

Psoriáza

MUDr. Helena Drozenová

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha

Psoriáza se řadí mezi nejčastější kožní choroby. Jedná se o chronické zánětlivé onemocnění postihující zhruba 2–3 % středoevropské populace. V České republice trpí psoriázou zhruba 250 tisíc obyvatel, z čehož 10 % nemocných je postiženo velmi těžkými formami.

Klíčová slova: psoriáza, léčba, biologika.

Psoriasis

Psoriasis is among the most common skin conditions. It is a chronic inflammatory disease affecting about 2–3 % of the Central-European population. In the Czech Republic, some 250,000 people suffer from psoriasis out of whom ten percent have very severe forms of the disease.

Key words: psoriasis, treatment, biologics.

Choroba nepatří k život ohrožujícím stavům, má však nesporně výrazný vliv na fyzické, sociální a psychické aspekty života. Dle současného hodnocení jsou pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou řazeni na 2. místo v žebříčku negativního dopadu na kvalitu života hned za depresí a jejich postižení je srovnatelné s jinými závažnými onemocněními (revmatoidní artritida, malignity, choroby srdce). Postihuje ve stejné míře jak muže i ženy, bez rozdílu téměř všechny rasy s výjimkou přírodních indiánských kmenů Severní a Jižní Ameriky a Eskymáků v Grónsku.

Historie

První zmínky o lupénce jsou nedohledatelné. Historie lékařství dokládá, že se lupénka vyskytovala už před 4 tisíci lety. Na mumifikovaných tělech totiž vědci objevili typické psoriatické plaky. Popisy kožních projevů se objevily také u starověkých civilizací před dvěma tisíci lety v egyptských papyrech. Toto kožní onemocnění bylo popsáno starořeckým lékařem Hippokratem. Označení choroby pochází z řeckého slova psóra a znamená „svědění“ nebo též „šupina“. Dlouhá

staletí se používalo pro většinu kožních chorob. Prvním, kdo spolehlivě popsal lupénku jako samostatné kožní onemocnění, byl na samém počátku 19. století anglický lékař, zakladatel moderní dermatologie, Robert Willan. Pojmenoval ji jako „Willanova lepra“. O několik desítek let později se díky vídeňskému dermatologovi Ferdinandu Hebrovi, rodákovi z Brna, nemoci začalo říkat původním řeckým označením.

Etiologie

Genetický základ psoriázy je nesporný – jedná se o multifaktoriální polygenní chorobu. Dle asociace s HLA systémem se rozlišují 2 skupiny: 1. typ je charakterizovaný časným vznikem před 40. rokem věku, familiárním výskytem, nepravidelným průběhem a pozitivitou HLA B13, B17, C_w6 a představuje 85 % psoriatiků, 2. typ je typický po 40. roce života, není zpravidla familiární, vykazuje nízké procento positivity HLA C_w6, představuje 15 % psoriatiků a mává mírnější klinický průběh.

Na aktivaci psoriázy mají výrazný vliv provokační faktory, které nejsou přímou příčinou choroby, psoriázu však vyvolávají. Mezi nejčas-

tější patří **stres, infekce**, některé **léky**, dále vlivy **klimatu, životospráva, vnitřní choroby, hormonální vlivy a jiné zánětlivé kožní choroby** (tabulka 1).

Patogeneze

Psoriázu lze z hlediska patogeneze zjednodušeně charakterizovat změnou keratinocytů ve-

Prakt. lékáren. 2009; 5(5): 224–228

Obrázek 1. Psoriasis vulgaris



Tabulka 1. Nejčastější provokační faktory u psoriázy

Vlivy	Typ
Infekce a záněty	Bakteriální, virové (ORL, zubní, gynekologické, urologické, GIT apod.), HIV
Psychoneuroimunologické	Stres duševní i tělesný
Fyzikální a chemické	Úrazy, operace, střídavý tlak, UV záření, změny teploty a klimatu, poleptání aj. imitativní vlivy
Léky	Betablokátory, lithium, antimalarika, inhibitory ACE, zlato, interferony, někdy NSAR a blokátory kalciového kanálu
Zánětlivé dermatózy	Infekce kožní (bakterie, kvasinky, herpes viry), seborrhoická dermatitida, ekzémy, polékové exantémy aj. alergické vlivy
Interní choroby	Diabetes mellitus, hepatopatie, tyreopatie, hypokalcémie, dna, hormonální dysbalance, obezita, alkohol, kouření

