

Biologická léčba v dermatologii – psoriáza

K. Ettler

Klinika nemocí kožních a pohlavních Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Souhrn: Psoriáza je chronické, recidivující onemocnění kůže, které postihuje 1–2 % populace. Na genetickém podkladě probíhá autoimunitní zánět spuštěný infekcí (např. streptokokovou), léky nebo stresem. Klíčovou roli v něm hrají T-lymfocyty, které produkují řadu cytokinů, zejména profilu Th₁, včetně TNFα. Nověji se prokázala i úloha Th₁₇ a jeho interleukinu IL-23. Ten obsahuje protein p40, který je i součástí IL-12. Blokace TNFα a p40 se ukazují jako účinná biologická léčba těžké ložiskové lupénky. Další výzkum a vývoj nových léků je příslibem pro moderní individualizovanou léčbu nejen lupénky, ale i jiných kožních chorob.

Klíčová slova: biologická léčba psoriázy – blokátory TNFα – blokátory IL-12/23

Biological treatment in dermatology – psoriasis

Summary: Psoriasis is a chronic, relapsing skin disease affecting 1–2% of the population. Genetically-determined autoimmune inflammation is initiated by an infection (e.g. streptococcal). T-lymphocytes, producing a number of cytokines, mainly of the Th₁ profile, including TNFα, play a key role. The role of Th₁₇ and its interleukin IL-23 has recently been confirmed. It contains p40 protein, also a component of IL-12. TNFα and p40 blockade appear to be an effective biological treatment of severe lesional psoriasis. Further research and new drug development is to assure modern individualized treatment of psoriasis as well as other skin diseases.

Key words: biological treatment of psoriasis – TNFα blockers – IL-12/23 blockers

Úvod

Psoriáza je chronické zánětlivé kožní onemocnění, které postihuje 1–2 % populace prakticky na celém světě. Její závažnost může zvýšit doprovodná psoriatická artritida (až v 35 %) a spojení s řadou vážných systémových onemocnění. Těžká lupénka může podle jedné kohortní studie [1] v průměru zkrátit délku života o 3,5 roku u mužů a o 4,4 roku u žen. V každém případě však znamená výrazný zásah do kvality života jednotlivých nemocných. Proto jsou pomocí intenzivního výzkumu získávány stále nové poznatky o imunopatogenezi lupénky, i když mnoho vztahů zůstává ještě neobjasněných.

Klinické poznámky

Asi 90 % nemocných má psoriasis vulgaris, která vykazuje mnoho kožních projevů [2]. Přitom až 50 % pacientů trpí poškozením nehtových plotének. Psoriatická artritida (PsA) je séronegativní zánět kloubů, který se u většiny nemocných (90 %) objevuje až v průběhu kožní manifestace. Na předpokládaném genetickém základě bývá lupénka spouštěna řadou

zevních vlivů. Akutní formy, jako kapkovitý výsev a generalizovaná pustulózní psoriáza, jsou spojeny s infekcí, nejčastěji β-hemolytickým streptokokem (např. do 2 týdnů po tonsilitidě). Dalšími spouštěči jsou trauma (Koebnerův fenomén), HIV či psychogenní stres, ale také některé léky: lithium, beta-blokátory, antimalarika, interferon, nesteroidní antiflogistika, vysazení kortikoidů. Kouření a konzumace alkoholu jsou také považovány za rizikové faktory.

Genetické vazby

Četná pozorování [3,4] svědčí pro silnou genetickou vazbu lupénky, ačkoli přesný typ zůstává nejasný. Lupénka v dětství v 71 % přináší pozitivní rodinnou anamnézu. Sourozenský nebo příbuzenský vztah prvního stupně má 4krát vyšší riziko vzniku lupénky. Je zmapováno nejméně 10 (PSORS1-10) oblastí, které jsou spjaty s lupénkou [5,6], ale za hlavní je považován PSORS1 (MHC lokalizovaný na 6. chromozomu), který představuje více než 50% genetické náchylnosti k lupénce. V PSORS1 je také lidský leuko-

cytární antigen C (HLA-C) gen, jehož alela HLA-Cw6 (HLA-Cw0602) je pokládána za nejvyšší riziko pro vznik lupénky. Vyskytuje se u 6 % osob trpících lupénkou na rozdíl od 15 % v běžné populaci (nositelé této alely mají 10–20krát vyšší riziko vývoje lupénky, v případě homozygotního nosičství ještě 2krát vyšší [7] než u heterozygotních jedinců). Homozygotní osoby mají také časnější nástup lupénky bez vlivu na její tíži: HLA-Cw6 pozitivní nemocní mají spíše kapkovitou lupénku, akutní výsevy s delší perzistencí, častější Koebnerův fenomén a v těhotenství u nich často dochází k remisi.

Toto silné spojení lupénky s HLA-Cw6 podporuje imunologickou koncepci lupénky. HLA-Cw6 může spouštět přirozenou imunitní odpověď interakcí s KIRs (killer imunoglobulin-like receptors), které jsou vystaveny na povrchu přirozených zabíječských buněk (NK) i T-lymfocytů s podobným zaměřením (NKT). NK produkují IFNγ a mohou způsobit cytolyzu cílových buněk. Aktivita NK je podporována IL-2, IL-12, a IL-15, které jsou ve zvýšeném množství nalézány v psoriatických

ložiscích. NK mohou pak zprostředkovávat jak aktivaci, tak inhibiční imunitní odpovědi. HLA-Cw6 přítomné na antigen prezentujících buňkách mohou také aktivovat získanou (adaptivní) odpověď.

Imunitní děje v psoriatické kůži

Až do 90. let minulého století byla lupénka považována za onemocnění s poruchou proliferace a diferenciace keratinocytů. Tomuto konceptu odpovídala léčba antimetabolity, jako např. metotrexátem. Avšak další klinické studie svědčily pro to, že psoriáza je zánětlivé kožní onemocnění s účastí T-lymfocytů, jak potvrzovaly efekty léčby pomocí cyklosporinu a tacrolimu [8]. Podobně vedla i cílená léčba monoklonálními protilátkami proti CD3 a CD4 (strukturám na povrchu T-lymfocytů) ke klinickému zlepšení lupénky. I při podání fúzního proteinu s antigenem 4 cytotoxických T-lymfocytů (CTLA4) docházelo k vylepšení psoriázy [9]. Tato látka totiž blokuje ko-stimulaci T-lymfocytů dendritickými buňkami, ale nevede k přímému potlačení T-lymfocytů. Tyto údaje i vývoj psoriatických lézí na AGR 129 myším modelu po xenotransplantaci bezpříznakové (čisté) psoriatické kůže prokázaly důležitost epidermálních T-lymfocytů ve vývoji lupénky [10]. Akumulace T-lymfocytů v epidermis je jedním z důležitých znaků rozvoje lupénky. T-lymfocyty, které proniknou dermo-epidermálním spojením, zpravidla vystavují na svém povrchu receptor pro kolagen IV, heterodimerický integrin $\alpha 1 \beta 1$ (very late antigen 1 – VLA1). Detekce VLA1 tak představuje kontrolní signál aktivity T-lymfocytů k infiltraci epidermis a mohl by posloužit jako nový cíl po moderní léčbu.

