

Nežádoucí účinky systémové léčby psoriázy

David Suchý¹, Petra Cetkovská²

¹Oddělení klinické farmakologie FN v Plzni

²Dermatovenerologická klinika LF UK a FN v Plzni

Lupénka je chronické geneticky podmíněné imunologicky zprostředkované zánětlivé onemocnění spojené se systémovými komorbiditami. U mírné formy lupénky se obvykle doporučuje lokální terapie a fototerapie. Pokud tato léčba není účinná, není tolerována, nebo je kontraindikována, stejně jako u pacientů s těžkým onemocněním nebo výrazně sníženou kvalitou života, je předepsána systémová terapie. Klinicky je důležité zvážit potenciální rizika nežádoucích účinků spojená s dlouhodobým užíváním syntetických perorálních a biologických systémových terapií. Cílem této práce je shrnout profil nežádoucích účinků hlášených v souvislosti s léčbou lupénky.

Klíčová slova: lupénka, systémová terapie, biologická léčba, nežádoucí účinky.

Adverse effects of systemic treatment for psoriasis

Psoriasis is a chronic genetically determined immunologically mediated inflammatory condition associated with systemic comorbidities. Local therapy and phototherapy is usually recommended for mild psoriasis. When this treatment is not effective, not tolerated or contraindicated, as well as in patients with severe disease or significantly decreased quality of life the systemic therapy is prescribed. It is clinically important to consider the potential adverse events risks associated with the long-term use of synthetic oral and biological systemic therapies. The aim of this paper is to summarize profile of adverse events reported in context of psoriasis treatment

Key words: psoriasis, systemic therapy, biological treatment, adverse effects.

Úvod

Psoriáza (lupénka) je chronické systémové zánětlivé onemocnění, které má velký dopad na kvalitu života nemocných, jejich fyzickou funkci a pracovní produktivitu. Závažná psoriáza zkracuje pacientům délku života až o čtyři roky a sdružuje se s řadou dalších komorbidit. Psoriáza se vyskytuje stejně u obou pohlaví a nejčastěji postihuje bílou rasu, prevalence činí 2–3% populace evropských zemí. Jedná se o imunitně zprostředkované zánětlivé onemocnění s genetickou predispozicí a prokázanou účastí především regulačních a pomocných (Th1 a Th17) lymfocytů a s vysokou expresí prozánětlivých cytokinů jako TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-17 a IL-23. Spouštěcí faktory představují infekce, traumatizace, psychický stres, léky a klimatické vlivy (1, 2).

Nejčastějším typem je chronická ložisková psoriáza, zvláštní formou je pustulózní psoriáza, která se nejvíce vyskytuje na dlaních a ploskách (pustulosis palmoplantaris), vzácně jako generalizovaná.

Cílem léčby psoriázy je snaha o maximální snížení rozsahu a závažnosti projevů a zlepšení kvality života pacientů a v současnosti také snaha o prevenci vzniku a rozvoje komorbidit. Většina pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou potřebuje kontinuální systémovou léčbu k zajištění dlouhodobé kontroly nad onemocněním (1–3).

Systémová léčba

Systémová léčba je vyhrazena pro středně těžkou až těžkou psoriázu nereagující na standardní lokální léčbu a fototerapii. Systémová

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: *Klin Farmakol Farm.* 2025;39(2):84-88

<https://doi.org/10.36290/far.2025.035>

Článek přijat redakcí: 28. 4. 2025

Článek přijat k tisku: 18. 6. 2025

MUDr. David Suchý, Ph.D.

suchyd@fnplzen.cz

léčba bývá nezbytná i u pacientů s život omezujícím postižením problematických partií (např. dlaně, plosky, křtice, genitál) a u nemocných s nestabilní psoriázou, kdy po ukončení léčby nastávají časně exacerbace. Klasická systémová léčba zahrnuje aromatické retinoidy (acitretin), metotrexát a cyklosporin A; od roku 2015 je k dispozici cílená malá molekula apremilast a od roku 2020 je registrován též methylester kyseliny fumarové. Před zahájením léčby je k zajištění účinnosti a bezpečnosti léčby zapotřebí edukovat pacienta, případně zkoordinovat postup dermatologa s praktickým lékařem či dalšími odborníky. Nezbytný je klinický a laboratorní screening před zahájením a v průběhu léčby (kromě apremilastu) a opakované zvažování poměru prospěchu k rizikům léčby (1, 2).

