of combination therapy with interferon beta-1a and oral methotrexate in MS. *Neurology* 2002; 58: 314–317.
13. Cohen JA, et al. Avonex Combination Trial in relapsing-remitting MS: rationale, design and baseline data. *Mult. Scler.* 2008; 14: 370–382.
14. Tristano AG. Neurological adverse events associated with anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  treatment. *J. Neurol.* 2010; 257: 1421–1431.
15. Lebrun C, Bertagna M, Cohen M. Cutaneous Side-effects of Immunomodulators in MS. *Int. MS J.* 2011; 17: 88–94.