Většinu T-lymfocytů infiltrujících kožní ložiska lze rozdělit do skupiny pomahačských Th_1 ($CD4^+$) a cytotoxických $Tc1$ ($CD8^+$). Rozlišují se však další 2 podtypy: Th_{17} a regulační T_{reg} . V psoriatických ložiscích jsou nalézány cytokiny $IFN\gamma$, $TNF\alpha$ a IL-12, které patří do profilu Th_1 , ale nikoli IL-4, IL-5, IL-10,

kteří jsou příznačné pro Th_2 (některé cytokiny z Th_2 profilu dokonce tlumí psoriatický zánět). Tato pozorování podporují koncepci lupénky jako Th_1 onemocnění.

Významnou (možná klíčovou) roli v rozvoji ložisek lupénky hraje $TNF\alpha$. $TNF\alpha$ může silně regulovat časnou produkci cytokinů, podporovat zánětlivé děje spojené s $IFN\gamma$ a aktivovat signální cesty transdukce a aktivace transkripce (STAT), které podporují tvorbu a sekreci regulačních chemokinů [11]. $TNF\alpha$ bývá také spojen s únavou a depresí, které se mohou u lupénky vyskytnout jako komorbidita (receptory pro $TNF\alpha$ byly také prokázány v CNS).

Nověji byla prokázána úloha Th_{17} a IL-23 v psoriatickém zánětu [12]. IL-23 je heterodimerický cytokin, který obsahuje protein p19 a p40, jenž je také součástí IL-12. IL-23 způsobuje epidermální hyperplazii, akantózu a hyperkeratózu stimulací $TNF\alpha$ a IL-22 [13], nachází se v zánětlivých ložiscích a je produkován ve tkáni deponovanými dendritickými buňkami a snad i keratinocyty [14]. Úlohu IL-23 v psoriatickém procesu podporují účinky anti- $TNF\alpha$, cyklosporinu A a UV fototerapie, které snižují hladinu IL-23 v korelaci s klinickým zlepšením [15]. Transformující růstový faktor $\beta 1$ ($TGF-\beta 1$), IL-6 a IL-21 jsou vyžadovány k přeměně naivních T-lymfocytů, které začnou exprimovat receptor pro signální dráhu STAT3 a receptory pro IL-23, a po jeho navázání dochází k diferenciaci na Th_{17} lymfocyty. Th_{17} pak začnou tvořit IL-17A, IL-17F, IL-22 a IL-26, což jsou prozánětlivé cytokiny, které vzápětí aktivují keratinocyty. Aktivované keratinocyty pak proliferují a tvoří prozánětlivé cytokiny a antimikrobiální peptidy, které aktivují další imunokompetentní buňky v zanícené kůži, zesílí zánětlivou odpověď i klinický projev psoriázy. Úlohu IL-23 v psoriatickém zánětu pak podpořilo úspěšné použití monoklonálních protilátek (ustekinumab, briakinumab) v léčbě těžké ložiskové psoriázy.

T_{reg} lymfocyty mají schopnost tlumit aktivaci a proliferaci $CD4^+$ a $CD8^+$ efektorových T-lymfocytů přímým kontaktem s antigen prezentujícími buňkami (APC) nebo uvolňováním IL-10 či $TGF\beta_1$. T_{reg} tvoří asi 1–5 % periferní populace $CD4^+$ buněk. Dysfunkční T_{reg} byly prokázány v patogenezi některých autoimunitních chorob, jako je sklerosis multiplex, revmatoidní artritida a další. U psoriázy je funkce i proliferace T_{reg} defektní [16], což může přispívat k aktivaci patogenních T-lymfocytů bez jejich útlumu prostřednictvím T_{reg} .

V rozvoji psoriatických ložisek hrají roli i dendritické buňky. Rozlišujeme Langerhansovy buňky, dermální dendritické buňky a plasmacytoidní dendritické buňky (PDC). Právě PDC produkují $IFN\alpha$, který aktivuje některé složky přirozené imunity a podporuje zánět u psoriázy [17] – pro to svědčí i zhoršení lupénky u osob léčených rekombinantním $IFN\alpha$ pro virové infekty či tumory. PDC jsou řídkou buněčnou populací v periferní krvi a sekundárních lymfatických orgánech [17]. Jsou hlavními výkonnými buňkami v protivirové obraně díky své unikátní schopnosti uvolňovat velké množství $IFN\alpha$ po stimulaci svých toll-like receptorů (TLR7, TLR9). Produkce $IFN\alpha$ z PDC narůstá zejména časně a přechodně při rozvoji lupénky a klesá při další progresi onemocnění. To by mohlo být námětem pro prevenci a včasný léčebný zásah, který by předešel dlouhodobé léčbě a monitorování chronické lupénky.

Infekce α -hemolytickými streptokoky je jedním z nejsilnějších spouštěcích momentů lupénky [18], ale specifický antigen zodpovědný za aktivaci T-lymfocytů v kůži zatím nebyl identifikován. Snad APC v tonzylách požírou fragmenty bakteriálních stěn a recirkulují do kůže, kde aktivují T-lymfocyty [19]. Další teorií je molekulární podobnost struktur streptokoků s keratinem 16 a 17, který se vyskytuje na hyperproliferujících keratinocytech [20].

Lupénka je tedy považována za T-lymfocyty zprostředkované autoimu-

nitní onemocnění. Klíčovou roli spouštěče sehraává v této koncepci antimikrobiální peptid LL37, který je uvolňován keratinocyty na základě poranění nebo infekce, ale také migrujícími zánětlivými buňkami, např. neutrofilů. LL37 je specifický pro ložiska psoriázy, nikoli pro zdravou kůži nebo jiná kožní onemocnění. LL37 se spojuje s vlastní DNA a tyto komplexy pak aktivují PDC vazbou na jejich toll-like receptory TLR7 a TLR9, což vede k uvolnění IFN α a další stimulaci psoriatického zánětu. Za normálního stavu PDC rozpoznávají a reagují na vazbu bakteriální a virové DNA, ale neodpovídají na autologní DNA [21], jak je tomu u psoriázy.