Nežádoucí účinky systémové léčby psoriázy

Acitretin

Acitretin je syntetický aromatický analog kyseliny retinové, jediný systémový retinoid pro léčbu psoriázy. Na rozdíl od ostatních systémových antipsoriatik nemá imunosupresivní účinky. Indikován je u nemocných s těžkou ložiskovou psoriázou, vhodný je i u erytdermické nebo pustulózní psoriázy (1–4).

Působí imunomodulačně, antiproliferačně (omezení proliferace epidermálních keratinocytů), prodiferenciačně (normalizace keratinizace) a protizánětlivě (5).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) acitretinu patří projevy toxicity vitamínu A, vypadávání vlasů (reverzibilní), elevace jaterních testů či hyperlipidemie (především hypertriglyceridemie) (1, 4).

Při hypertriglyceridemii se doporučují nejprve režimová opatření (dieta), při hodnotách triglyceridů > 5 mmol/l hypolipidemika a zvážet ukončení acitretinu. V léčbě acitretinem lze při hyperlipidemii pokračovat v případě krátkodobé terapie či nízkého individuálního kardiovaskulárního rizika (2, 5).

U dlouhodobé léčby může docházet k poruchám osifikace skeletu. Při bolestech kostí a snížené mobilitě je indikováno rentgenologické vyšetření, při svalových bolestech je nutné omezení nadměrné fyzické zátěže, popřípadě nesteroidní antiflogistika (1, 4). Acitretin má výrazný teratogenní potenciál.

Byly hlášeny závažné abnormality plodu spojené s podáváním acitretinu. Pacientky během užívání tohoto léku a nejméně 3 roky po ukončení léčby nesmí otěhotnět. Přípravek nesmí být podáván kojícím matkám (1).

Metotrexát (MTX) (4-amino-10-methyl listová kyselina)

je derivát aminopterinu, analog a anti-metabolit kyseliny listové. Jedná se o nejdříve užívaný lék v systémové terapii psoriázy (schválen již v roce 1971).

Mechanismem účinku je blokáda využití kyseliny listové – inhibicí dihydrofolátreduk-tázy – zasahuje do syntézy purinů, thymidinu a methioninu – narušuje syntézu DNA s následným zastavením buněčného dělení v S-fázi, nejvíce senzitivní jsou lymfocyty (2, 6).

Účinky metotrexátu jsou cytostatické i imunosupresivní (inhibice aktivace lymfocytů zvýšenou koncentrací adenosinu). Výskyt a závažnost NÚ jsou závislé na dávce, jejich incidence stoupá při hypoalbuminemii a renální insuficienci. K ochraně normálních buněk před toxickými účinky MTX je doporučeno současné podání kyseliny listové v dávce 1–5 mg (do 48 hodin po užití MTX), které snižuje NÚ bez vlivu na účinnost MTX (1, 2).

Nejčastějšími NÚ jsou nauzea, únava, vypadávání vlasů, elevace transamináz, změny v krevním obraze či gastrointestinální vředy (1).

Závažnými NÚ jsou hepatotoxicita, myelosuprese, popřípadě intersticiální pneumonie. V průběhu léčby je nutné proto sledovat symptomy postižení plic (suchý kašel, dušnost, horečka).

Riziko hepatotoxicity (jaterní fibrózy či cirhózy) je zvýšené především u osob s abúzem alkoholu, obezitou, jaterními nemocemi či diabetes mellitus, předchozím užíváním hepatotoxických léčivých přípravků a dlouhodobou léčbou MTX. Nicméně riziko závažného postižení jater u pečlivě sledovaných nemocných léčených nízkou dávkou MTX je malé, ale je třeba se vyhnout hepatotoxickým lékům a alkoholu (1–3).

Vzhledem k riziku pancytopenie při léčbě MTX je třeba pátrat po jejich časných známkách (suchý kašel, nauzea, horečka, dyspnoe, cyanóza, stomatitida, krvácení), kontrolovat stav sliznice dutiny ústní a krku (známkami toxického účinku může být průjem a ulcerativní stomatitida (1, 6).