Obrázek 2. Psoriasis vulgaris



doucí k hyperplazii epidermis, změnou endotelií a infiltrací zánětlivými buňkami (T-lymfocyty, antigen prezentujícími buňkami). Porucha diferenciace keratinocytů vede ke zkrácení intervalu pro prostup keratinocytů do rohové vrstvy na 4 dny, oproti běžným 4 týdnům. Podstatnou úlohu zastává funkce T-lymfocytů, jejich aktivací po styku s antigenem v kůři či epidermis dochází k sekreci cytokinů – IF alfa, IL-2, TNF alfa, které vedou k výše popsaným patogenetickým stavům.

Klinický obraz

Charakteristickým projevem psoriasis vulgaris (80 % případů psoriázy tvoří tato forma) je růžová až červenohnědá plochá papula s nánosem odlučitelných stříbřitých šupin. Papuly mohou splývat do větších ložisek (tzv. plaků), která postihují klasicky predilekční místa (křtici, lokty, kolena a bedra). Méně časté jsou pustulózní formy (palmoplantární nebo generalizované), artropatické (oligoartikulární, polyartikulární) a erythrodermické.

Tabulka 2. Přehled standardní terapie psoriázy

Lokální terapie	Fototerapie	Celková terapie
Analoga vitamínu D ₃	UVB 311 nm (narrow band)	Acitretin
Kortikosteroidy	PUVA	Cyklosporin A
Retinoidy (tazaroten)	SUP	Methotrexát
Cignolin	Širokospektré UVB	Biologika
Pix, Ichthamol	UVA/UVB	Estery kyseliny fumarové
Keratolytika	Klimatoterapie	
Doprovodná terapie: psychoterapie, balneoterapie		

Dochází-li k plošné traumatizaci, dojde při narušení papilární zóny k tečkovitému krvácení, tento jev se označuje Auspitzův fenomén (Heinrich Auspitz). Psoriatické plakety se mnohdy objeví i v místě předchozí traumatizace, tento stav se označuje Kobnerův fenomén (Heinrich Kobner).

Léčba

Cílem terapie psoriázy je dostat chorobu pod kontrolu, dosáhnout zhojení či stabilizovat projevy. K léčebným metodám v současné době patří léčba místní, světloléčba a léčba celková (tabulka 2).

Lokální terapie

U chronických forem psoriázy začínáme aplikací **keratolytik**, které odstraňují nánosy šupin a umožní lepší průnik účinných látek do kůže. K nejčastěji používaným látkám patří kyselina salicylová 5–10%, je vhodná i urea v koncentracích 5–10%. Ve Velké Británii se často používá propylenglykol aplikovaný při postižení křtice.

V současné době jsou k léčbě psoriázy oblíbená **analoga vitamínu D₃** (např. kalcipotriol), antiproliferativní a imunomodulační látky.

Dehtové přípravky se používají hlavně v šamponech, kamenouhelný dehet se užívá v 5% koncentraci zejména u chronické ložiskové psoriázy. Dehty jsou však z trhu postupně stahovány, neboť normy Evropské unie ne-

povolují látky s potenciálním kancerogenním účinkem.

Tradiční léčbu představuje **cignolin**, dehtový preparát, který se užívá v koncentracích 0,03–2 % formou minutové léčby (na 15–20 minut). Standardní schéma začíná obvykle od 0,5 % a stoupá po týdnu do 2% koncentrace.

V ambulantní terapii jsou stále nejčastěji užívané **kortikoidy**. Nejčastěji se doporučuje betametason dipropionát. Aplikují se 1x denně.