Komorbidity psoriázy

Jako doprovodné systémové choroby jsou nejčastěji uváděny [22,23] Crohnova nemoc, diabetes mellitus 2. typu, metabolický syndrom, obezita, kardiovaskulární onemocnění, deprese i rakovina. Zatím není zcela jasné, zda riziko malignit (lymfomy a kožní rakovina) je spojeno s lupénkou, nebo její léčbou.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida (PsA) je obvyklý doprovodný problém kožní lupénky a postihuje 25–34 % osob s psoriázou. Může progredovat v erozivní, polyartikulární onemocnění až do ztráty pohyblivosti. Přestože PsA není považována za tak těžkou jako revmatoidní artritida nebo ankylozující spondylitida, může mít podobný destruktivní průběh i RTG nálezy. PsA je také spojena s vyšší mortalitou (poměr 1,6) ve srovnání s běžnou populací [24].

Deprese

U mnoha nemocných s dermatologickými chorobami jsou zjišťovány symptomy deprese, a tak není překvapením, že více než 60 % nemocných s psoriázou vykázalo v dotazníkových šetřeních depresivní symptomatologii. V randomizovaných šetřeních spojených s podáváním biologické léčby se u 25–35 % nemocných s psoriá-

zou prokázaly příznaky deprese. Výskyt těchto příznaků, i sebevražedných myšlenek, koreloval s tíží psoriázy. Je zřejmé, že zvýšené hladiny TNF α a IL-1, které se uplatňují v patogenezi psoriázy, mohou mít vztah i k depresi a chronické únavě.

Podobně hodnotí lupénku i v dotaznících kvality života asi 80 % dotázaných jako vážný až velmi vážný problém ve svém každodenním životě. V jedné studii psoriatici dokonce zhodnotili snížení kvality svého života hlouběji než nemocní po infarktu myokardu nebo ti s hypertenzí, artritidou, diabetem, či dokonce s rakovinou. Snížení pracovní schopnosti v důsledku lupénky vedlo k významnému poklesu příjmů, u 17 % navíc k nezaměstnanosti.

Malignity

Mnohé studie vykazují u psoriázy zvýšené riziko malignit, v průměru 1,4. Jedná se zejména o nemelanomovou kožní rakovinu, rakovinu dutiny ústní, faryngu, tlustého střeva, hltanu a rakovinu z pojivových tkání. Proč vzniká vyšší riziko rakoviny právě v oblasti hlavy a krku, není známo, snad to souvisí s jistými faktory životního stylu, jako je kouření a požívání alkoholu. Zvýšené riziko malignit u lupénky (i když není doloženo ve všech studiích) může souviset také s imunosupresivní léčbou. PUVA metoda významně zvyšuje riziko vzniku spinaliому i bazaliomu, po delší době i melanomu. Podobně působí i cyklosporin, zmíněny jsou i retinoidy, snad proto, že bývají často podávány s PUVA.

Lymfomy jsou vážnou komorbiditou psoriázy – osoby s těžkou psoriázou mají více než 10krát vyšší riziko kožního T-lymfomu než jedinci bez psoriázy a 8krát vyšší riziko lymfoproliferativních malignit.

Kardiovaskulární onemocnění

Jedinci alespoň jedenkrát hospitalizovaní pro lupénku vykazují o 50 % vyšší riziko kardiovaskulární mortality ve srovnání s běžnou populací (naproti tomu ambulantní pacienti s psoriá-

zou toto riziko nemají). Riziko infarktu myokardu se týkalo mladších (30letých) nemocných se středně těžkou až těžkou psoriázou významněji než těch starších (60letých).

Metabolický syndrom

Označení metabolický syndrom (MS) se používá zhruba 20 let pro abdominální obezitu, inzulinovou rezistenci, aterogenní dyslipidemii a zvýšený krevní tlak. Osoby s MS mají 3–9krát zvýšené riziko vývoje diabetes mellitus 2. typu a 2–3krát vyšší riziko koronárních obtíží, mrtvice a infarktu myokardu. Poslední výzkumy ukazují, že nemocní psoriázou mají zvýšené riziko metabolického syndromu, ale i jeho jednotlivých komponent. Podílí se na tom zvýšení hladiny prozánětlivých a/ nebo trombogenních faktorů, jako jsou IL-6, TNF α , leptin, inhibitor aktivátoru plasminogenu (PAI-1), fibrinogen či C-reaktivní protein (CRP) a snížení hladin protizánětlivých faktorů jako actiponectin. Nárůst rizika MS začíná od středního věku (40–49 let) a stupňuje se s věkem. Ačkoli nemocní s psoriázou více konzumují alkohol a kouří, nelze těmito faktory vysvětlit pozorované spojení psoriázy s MS.

Obezita

Obvod v pase u mužů větší než 102 cm, u žen více než 88 cm a Body Mass Index (BMI) ≥ 30 kg/m² jsou kritérii pro abdominální obezitu. Tíže psoriázy může být v korelaci s obezitou, jen se neví, zda je obezita výsledkem psoriázy nebo jejím kauzálním faktorem. Ve srovnání se zdravými kontrolami je riziko obezity významně vyšší u psoriatiků a velmi těsně sdružené se závažností lupénky (34 % vs 18 % obézních zdravých). Při srovnání stavu před výskytem lupénky a po něm se zdá, že obezita je následkem lupénky.

Dyslipidemie

Nemocní se střední až těžkou lupénkou vykazují zvýšené dislipidemii, která zahrnuje zvýšení plazmatického cholesterolu, triglyceridů, LDL-cholesterolu,

VLDL-cholesterolu a snížení HDL-cholesterolu a antioxidační kapacity. Poslední výzkumy podporují roli dyslipidemie jako faktoru, který předchází manifestaci lupénky. Ve srovnání se zdravými kontrolami mají nemocní s časným výskytem lupénky významně vyšší hladiny HDL-cholesterolu a apolipoproteinu A-1, ale mají posunut poměr cholesterol/triglyceridy ve VLDL části. S ohledem na věk, pohlaví, abúzus alkoholu, BMI a krevní tlak však zůstává neměnný závěr, že abnormality lipidů u psoriázy mohou být geneticky podmíněny.

Hypertenze

U nemocných s psoriázou (22 %) je ve srovnání s kontrolami (10 %) doložena také častější hypertenze. U psoriatiků je popisováno zvýšení sérové hladiny ACE (angiotenzin konvertujícího enzymu), asistujícího při tvorbě angiotenzinu II, který zase reguluje cévní tonus a stimuluje uvolňování prozánětlivých cytokinů. Stejně tak je popisováno zvýšení aktivity plazmatického reninu, ale spojení s hypertenzí u psoriázy si přesto vyžaduje další zkoumání.