Metotrexát má u člověka embryotoxické účinky, způsobuje potraty a defekty plodu. Před použitím přípravku je nutné vyloučit těhotenství. Pokud jsou léčeny ženy ve fertilním věku, musí být během léčby a minimálně šest měsíců poté používána účinná antikoncepce (7).

Kombinace s acitretinem (zvýšené riziko hepatotoxicity) je kontraindikována (1, 3).

Mezi kontraindikace podání MTX patří kromě hypersenzitivity na MTX také předcházející krevní dyskrázie a signifikantní porucha funkce ledvin a jater, těžká akutní nebo chronická infekce, syndrom imunodeficiency, stomatitida, těhotenství a kojení (1, 2).

Cyklosporin A (CyA)

Jedná se o selektivní makrolidové imunosupresivum, cyklický oligopeptid složený z 11 aminokyselin, který je nejmladším ze systémových léků (pro psoriázu schválen FDA 1997).

Mechanismus účinku je dán především inhibicí kalcineurinového komplexu, což vede k inhibici exprese zánětlivých cytokinů, zejména IL-2, IFN- γ a inhibici aktivace T-lymfocytů.

CyA působí poměrně selektivně imunosupresivně (např. neovlivňuje funkci fagocytů, tj. léčení pacienti jsou méně náchylní k infekcím než při použití jiných imunosupresiv) (1, 2).

CyA by se neměl užívat v těhotenství, protože může mít nepříznivý vliv na výsledky těhotenství (nižší porodní hmotnost plodu, předčasný porod), dle původní klasifikace FDA je proto řazen do kategorie C, rovněž se jeho použití nedoporučuje při kojení. Výskyt NÚ závisí na dávce cyklosporinu a většina NÚ odpovídá na snížení dávky (1, 2).

Nejčastějšími NÚ CyA jsou porucha funkce ledvin, elevace bilirubinu a transamináz, hypertenze, únava, třes, bolesti hlavy, gastrointestinální příznaky, parestzie, gingivální hyperplazie či hypertrichóza. I přes selektivní imunosupresivní účinek je s terapií spojeno zvýšené riziko výskytu nebo zhoršení infekcí, včetně oportunních (1, 2).

Při léčbě CyA prokazatelně roste riziko lymfoproliferativních onemocnění (T- a B-buněčné lymfomy) či jiných malignit, především spinocelulárních karcinomů, zejména u pacientů dříve dlouhodobě léčených fotochemoterapií (> 200 ošetření PUVA).

S ohledem na potenciální riziko malignit může by se proto pacienti léčení CyA neměli

vystavovat přímému slunečnímu záření a měli by používat vhodnou fotoprotekci (1).

Apremilast

Inhibitory PDE (phosphodiesterase inhibitors) představují skupinu léků s širším spektrem antiinflamatorního účinku. Blokuji jeden nebo více podtypů enzymu fosfodiesterázy (PDE), enzymu, který aktivuje intracelulární cyklický adenosinmonofosfát (cAMP) a cyklický guanosinmonofosfát (cGMP). Apremilast tedy zasahuje imunomodulačním způsobem, nemá imunosupresivní účinek (8).

Podávání apremilastu je kontraindikováno při známé hypersenzitivitě na léčivou nebo pomocnou látku a dále v těhotenství. Po dobu léčby musí ženy ve fertilním věku užívat účinnou metodu antikoncepce k zabránění otěhotnění. Bezpečnostní profil je přijatelný, apremilast je obecně dobře tolerován po dobu až 5 let u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou a u pacientů s aktivní PsA (1, 9).

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou apremilastem jsou nevolnost a průjem – obvykle v prvních 2 týdnech a do 4 týdnů vymizí, proto na začátku léčby se titruje dávka z důvodu snížení frekvence těchto obtíží – jedná se o sekreční průjem na podkladě zvýšení cAMP ve sliznici gastrointestinálního traktu. U pacientů s průjmy je doporučeno omezit či vyloučit ze stravy xantiny (např. kofein) v kávě, čaji, nealkoholických nápojích, mléčné výrobky, „sugar free“ výrobky (1, 2, 9).