Fototerapie

Fototerapie je v poslední době oblíbenou metodou, díky vývoji nových UV zářičů. Zahrnuje buď UV záření přirozené nebo ze zářičů, zejména pásma UVB 280–320. Zářiče SUP zahrnují záření UVB a část UVA. PUVA metoda používá aplikaci psoralenů ve formě perorální či koupelové s následným ozářením UVA.

Fototerapie by se neměla užívat v některých případech:

- u akutní exacerbované dermatózy,
- u pigmentových neoplázií a onkologických pacientů,
- u impetiginizovaných projevů,
- u fotodermatóz a při používání fototoxických či fotoalergických látek,
- u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním,
- u pacientů s akutním výsevem psoriázy a pustulózních forem psoriázy.

Tabulka 3. Přehled biologik pro terapii psoriázy

Lék	alefacept	etanercept	infiximab	adalimumab
Popis	Fúzní protein lidského LFA-3 a Fc fragmentu Ig G1	Fúzní protein Fc fragmentu Ig G1 a TNF receptoru	Chimérická monoklonální protilátka proti TNF alfa	Lidská monoklonální protilátka proti TNF alfa
Mechanismus	Inhibice aktivace a proliferace T-lymfocytů	Vazba solubilního TNF alfa a beta, blok jeho interakce s povrchovými receptory	Vazba solubilního a vázaného TNF alfa a blok jeho interakce s povrchovými receptory	Vazba solubilního TNF alfa a blok jeho interakce s povrchovými receptory
Poločas	4–5 dnů	3–5 dnů	8–9 dnů	12–14 dnů
Indikace registrované v ČR	Neregistrován	Středně těžká až těžká ložisková psoriáza dospělých; PsA, RA, AS, JIA	Středně těžká až těžká ložisková psoriáza dospělých; PsA, RA, AS, m. Crohn	Středně těžká až těžká ložisková psoriáza dospělých; RA dospělých
Název; výrobce	Amevive; Biogen	Enbrel; Wyeth	Remicade; Schering-Plough	Humira; Abbott

PsA = psoriatická artropatie; RA = revmatoidní artritida; AS = ankylozující spondylitida; JIA = juvenilní artritida

Celková terapie

Systémová léčba se užívá u pacientů s těžšími formami psoriázy. U nás je nejčastějším lékem **acitretin** (Neotigason), aromatický retinoid, podávaný v počáteční dávce 25 mg/den. U pustulózní psoriázy a erytrodermii je acitretin prvním lékem volby. Lék je kontraindikovaný u žen gravidních a kojících pro teratogenitu, antikoncepci je nutno užívat ještě 2 roky po léčbě. Po dobu terapie by neměl pacient být dárce krve. Dále se nedoporučuje současná aplikace tetracyklinu (možná nitrolební hypertenze), methotrexátu (pro hepatotoxický efekt) a vitamínu A (pro riziko hypervitaminózy).

Cyklosporin (Sandimmun Neoral) je imunosupresivum, které se užívá u těžkých forem psoriázy, pro refrakterní diseminovanou ložiskovou psoriázu, erytrodermii a artropatickou psoriázu. Doporučená dávka je 2–5 mg/kg/den, začíná se obvykle na 200 mg/den. Cyklosporin je kontraindikován u malignit, neuropatií, hepatopatií, těžkých infekcí a v graviditě. Současně se nesmí s cyklosporinem podávat kalium šetřící diuretika.

Methotrexát je antagonist kyseliny listové s antiproliferativním, imunomodulačním a antiflogistickým účinkem. Užívá se u těžké refrakterní ložiskové psoriázy a artropatické psoriázy. Dávkování je buď jednorázové 1x týdně, nebo častěji ve 3 dávkách v jednom týdnu. Začíná se většinou dávkou 7,5 mg týdně a zvyšuje se po 4 týdnech o 2,5 mg na maximální dávku 30 mg týdně. Udržovací dávka postačí 7,5 mg týdně. Methotrexát se nesmí náhle vysadit pro riziko relapsu. Látka je kontraindikována u žen plánujících rodinu a gravidních, u hepatopatií a u infekčních onemocnění.