Inzulinová rezistence – diabetes

Mnohé studie dokladují možné spojení psoriázy a zvýšených sérových hladin glukózy, hyperinzulinemie, inzulinové rezistence a diabetu 2. typu, nicméně chybí významná korelace s tíží lupénky a jejím trváním. Je potvrzen zvýšený výskyt diabetu 2. typu u osob alespoň jednou pro lupénku hospitalizovaných (11,7 % vs 5,8 %) oproti kontrolám bez lupénky, přičemž ženy mají diabetes častěji než muži. Ačkoli se všeobecně předpokládá spojení psoriázy a diabetu 2. typu, je třeba brát v úvahu výskyt abdominální obezity, u níž je asociace s MS a diabetem 2. typu velmi silná [25].

Protrombotický sklon

Prozánětlivý a/nebo trombotický sklon je spojen s MS a je charakteristický zvýšením plazmatických hladin CRP, PAI-1 a fibrinogenu, které (ačkoli toto nebylo

dosud podrobně prozkoumáno) jsou významně zvýšeny u psoriatických pacientů ve srovnání se zdravými osobami. CRP, FW, fibrinogen i α_2 -makroglobulin byly navíc významně zvýšeny u osob s aktivní psoriázou ve srovnání s neaktivním onemocněním. CRP se u těžké až velmi těžké lupénky významně snižuje léčbou, ale přesto zůstává během remise vyšší než u zdravých kontrol. To podporuje koncepci lupénky jako CISD (Chronic Inflammatory Systemic Disease) a perzistence prozánětlivého a protrombotického stavu zvyšuje kardiovaskulární rizika. Přitom zvýšené CRP může předpovídat budoucí kardiovaskulární onemocnění u dosud zdravých jedinců a riziko kardiovaskulárního onemocnění u nemocných s diabetem nebo MS je významně vyšší za přítomnosti vysokého CRP [24].

Zánětlivé choroby střeva

IBD (Inflammatory Bowel Disease) je souhrnný pojem pro chronické zánětlivé postižení střev, zejména Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy. Relativní riziko společného výskytu Crohnovy choroby u psoriatiků činí 2,9. Podílí se na tom zřejmě společná genetická informace lokalizovaná na 16q. Ve srovnání se zdravou populací je riziko vzniku psoriázy u nemocných s Crohnovou chorobou až sedminásobné. Některé léky vykazují také léčebný účinek na obě choroby, např. azathioprin, methotrexat, infliximab, ale nikoli etanercept, který může Crohnovu chorobu dokonce zhoršovat [26].

Léčba psoriázy

Výběr léčebného postupu závisí na formě, průběhu a rozsahu lupénky. Kožní lupénka malého rozsahu je zpravidla léčena lokálními prostředky, mezi které patří emolienca a keratolytika, deriváty vitaminu D3 (calcipotriol, tacalcitol, calcitriol), kortikoidy a dehtové přípravky, někdy podpořené lokální fototerapií. Při větším rozsahu nebo nedostatečném efektu lze použít celkovou fototerapii (dnes se pre-

feruje úzkospektré UVB 311 nm, tzv. NB UVB) nebo posléze fotochemoterapii PUVA. Velký rozsah lupénky i absence odpovědi na předchozí léčbu opravňují k použití „konvenční“ systémové léčby – metotrexátu, cyklosporinu A a retinoidů (acitretinu) [27].

Metotrexát představuje nákladově levnou léčbu s poměrně pomalým nástupem účinku, při dlouhodobějším podávání je nutné monitorovat parametry hepatotoxicity a myelotoxicity. Jeho léčebný účinek na psoriatickou artritidu oceňují i revmatologové.

PsA i ložiskovou lupénku lze léčit cyklosporinem A v dávce do 5 mg/kg/den. Jedná se však o časově omezenou léčbu (do 1 roku) pro nefrotoxicitu a silné imunosupresivní působení. Imunosuprese je pak problémem i pro většinu léčebných kombinací s cyklosporinem (např. pro fototerapii), a to i v případě, pokud následuje po léčbě cyklosporinem.

Acitretin představuje také léčbu s pomalejším nástupem, při použití v monoterapii je hodnocen jako nejslabší systémová léčba. Nepomáhá při psoriatické artritidě, ale je účinný na pustulózní psoriázu. Nežádoucí účinky jsou četné – syndrom hypervitaminózy A (suchost kůže a sliznic – zejména rtů, vypadávání vlasů), hyperlipidemie, mírná hepatotoxicita a prokázaný teratogenní efekt.

Poslední, zatím nejvyšší léčebnou volbou jsou biologika. Jsou indikována na těžkou ložiskovou lupénku u dospělých (pouze etanercept byl registrován pro děti od 8 let) s průběhem delším než 3 roky, remisemi kratšími než 3 měsíce a rozsahem BSA > 10 (Body surface area větším než 10 %) a/nebo PASI > 10 (Psoriasis area severity index). Nemocný musí být kandidátem celkové léčby, přičemž pro nedostatečný efekt, kontraindikaci či intoleranci nelze použít minimálně 2 z uvedených celkových postupů (fototerapie NB UVB nebo PUVA, acitretin, metotrexát, cyklosporin A) [28]. V současné době jsou v ČR na ložiskovou lupénku registrovány 4 přípravky: etanercept, adalimumab, infliximab a ustekinumab.

Biologická léčba Blokátory T-buněk Efalizumab

Efalizumab je rekombinantní humanizovaná monoklonální protilátka typu IgG1 proti proteinu CD11a, který je podjednotkou adhezivní molekuly LFA-1 (leucocyte function-associated antigen 1) na povrchu T-lymfocyту vázaného na molekulu ICAM-1 na endoteliálních a antigen prezentujících buňkách. V ČR byl pod obchodním názvem Raptiva® registrován jako první biologikum na léčbu ložiskové (nikoli PsA) lupénky a od 1. 7. 2007 zaveden do klinické praxe.

Jeho účinnost byla prokázána v několika studiích [29], avšak koncem února roku 2009 byla v ČR jeho registrace pozastavena (a posléze ukončena) na základě rozhodnutí EMEA (Evropské lékové agentury). Vedl ji k tomu výskyt 3 případů (jeden z nich se nepotvrdil) progresivní multifokální leukoencefalopatie, infaustního neurologického onemocnění způsobeného napadením nervové tkáně virem John Cunningham.

Blokátory TNF α v léčbě lupénky Etanercept

Etanercept (Enbrel®) je plně rozpustný, lidský dimerický fúzní protein s molekulární hmotností 150 kDa. Sestává ze 2 extracelulárních ligand vázajících domény lidského 75 kDa TNF receptoru vázaného na Fc fragment lidského imunoglobulinu G1 (IgG1) 3 disulfidickými vazbami. Bílkovina je vyrobena za použití rekombinantní DNA technologie na ovariálních buňkách čínského křečka a sestává se z 934 aminokyselin. Navzdory přítomnosti Fc fragmentu nespouští etanercept, na rozdíl od monoklonálních protilátek, komplemtem působenou lýzu buněk in vitro.