Časté jsou zvracení, bolesti hlavy a infekce horních cest dýchacích, deprese a insomnie. Pakliže se u pacientů objeví nové psychiatrické symptomy či dojde ke zhoršení stávajících nebo jsou zjištěny sebevražedné myšlenky, je doporučeno terapii apremilastem ukončit.

Při terapii apremilastem nebylo zaznamenáno zvýšené riziko malignit či kardiálních příhod (major adverse cardiac event, MACE) (1, 2).

Fumaráty (estery kyseliny fumarové, FAE)

Jsou tradičně používány v Německu a Rakousku, v ČR je využití fumarátů v běžné dermatologické praxi omezené. Dimethyl fumarát, ester kyseliny fumarové, a jeho metabolit monomethyl fumarát mají protizánětlivé a imunomodulační účinky. Typické nežádoucí

účinky se v klinických studiích vyskytovaly až u 83 % pacientů. Jedná se zejména o gastrointestinální nežádoucí účinky (průjem, abdominální bolest, nauzea a zvracení), změny krevního obrazu (leukopenie, lymfopenie) a návaly jsou časté a limitují praktické využití dimethyl fumarátu. Během léčby je nutno krevní obraz monitorovat. Mezi časté nežádoucí účinky patří též pruritus a elevace jaterních testů (10, 11). Údaje z německého registru psoriázy PsoBest týkající se 2444 pacientů léčených konvenčními nebo biologickými systémovými léky ukazují, že nezvýšily riziko infekcí (kromě několika ojedinělých případů oportunních infekcí hlášených u pacientů s prodlouženou a těžkou lymfopenií), závažných nežádoucích srdečních příhod nebo jiných závažných kardiiovaskulárních příhod nebo malignit ve srovnání s jinou systémovou léčbou psoriázy (12).

Při zahájení není potřeba screening na latentní tuberkulózu. Užívání dimethyl-fumarátu v těhotenství je kontraindikováno, při léčbě je doporučeno užívání vhodné antikoncepce.

Ukončení systémové léčby a přechod z nebiologické na biologickou

Přechod na biologickou léčbu je obecně indikován u pacientů, kde byly vyčerpány možnosti klasické systémové léčby včetně fototerapie (nedostatečná účinnost / nesnášenlivost / kontraindikace). Zahájení biologické léčby se řídí indikačními kritérii pro jednotlivé přípravky.

U pacientů, kde se klasická systémová léčba ukončuje pro nedostatečný účinek, je možné zahájit biologickou terapii hned po ukončení nebiologické léčby nebo ještě před ní, kdy se obě léčby překrývají. Naopak u nemocných, u kterých se konvenční systémová léčba ukončuje pro špatnou toleranci, může být nutná přestávka v terapii do normalizace či stabilizace patologického stavu (2).

Rizika biologické terapie

Biologické léky obecně zvyšují riziko infekcí. Z běžných infekcí jsou nejčastěji zaznamenávány infekce horních cest dýchacích, méně často infekce dolních cest dýchacích, infekce kůže (zejména herpes zoster a erysipel) nebo infekce močových cest. Vzácně může být biologická terapie komplikována výskytem závažných či oportunních infekcí. U infekcí

v průběhu léčby je vhodné biologickou léčbu přerušit a znovu zahájit po ústupu symptomů.

Klinicky významné je především riziko reaktivace hepatitidy B či C a tuberkulózy (TBC). Většina případů aktivní TBC je přitom způsobena reaktivací latentních infekcí. Infekce může být atypická, častěji bývá extrapulmonální a diseminovaná. Aby se zabránilo vzniku TBC, je nutné pátrat po latentní či aktivní TBC před zahájením biologické léčby, během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení. Velmi specifická je terapie pacientů s psoriázou a infekcí virem HIV, kdy případná biologická léčba psoriázy musí probíhat ve spolupráci s infektologem při současné antiretrovirové terapii.

U pacientů s psoriázou se během léčby biologie nezvyšuje riziko nádorových onemocnění, kromě vyššího výskytu NMSC (zejména spinocelulárního karcinomu). Jedná se o pacienty, kteří dříve absolvovali fotochemoterapii PUVA a léčbu cyklosporinem A. Všichni nemocní by měli být zapojeni do screeningových programů nádorových onemocnění (1, 2).