Biologika

Jsou to biotechnologicky vyráběné léky zasahující cíleně na molekulární úrovni do patogenetických procesů vzniku psoriázy. Z dosavadních zkušeností vyplývá, že mají méně nežádoucích účinků než současně podávané celkové léky a nevykazují známky interakcí ani rizik kumulativního toxického působení při dlouhodobém podání, i když tato hodnocení jsou omezena zatím krátkodobými zkušenostmi. Biologika představují relativně finančně náročnou terapii, na druhé straně nevyžadují nákladná laboratorní kontrolní vyšetření v průběhu léčby. Cílem léčby je dosažení co nejdelší remise nemoci a zlepšení kvality života u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou.

Dermatologickými indikacemi jsou v zemích EU středně těžká nebo těžká psoriáza, k neder-

matologickým diagnózám patří Crohnova choroba, revmatoidní artritida, ankylozující spondylitida, psoriatická artritida a u dětí juvenilní revmatoidní artritida, pro niž je dosud povoleno jediné biologikum etanercept.

V současnosti dostupná biologika pro léčbu psoriázy lze rozdělit do dvou skupin: léky blokuující tumor nekrotizující faktor (TNF) (etanercept, infliximab, adalimumab) a léky blokuující aktivaci T-lymfocytů či eliminující patologické T-lymfocyty (alefacept). V současné době jsou v České republice schválené a pro pacienty dostupné přípravky etanercept a infliximab. Do tohoto roku byl na našem trhu i přípravek efalizumab, jehož registrace byla pozastavena ve všech státech EU pro zjištěné nežádoucí účinky spojené s užíváním. Jednalo se o progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML), vzácnou mozkovou infekci způsobenou JC virem. U pacientů léčených přípravkem efalizumab byly zaznamenány tři potvrzené a jeden suspekt případ PML. Dva ze tří potvrzených případů PML skončily úmrtím pacienta.

Alefacept

Podává se 1x týdně v dávce 15 mg i. m. po dobu 12 týdnů. K dispozici byla také dříve i. v. forma s dávkováním 7,5 mg týdně. Účinnost vyjádřená v dosažení PASI 75 po 12 týdnech léčby činí u i. m. podání 21 %, u i. v. podání 29 %. Nástup účinku je pozvolný, obvykle během prvních 6 týdnů. Preparát není v EU dostupný, ani registrovaný.

Etanercept

Etanercept se podává s. c., je možné jej dávkovat 2 způsoby. Doporučená dávka je 25 mg 2x týdně. Alternativně může být podáváno 50 mg 2x týdně po dobu 12 týdnů a dále, je-li to nezbytné, přejít na 25 mg 2x týdně nebo 50 mg 1x týdně. Léčení má pokračovat až do dosažení remise, až po dobu 24 týdnů. V udržovacím režimu se jeví dávka 50 mg 1x týdně stejně nebo i více účinná než dělená na 2x 25 mg týdně. Nástup účinku se objevuje již po 2 týdnech léčby, výraznější je po 4–8 týdnech. Účinnost je závislá na dávce a též roste s dobou podávání. Výsledky po 12 týdnech ukazují, že PASI 75 dosáhlo 60 % pacientů a udrželo si ho po dalších 24 týdnů, po 1 roce mělo PASI 75 45 % pacientů. Výhodou etanerceptu je možnost samoaplikace pacientem, možnost intermitentního dávkování (nemá rebound fenomén), možnost zvýšení dávky, dobrý bezpečnostní profil. Je účinný rovněž na psoriatickou artropatii. Etanercept je dobře snášen, údaje z 24, 48 i 72 týdnů léčby nesvědčí o vyšším výskytu oportunních infekcí, tuberkulózy či nádorů.