Etanercept inhibuje aktivitu TNF kompetitivně tím, že jej váže, a tak soutěží s TNF receptory na buněčném povrchu a předchází aktivaci zánětlivé kaskády. Je to unikátní způsob působení mezi TNF blokujícími biologiky u psoriázy. Napodobuje tak aktivitu

přirozeně se vyskytujících solubilních TNF receptorů a brání vazbě volného solubilního, na membrány nevázaného TNF. Existují 2 různé receptory pro přirozeně se vyskytující TNF: p55, také známý jako TNF β či lymfotoxin, a p75, který je TNF α . Biologická aktivita TNF je modulována těmito receptory. Navíc dovoluje dimerická povaha proteinu etanerceptu vazbu TNF α s afinitou 50–1 000krát vyšší než přirozeně se vyskytujícími TNF α receptory.

Etanercept může také slabě soutěžit s TNF β receptorem, který se nalézá na B-lymfocytech, T-lymfocytech a NK buňkách. Inhibice TNF β , jak bylo prokázáno, ovlivňuje příznaky lupénky. Avšak III. fáze klinické studie v léčbě střední až těžké lupénky s onerceptem, lidským rekombinantním solubilním TNF β receptorem, byla přerušena v roce 2005 po vývinu sepse u 2 nemocných.

Dávkování etanerceptu a účinnost

Doporučenou indukční dávkou etanerceptu pro léčbu ložiskové lupénky je 50 mg 2krát týdně po 3 měsíce následováno udržovací dávkou 50 mg týdně. Existují také data, která prokazují, že podání 50 mg etanerceptu 1krát týdně je stejně účinné a dobře snášené jako 25 mg etanerceptu 2krát týdně a přitom poskytující příjemnější dávkovací schéma [30].

Byla prokázána účinnost etanerceptu jako monoterapie střední až těžké ložiskové lupénky v závislosti na dávce. Papp et al [31] ve své studii III. fáze s 583 nemocnými uvádí, že ve 4. týdnu ve skupině s 50 mg 2krát týdně mělo statisticky významný počet probandů (10 %) PASI 75, zatímco ve skupině s 25 mg 2krát týdně bylo dosaženo statisticky významné odpovědi až 8. týden. Ve 12. týdnu byl rozdíl statisticky významný mezi oběma skupinami v léčebné odpovědi: 47 % ve srovnání s 34 % dosažení PASI 75.

Klinická odpověď může pokračovat ve zlepšení nebo být udržována stálou léčbou etanerceptem. Pro to svědčí 2 velké randomizované kontro-

lované studie [31,32] III. fáze s 6měsíčním sledováním pokračující léčby, které prokázaly u 44–45 % nemocných s 25 mg 2krát týdně a u 54–59 % nemocných s 50 mg 2krát týdně dosažení PASI 75. Udržující léčba po 96 týdnů v otevřeném pokračování těchto studií (n = 591) prokázala, že 50 mg etanerceptu 2krát týdně udrží odpověď na léčbu. PASI 75 tak dosáhlo 47 % ve 12. týdnu, 60 % ve 24. týdnu, 63 % ve 48. týdnu a 51 % v 96. týdnu.

Existuje důkaz [31], že snížení z 50 mg na 25 mg 2krát týdně ve 12. týdnu vedlo k udržení účinku, nebo dokonce ke zlepšení odpovědi u některých nemocných. Tyto údaje svědčí pro to, že většina osob může mít prospěch z rychlejšího a účinnějšího řešení při vyšší dávce 50 mg 2krát týdně a bude schopna udržet si tyto výhody indukativní léčby etanerceptem, pokud budou dostávat jen 25 mg 2krát týdně po 12. týdnu. U nemocných se ztrátou klinické odpovědi po snížení z 50 mg na 25 mg 2krát týdně lze někdy obvinít vyšší body mass index (BMI). Obézní nemocní (BMI > 30) jsou totiž horšími respondéry. Studie prokázaly, že tuková tkáň produkuje zvýšené hladiny TNF α .

Novější studie [33] používá etanercept u dětí a dospívajících (4–17letých) se střední až těžkou ložiskovou lupénkou. Nemocní dostávali 1krát týdně 0,8 mg/kg etanerceptu až do maxima 50 mg týdně. PASI 75 dosáhlo 57 % nemocných ve srovnání s 11 % užívajících placebo (p < 0,001).

Toxicita a nežádoucí reakce

Etanercept je používán celosvětově u více než půl milionu nemocných s chronickými stavy, jako je těžká artritida nebo psoriáza po více než 17 let. Etanercept prodělal řadu krátkodobých bezpečnostních analýz v přísných klinických studiích s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a psoriázou i dlouhodobé analýzy bezpečnosti jak v kontrolovaných klinických studiích, tak v postmarketingovém sledování. Kromě těchto dlouhodobých

a extenzivních humánních zkušeností nezveřejnila k dnešnímu datu FDA žádné vážné zvýšení rizika, když srovnáváme velkou populaci léčenou etanerceptem vs placebem léčenou populaci primárně zdravou, která není nosičem chronické infekce, jako je tuberkulóza (TBC) nebo hepatitida.

Neobvyklejším nežádoucím účinkem etanerceptu se jeví mírná přechodná lokální reakce po injekci, obvykle se objevující během počátku podávání a trvající 3–5 dní. Tento místní účinek postihne přibližně 37 % nemocných. Vhodné podání léku zahrnující rotaci míst aplikace by se mělo prodiskutovat s nemocným na školicím sezení.

Adalimumab

Adalimumab (Humira®) je zcela humánní monoklonální protilátka třídy IgG₁ namířené proti TNFα. Váže se s vysokou afinitou a specifitou na solubilní a membránový TNFα. Aplikuje se s.c. Používá se ke kontinuální léčbě buď jako monoterapie, nebo se adalimumab kombinuje k posílení účinnosti a tlumení tvorby protilátek proti léku (asi 12 % mohou být neutralizující) s metotrexatem (zkušenosti s revmatologie). Dávkování je nezávislé na hmotnosti pacienta. Jednorázově se aplikuje 80 mg v iniciální s.c. dávce, po které následuje aplikace 40 mg 1krát týdně a pak se stejná dávka aplikuje každý 2. týden (tj. injekce v 1., 2. a pak 4., 6. týdnu, atd.).

Účinnost adalimumabu

Jednou z prvních studií byla dvojité slepé studie II. fáze u středně těžké až těžké ložiskové psoriázy u 147 pacientů z USA a Kanady [34]. Měla 2 skupiny s účinnou látkou a jednu s placebem. Obě skupiny s aktivní léčbou začínaly nasycovací počáteční dávkou 1krát 80 mg v 1. týdnu. První skupina pak pokračovala dávkou 1krát 40 mg ob týden a 2. skupina dávkou 40 mg týdně. Ve 12. týdnu léčby dosáhlo PASI 75 v první skupině 53 % a v druhé 80 % pacientů, v placebové skupině pouze 4 %. Pacienti s aktivní

léčbou pokračovali dále po 48 týdnů a klinická odpověď zůstala zachována po 60 týdnů. Účinnost se nelišila v závislosti na věze, pohlaví či věku. Adalimumab byl obecně dobře snášen. Nežádoucí účinky byly mírné až střední intenzity (zejména infekce horních cest dýchacích, reakce v místě vpichu, zvýšené hodnoty jaterních enzymů) a nezávisely na dávkovací frekvenci léku. Podobné výsledky přinesla obdobně koncipovaná studie z 18 center v USA a Kanadě. Po 24 týdnech léčby dosáhlo indexu PASI 75 ve skupině s dávkováním ob týden 64 %, ve skupině s dávkováním 1krát týdně pak 72 %. Zachování velmi dobré klinické odpovědi se ukázalo v 60. týdnu, kdy PASI 75 mělo 60 % z první a 64 % z druhé skupiny. Bezpečnostní profil se nelišil od ostatních studií s adalimumabem u revmatoidní či psoriatické artritidy [34].

Adalimumab má srovnávací studii nejen s placebem, ale také s metotrexatem. Této multicentrické, randomizované studie fáze III (Champion) se účastnilo 271 pacientů z 8 evropských zemí. Adalimumab byl podáván v dávce 40 mg ob týden, metotrexat v dávce od 7,5 mg týdně p.o. podle tolerance a účinnosti až do 25 mg/týdně (v 1. týdnu 7,5 mg, od 2.–3. týdne 10 mg, od 4. týdne 15 mg, od 8. týdne 20 mg, od 12. týdne 25 mg, pokud PASI < 50). Po 16 týdnech léčby dosáhlo PASI 75 ve skupině adalimumabu 80 % pacientů oproti 36 % pacientům s metotrexatem a 19 % pacientům s placebem (ve 12. týdnu to bylo 77 %/25 %/15 %). Nástup klinické odpovědi na adalimumab byl rychlý, po 1. měsíci léčby dosáhlo 57 % pacientů PASI 75. Výskyt nežádoucích účinků nad 5 % se týkal reakcí v místě vpichu, zvýšení hodnot jaterních testů, infekcí horních cest dýchacích, artralgií a bolestí hlavy [35].

Infliximab

Infliximab (Remicade®) je chimérická lidská-myší IgG1 monoklonální protilátka, vyráběná rekombinantní DNA technologií. Podává se dle tělesné hmotnosti (5 mg/kg) ve formě i.v. in-

fuze trvající 2 hod a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi, a pak každý 8. týden. Jestliže pacient nereaguje na léčbu do 14 týdnů (tj. po 4 infuzích), neměla by se další léčba infliximabem podávat.

Účinnost infliximabu

Účinnost infliximabu byla hodnocena ve 2 multicentrických randomizovaných dvojité slepých studiích: SPIRIT a EXPRESS. Pacienti v obou studiích měli ložiskovou psoriázu s postižením více než 10 % povrchu těla PASI ≥ 12. Primárním hodnotícím kritériem bylo v obou studiích procento pacientů, kteří v 10. týdnu dosáhli ≥ 75 % zlepšení z původních hodnot PASI (PASI 75).

Studie SPIRIT hodnotila účinnost indukční terapie infliximabem u 249 pacientů s ložiskovou psoriázou, kteří dostávali v předchozím období PUVA nebo systémovou léčbu. Pacienti obdrželi v týdnech 0, 2 a 6 infliximab v dávce buď 3, nebo 5 mg/kg, nebo infuze placeba. V této studii byl podíl pacientů, kteří dosáhli PASI 75 v 10. týdnu, 71,7 % ve skupině léčené infliximabem v dávce 3 mg/kg, 87,9 % ve skupině léčené infliximabem v dávce 5 mg/kg a 5,9 % ve skupině placeba ($p < 0,001$). V 26. týdnu, 20 týdnů po poslední indukční dávce, bylo 30 % pacientů ze skupiny 5 mg/kg a 13,8 % pacientů ze skupiny 3 mg/kg respondéry PASI 75. Mezi týdny 6 a 26 se příznaky psoriázy postupně vrátily s mediánem času do relapsu choroby > 20 týdnů. Nebyl pozorován žádný rebound fenomén.

Studie EXPRESS hodnotila účinnost indukční a udržovací terapie infliximabem u 378 pacientů s ložiskovou psoriázou. Pacienti obdrželi dávku 5 mg/kg infliximabu nebo infuze placeba v týdnech 0, 2 a 6, následovala udržovací terapie každých 8 týdnů do týdne 22 ve skupině placeba a do týdne 46 ve skupině infliximabu. Ve 24. týdnu byla skupina placeba převedena na indukční terapii infliximabem (5 mg/kg) následovanou udržovací terapií infliximabem (5 mg/kg). Psoriáza nehtů se

hodnotila pomocí indexu NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Předchozí léčbu PUVA, metotrexátem, cyklosporinem či acitretinem podstoupilo 71,4 % pacientů, ačkoli nebyli nutně na léčbu rezistentní. Pacienti léčení infliximabem vykázali významné klinické odpovědi PASI 50, patrně při první návštěvě (2. týden), a odpovědi PASI 75 při 2. návštěvě (6. týden). Účinnost byla u podskupiny pacientů, kteří byli dříve systémově léčeni, podobná jako u celkové sledované populace.

Nežádoucí účinky infliximabu

V klinických studiích s infliximabem byly nežádoucí účinky pozorovány u přibližně 60 % nemocných léčených infliximabem a u 40 % pacientů z placebové skupiny. Nežádoucí účinky spojené s infuzí byly nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky a také nejčastější příčinou pro přerušení léčby (dušnost, kopřivka a bolest hlavy).

Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky na infliximab, byli s větší pravděpodobností (přibližně 2–3krát) náchylnější k vyvinutí reakcí spojených s infuzí ve srovnání s pacienty negativními. Ukazuje se, že souběžné použití imunosupresivních látek redukuje frekvenci reakcí spojených s infuzí. V klinických studiích, ve kterých byly aplikovány jednorázové nebo opakované dávky infliximabu v rozmezí 1–20 mg/kg, byly zjištěny protilátky na infliximab u 14 % pacientů léčených různými imunosupresivy a u 24 % pacientů bez imunosupresivní léčby. U pacientů s psoriázou léčených infliximabem v udržovacím režimu bez souběžného použití imunomodulátorů došlo přibližně v 28 % k tvorbě protilátek proti infliximabu [36].