Infliximab

V případě indikace psoriázy je dávkování přípravku infliximabu 5 mg/kg, a to v indukční fázi v sérii infuzí v 0., 2. a 6. týdnu a v udržovací léčbě po 8 týdnech. Ze studií vyplývá, že PASI 75 v 10. týdnu léčby dosahuje 82–88 % pacientů. U dávky 3 mg/kg je to 72 % pacientů. Nástup účinku se objevuje již po 1–2 týdnech léčby a nadále i v průběhu 24 týdnů dochází k udržení příznivé klinické odpovědi. Infliximab je tedy v současné době nejvíce účinným biologickým lékem psoriázy. V krajních případech se kombinuje s methotrexátem – což inhibuje i potenciální tvorbu protilátek proti infliximabu. Infliximab nachází své místo i na poli gastroenterologickém, užívá se k terapii ulcerózní kolitidy a Crohnovy choroby.

Adalimumab

U nás není doposud přípravek na trhu dostupný, i když je registrovaný. Aplikuje se s. c. Adalimumab je první monoklonální plně humánní protilátka schválená k symptomatické léčbě revmatoidní artritidy. Na 62. výročním zasedání American Academy of Dermatology byly prezentovány výsledky studie, která sledovala účinnost a bezpečnost adalimumabu v léčbě středně závažné a závažné psoriázy. Studie II. fáze klinického zkoušení byla 12týdenní, dvojitě zaslepená. Zařazeno bylo 148 dospělých pacientů se středně závažnou a závažnou psoriázou. Randomizace proběhla na 2 skupiny s aktivní léčbou a na skupinu placebo. První skupina byla léčena adalimumabem v dávce 80 mg podaným v 0. týdnu, který byl dále podáván v dávce 40 mg každý druhý týden. Ve druhé skupině s aktivní léčbou bylo schéma jiné: adalimumab 80 mg v 0. týdnu, dále 40 mg týdně od 2. týdne studie. Placebo bylo ve třetí skupině podáváno každý týden. Ve skupině, která dostávala 40 mg adalimumabu každý druhý týden, bylo zaznamenáno zlepšení vyjádřené formou PASI 75 u 53 % pacientů. Ve skupině, která dostávala 40 mg adalimumabu každý týden, bylo zaznamenáno PASI 75 u 80 % pacientů.

Ustekinumab (Stellara, Janssen-Cilag)

Ustekinumab představuje novou skupinu biologik blokujících cytokiny IL-23 i IL-12. Tato lidská monoklonální protilátka se váže s vysokou afinitou a specifitou na podjednotku p40 obou uvedených cytokinů. Aplikuje se s. c., a to díky dlouhému poločasu vylučování v 0. a 4. týdnu a pak až po 12. týdnech. V klinických studiích (Phoenix I) ve 12. týdnu dosáhlo PASI 75 s dávkou 45 mg 67 % pacientů a 66 % pacientů s dávkou

90 mg, po 24 týdnech to bylo 76 % a 85 %. V ČR, resp. EU, je již registrovaný, není ale dosud na trhu dostupný.

V klinických studiích se objevují další biologika: **ABT 874** (monoklonální protilátka proti IL-12/IL-23), která blokuje aktivaci lymfocytů Th1 a Th17. Dalším možným biologikem je **tocilizumab**, monoklonální protilátka proti IL-6 či noví antagonisté TNF, jako jsou **certolizumab** či **golimumab**.

Indikace

Základními indikacemi pro terapii biologiky jsou:

- Ložisková psoriáza dospělých s PASI > 10 či BSA > 10
- Pacient je kandidátem celkové léčby: tedy u psoriázy refrakterní, kde ke kontrole nemoci nestačí lokální léčba a fototerapie, pacient nebyl v posledních 6 měsících kompletně zhojen, nebo u psoriázy nestabilní, kde nastávají brzké exacerbace po ukončení léčby onemocnění (remise kratší než 1 měsíc) anebo u psoriázy, kde je kvalita života výrazně snížena (v britských doporučeních vyjádřena indexem DLQI > 10)
- Nelze pro nedostatečný efekt, kontraindikaci či intoleranci použít minimálně dva uvedené celkové postupy léčby: fototerapie, acitretin, methotrexát, cyklosporin A
- (PASI = Psoriasis Area and Severity index, BSA = Body Surface Area)

Indikační kritéria mají i své geografické zvyklosti, např. v Evropě podle britských NICE guidance je od roku 2006 doporučeno po sel-

hání tradiční systémové léčby indikovat jako první biologikum etanercept.