V klinických studiích s infliximabem, v rámci nichž bylo léčeno 5 780 pacientů, reprezentujících 5 494 pacientů, se vyskytlo 5 případů lymfomů a 26 případů jiných malignit ve srovnání se žádným lymfomem a jednou malignitou jiného typu v placebové skupině o 1 600 pacientech, reprezentující 941 pacientů.

Blokátory p40 v léčbě lupénky Ustekinumab

Ustekinumab (Stelara® inj.) je humánní monoklonální protilátka, vázající se s vysokou afinitou a specificitou na protein p40, který je podjednotkou IL-12 a IL-23. Aplikuje se s.c. v dávce 45 mg po úvodní injekci za 4 týdny a pak každých 12 týdnů [37]. U osob nad 100 kg musí být dávka dvojnásobná, tzn. 90 mg [38]. Průměrná doba k dosažení maximální plazmatické koncentrace u nemocných s psoriázou činí 8,5 dne. Biologická dostupnost po jednorázové dávce je 57 %, biologický poločas vylučování je kolem 21 dní (15–32 dní).

Klinická účinnost ustekinumabu

Ustekinumab prošel klinickými zkouškami I., II. i III. fáze a byl v EU registrován pro léčbu chronické ložiskové lupénky. Ve studii PHOENIX 1 [39] dosáhlo nejméně 66 % nemocných při dávkách 45 a 90 mg ustekinumabu PASI 75 ve 12. týdnu, zatímco s placebem pouze 3 %. Ve 24. týdnu léčby zlepšení pokračovalo: při léčbě 45 mg PASI 75 dosáhlo 76 % léčených, při 90 mg dokonce 85 % nemocných. Ve 28. týdnu dosáhlo PASI 50 v obou skupinách 90 % pacientů a více než 1/2 léčených PASI 90. S klinickým zlepšením korelovalo i zlepšení kvality života. I v 76. týdnu (konec studie) přetrvávala původní účinnost při trvající léčbě, zatímco v placebové skupině se od 40. týdne nález postupně zhoršoval. Při opětovném nasazení léku dosáhlo PASI 75 ve 12. týdnu 85 % pacientů.

Studie PHOENIX 2 [40] se zaměřila na osoby s částečnou klinickou odpovědí, která po 12 týdnech dosáhla jen PASI 50 (nikoli PASI 75). Tito nemocní byli ve 28. týdnu znovu randomizováni do 2 skupin – se stejným dávkováním po 12 týdnech a se zkráceným po 8 týdnech. U nemocných s 45 mg nevedlo zkrácení intervalu ke zlepšení klinické odpovědi, ale u skupiny s 90 mg po dalších 12 týdnech PASI 75 dosáhlo 69 % ve srovnání s 33 % s 12týdenním

režimem aplikací. Tito částeční „responderi“ činí přibližně 20 % dle odhadu autorů, mají zpravidla nadváhu, delší anamnézu psoriázy, častěji psoriatickou arthropatii i větší refrakternost vůči biologické léčbě. Ačkoli vlastní studie trvala 52 týdnů, má ještě extenzivní větev na 5 let, zaměřenou na zhodnocení bezpečnosti a ovlivnění psoriatické artritidy.

Ustekinumab se zkouší i u dětí ve věku 6–18 let, na pustulózní a artropatickou psoriázu [37]. Mimoto se provádějí studie s léčbou sclerosis multiplex při mnohem vyšším dávkování.

Dále proběhla i srovnávací studie ustekinumabu 45 a 90 mg oproti etanerceptu 50 mg 2krát týdně. Tato studie s názvem ACCEPT je unikátní v tom, že jde vůbec o první face to face studii dvou biologik v indikaci psoriáza. Ve 12. týdnu prokázal ustekinumab vyšší účinnost (74 %, resp. 68 %) v dosažení PASI 75 než etanercept (jen 57 %) [41]. Pacienti, kteří nedosáhli odpovědi po etanerceptu, byli převedeni na léčbu ustekinumabem 90 mg – 53 %, resp. 22 % těchto pacientů dosáhlo PASI 75, resp. PASI 90 v 16. týdnu po změně preparátu.

Nežádoucí účinky a bezpečnost ustekinumabu

Nežádoucí účinky dokumentované v největších studiích [39,40] byly zpravidla mírné a nezávažné a nevyžadovaly změny v léčbě. Nejčastěji se jednalo o infekce horních cest dýchacích nebo nazofaryngu, bolesti hlavy, artralgie a reakce v místě vpichu. Ojedinelé se pak objevily případy malignit, infarkt myokardu a gastroenteritida v placebové skupině. Nebyly zjištěny případy tuberkulózy, lymfomů ani demyelinizačních onemocnění.

Zatímco studie s inhibitory IL-12/23 na lidských dobrovolnících nevykazují zvýšené riziko malignit a vážných infekcí, studie na myších pro to nesvědčí. IL-23 je znám jako promotér výskytu a růstu tumorů a jeho blokáda může oslabit růst tumorů [42]. Nicméně myši s neschopností odpovídat IL-12

vykazují zvýšenou incidenci tumorů, rychlejší růst nádorů a také nárůst metastáz. Myši s chybějícím IL-12 nebo jeho receptorem jsou citlivé k intracelulárním mikroorganismům. U lidí s prokázanou poruchou IL-12 je však zvýšená citlivost pouze k infekcím Mykobakteriemi a Salmonelou [43]. Tyto osoby také patří ke kompletním non-respondérům na terapii inhibitory p40. Naštěstí je výskyt této poruchy vzácný a ve světové literatuře jsou popsány pouze desítky případů [43].

Proti ustekinumabu se mohou také vytvářet neutralizující protilátky, které však byly pozorovány v nízkém procentu. U nich pak dochází zřejmě k rychlejšímu vylučování léku.

Jedním z doporučení je zvýšená opatrnost při léčbě osob starších 65 let [44]. Spíše než významné riziko pro tuto věkovou skupinu je podkladem doporučení fakt, že takto staré osoby představovaly ne více než 5,5 % dosud léčených. Rozšíření o starší osoby bude ještě námětem dalších studií.

Další, dosud neregistrované blokátory p40

Briakinumab (ABT-874) je také humanizovaná monoklonální protilátka proti p40. Zatím proběhly úspěšné klinické studie I. a II. fáze, v běhu je III. fáze. Při dávkování 100 a 200 mg s.c. za týden, resp. za 2 týdny dosáhlo ve 12. týdnu léčby PASI 75 více než 90 % léčených a PASI 90 v průměru 53 % [45]. Nežádoucí účinky při léčbě briakinumabem byly mírně zvýšené oproti placebové skupině. Převažovaly zejména mírné reakce v místě vpichu. Počet vážných infekcí ani malignit nebyl zvýšen, podobně i v další studii oproti etanerceptu [46].

Proběhla klinická studie II. fáze přípravkem **STA-5326** v perorální formě, který však nesplnil očekávání při léčbě lupénky. Nicméně výzkum pokračuje s nasazením u revmatoidní artritidy a Crohnovy nemoci [47].

Vedení biologické léčby

Před zahájením biologické léčby psoriázy je mimo pečlivé posouzení indikač-

ních kritérií a celkového vyšetření nutné vyloučit kontraindikace: graviditu, sepsi, riziko těžkých infekcí (zejména panel hepatitid), kardiální selhávání, malignity (při remisi kratší 10 let žádat stanovisko onkologa) a zejména TBC (RTG plic, tuberkulínový test, QuantiFERONový test a zhodnocení ftizeologem). K laboratorním vyšetřením patří krevní obraz s diferenciálem, kreatinin, urea, jaterní testy a moč se sedimentem – 1krát za 1/4 roku, později za 1/2 roku [28]. Screening na TBC je nutné provádět jak u blokátorů TNF α , tak u blokátorů p40 v 1. roce léčby po 3 měsících, později jednou za rok.

Údaje o každém nemocném je potřeba vždy zaznamenat do celostátního registru Biorep. V ČR je registrováno 13 center pro biologickou léčbu psoriázy se smlouvou s VZP, 5 dalších se smluvním vztahem pouze s některou pojišťovnou.

Závěr

Biologická léčba lupénky je velkým přínosem pro nejtěžší, na jinou léčbu rezistentní případy. Je však pouze morbostatická, po ukončení léčby se psoriáza znovu vrací. Jedná se o léčbu velmi nákladnou s historicky krátkou zkušeností, takže pečlivá dokumentace a sledování všech nežádoucích účinků je na místě. V některých případech se však již nyní setkáváme i s poklesem až ztrátou účinnosti biologik. Řešením mohou být léčebné kombinace, ale také vývoj nových léků (např. malých molekul) nebo určení přesnějších cílů v etiopatogenetickém řetězci choroby. Intenzivní farmakologický a medicínský výzkum, který stále probíhá, je příslibem pro ještě přesnější a účinnější moderní individualizovanou léčbu.

Literatura

1. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1493–1499.
2. Mak RK, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in understanding the immunopatho-

genesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100 (Suppl 2): 2–13.

3. Capon F, Trembath RC, Barker JN. An update on the genetics of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004; 22: 339–347.

4. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl 2): ii37–ii39, discussion ii40–ii41.

5. Nair RP, Stuart PE, Nistor I et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 827–851.

6. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 813–820.

7. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis compared with Cw6 heterozygotes. *Br J Dermatol* 2003; 148: 233–235.

8. Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S et al. Tacrolimus (FK 506) – a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1992; 128: 781–785.

9. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA et al. CTLA4lg-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest* 1999; 103: 1243–1252.

10. Conrad C, Boyman O, Tonel G et al. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007; 13: 836–842.

11. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866–873.

12. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th₁₇ axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 1339–1350.

13. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P et al. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445: 648–651.

14. Piskin G, Sylva-Steenland RM, Bos JD et al. In vitro and in situ expression of IL-23 by keratinocytes in healthy skin and psoriasis lesions: enhanced expression in psoriatic skin. *J Immunol* 2006; 176: 1908–1915.

15. Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M et al. Identification of cellular pathways of „type 1“, Th₁₇ T cells, and TNF- and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *J Immunol* 2008; 180: 1913–1920.

16. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4⁺ CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005; 174: 164–173.
17. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202: 135–143.
18. Fry L. Psoriasis. *Br J Dermatol* 1988; 119: 445–461.
19. Baker BS, Laman JD, Powles A et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th₁ cells in psoriatic skin lesions. *J Pathol* 2006; 209: 174–181.
20. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H et al. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal M proteins are largely restricted to skin-homing CD8(+) T cells. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 83–93.
21. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449: 564–569.
22. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982–986.
23. Vašků V. Komorbidita u psoriázy, nový pohled na staré onemocnění. *Dermatol praxi* 2009; 3: 63–66.
24. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatol Treat* 2008; 19: 5–21.
25. Svačina Š. Metabolický syndrom a kožní onemocnění. *Čas Lék Čes* 2008; 147: 307–310.
26. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 309–319.
27. Benáková N, Štork J. Novinky v léčbě psoriázy biologiky a standardními systémovými léky. *Čes Slov Derm* 2008; 83: 191–202.
28. Benáková N, Štork J. Léčba psoriázy biologiky. *Čes Slov Derm* 2006; 81: 1–11.
29. Leonardi CL, Papp KA, Gordon KB et al. Efalizumab Study Group. Extended efalizumab therapy improves chronic plaque psoriasis: Results from a randomized phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 425–433.
30. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J et al. European Dermatology Expert Group. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 988–998.
31. Papp KA, Tying S, Lahfa M et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1304–1312.
32. Leonardi CL, Powers JL, Matbeson RT et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014–2022.
33. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG et al. Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241–251.
34. 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: 598–606.
35. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321–328.
36. Dalaker M, Bonesrønning JH. Long-term maintenance treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with infliximab in combination with methotrexate or azathioprine in a retrospective cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 277–282.
37. Benáková N. Ustekinumab v celkové léčbě psoriázy. *Farmakoterapie* 2009; 5: 249–356.
38. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P et al. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: Rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 571–579.
39. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA et al. PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665–1674.
40. Papp KA, Lebwohl M, Krueger GG et al. PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–1684.
41. Griffiths C, Strober B, van de Kerkhof PC et al. A phase 3, multicenter, randomized study comparing ustekinumab and etanercept for the treatment of moderate to severe psoriasis. Presented at: 2008 European Academy of Dermatology & Venereology (EADV), Paris, Poster FP1336. Ref Type: Conference Proceeding.
42. Langowski JL, Zhang X, Wu L et al. IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature* 2006; 442: 461–465.
43. Fieschi C, Casanova JL. The role of interleukin-12 in human infectious diseases: only a faint signature. *Eur J Immunol* 2003; 33: 461–464.
44. Zhu Y, Hu C, Lu M et al. Population pharmacokinetic modeling of ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting IL-12/23p40 in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Clin Pharmacol* 2009; 49: 162–175.
45. Wu JJ. Interleukin-12, interleukin-23, and psoriasis: ABT-874 in clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1083.
46. Strober AE, Crowley JJ, Yamauchi PS et al. Efficacy and safety results from a Phase III, randomized controlled trial comparing the safety and efficacy of briakinumab to etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. Presented at Psoriasis 2010, Congress of the Psoriasis International Network, 1–4 July 2010, Paris, France.
47. Kinney MA, Yentzer BA, Feldman SR. IL-12/23 inhibitors and their potential benefits and risks for psoriasis patients. *Psoriasis Forum* 2010; 16: 16–20.

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
www.fnhk.cz
e-mail: ettler@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 23. 4. 2011