Hodnocení efektu léčby

U etanerceptu a adalimumabu se provádí zhodnocení jejich léčby po 3 měsících. Pozitivní klinická odpověď je definována jako 50 % zlepšení PASI nebo redukce 50 % BSA. Toto rozhodnutí je zásadní pro pokračování v další terapii. U infliximabu se hodnocení provádí po 14 týdnech dle obdobných kritérií.

Biologika jsou u psoriázy používána jako monoterapie, která je pro pacienta pohodlná a jednoduchá. Podpůrně lze vždy použít emolencia a keratolytika, doprovodně kortikosteroidy. Lze použít i terapii UVB 311 nm. Kombinace s jinou celkovou léčbou (methotrexát, kortikoidy) jsou popsane a používané u psoriatické artopatie léčené etanerceptem a infliximabem. Biologika jsou určena k dlouhodobé, kontinuální léčbě. Etanercept je schválen nejen pro kontinuální, ale i pro intermitentní léčbu (24 týdnů), lze ho v remisi vysadit bez následného rebound fenoménu a podávat se znovu po exacerbaci lupénky se zachováním stejné účinnosti. Etanercept je plně lidský protein, a proto je tvorba protilátek proti léku minimální a tyto nemají vliv na snížení účinnosti léku. Infliximab se doporučuje podávat jen kontinuálně. Jako důvod se uvádí i snížení rizika vzniku neutralizujících protilátek a hypersenzitivních reakcí.

Bezpečnost

Z dosavadních zkušeností vyplývá, že při terapii biologiky se vyskytuje podstatně méně nežádoucích účinků, než jak je tomu u stávající celkové

léčby a na rozdíl od ní se neprojevují známky lékových interakcí ani rizik kumulativního toxického působení při dlouhodobém podávání.

Závěr

Zavedení biologik představuje novou možnost léčby psoriázy a dalších dermatóz a předznamenává novou éru na poli dermatovenerologie. Biologika znamenají revoluční změnu, zasahují selektivněji, cíleněji a bezpečněji než stávající celková léčba. Nezanedbatelný je také farmakoekonomický dopad na pacienty a zdravotní pojišťovny. Zatím se doporučuje kontinuální podání biologik vzhledem k tomu, že psoriáza je chronické, doposud nevyléčitelné onemocnění.

Literatura

1. Benáková N, Štork J. Léčba psoriázy biologiky. Čs. dermat. 2006; 81(4)(Suppl.): 1–11.
2. Benáková N, Štork J. Novinky v léčbě psoriázy biologiky a standardními systémovými léky. Čs. dermat. 2008; 83(4): 191–202.
3. Benáková N, Ettler K, Štork J, Vašků V. Psoriáza nejen pro praxi. Praha: Triton, 2007: 23–34, 56, 60, 131–136.
4. Leonardi C, Menter A, Caro I, et al. Efalizumab: Results of a three-year continuous dosing study for the long term control of psoriasis. BJD 2008; 158: 1107–1116.
5. Nast A. German evidence-based guidelines for treatment of Psoriasis vulgaris. Arch Dermatol Res 2007; 299: 111–138.
6. Souhrn údajů o přípravku (SPC) uvedených biologik.
7. Štork J, et al. Dermatovenerologie. Praha: Galén, 2008: 185–191.
8. Vošmík F, a kol. Dermatovenerologie. Praha: Karolinum, 2001: 139 s.

MUDr. Helena Droženová

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobárova 50, 100 34 Praha 10
drozenova@seznam.cz