Léky cílené proti tumor nekrotizujícímu faktoru α (TNF-α)

Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-α) je klíčový prozánětlivý cytokin, který je uvolňován mnoha typy buněk, včetně keratinocytů a významně se podílí na vzniku různých zánětlivých chorob, včetně psoriázy. Tento poznatek vedl k vývoji látek cíleně blokujících aktivitu tohoto cytokinu. Zástupci skupiny anti-TNF-α (v současné době jsou ve skupině anti-TNF-α registrovány léky adalimumab, certolizumab, etanercept a infliximab (viz Tab. 1) jsou nejdelší používanými, ověřenými a účinnými léky v léčbě psoriázy i psoriatické artritidy (13). Mechanismus jejich působení je v porovnání s modernějšími molekulami relativně méně selektivní, z čehož plyne zvýšené riziko infekcí, a to zejména granulomatózních. Dalšími významnými nežádoucími účinky jsou infuzní reakce (infliximab), cytopenie, zhoršení nebo vznik srdečního selhání, lékově navozený lupus erythematosus či vzácně demyelinizační onemocnění. V porovnání s ostatními biologiky jsou proto inhibitory TNF-α kontraindikovány u pacientů se středně těžkým až těžkým srdečním selháváním (stupeň III–IV podle New York Heart Association – NYHA). Relativní kontraindikací je neléčená hepatitida B, anamnéza

Tab. 1. Přehled přípravků používaných v rámci systémové biologické léčby psoriázy

Třída	Lék	Molekul. váha	Typ	Původ	Podání	Dávkování
Anti-TNF- α	Infliximab	149 kDa	MAB	Chimerická	i.v.	5 mg/kg W0, W2, W6, a pak každých 8 týdnů
Anti-TNF- α	Adalimumab	148 kDa	MAB	Lidská	s.c.	80 mg W0, 40 mg W1, poté 40 mg ob týden
Anti-TNF- α	Etanercept	150 kDa	Fúzní protein	Lidská	s.c.	50 mg 2x týdně 12 týdnů, poté 50 mg 2x týdně
Anti-TNF- α	Certolizumab	47,75 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	400 mg W0, W2, W4 a dále 200 mg každé 2 týdny
Anti-IL 12/23	Ustekinumab	148,6 kDa	MAB	Lidská	s.c.	45/90 mg (≤ 100 kg / > 100 kg) W0, W4, a pak každých 12 týdnů
Anti-IL 17	Secukinumab	147,94 kDa	MAB	Lidská	s.c.	300 mg W0, 1, 2, 3, 4, a pak každé 4 týdny
Anti-IL 17	Ixekizumab	146,2 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	160 mg W0, 80 mg W2, 4, 6, 8, 10, 12 a pak 80 mg každé 4 týdny
Anti-IL-17R	Brodalumab	144 kDa	MAB	Lidská	s.c.	210 mg W0, 1, 2, a pak každé 2 týdny
Anti-IL 23p19	Guselkumab	143,6 kDa	MAB	Lidská	s.c.	100 mg W0, W4, a pak každých 8 týdnů
Anti-IL 23p19	Tildrakizumab	144,4 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	100 a 200 mg (≤ 90 kg a > 90 kg) W0, W4, a pak každých 12 týdnů
Anti-IL 23p19	Risankizumab	145,6 kDa	MAB	Humanizovaná	s.c.	150 mg (2 x 75 mg) W0, W4, W16 (každých 12 týdnů)

lymforetikulární malignity a preexistující roztroušená skleróza (14). V průběhu léčby anti-TNF- α preparáty může dojít k nárůstu tělesné hmotnosti (1, 2). Paradoxní kožní reakce jsou novou skupinou nežádoucích účinků, které se objevily v souvislosti s užíváním cílených biologických léků. Jsou definovány jako imunitně zprostředkované tkáňové reakce, které se objeví během biologické léčby, která je zároveň účinná v terapii daného nežádoucího účinku. Nejčastější kožní paradoxní reakcí je inhibitory TNF- α indukovaná psoriáza, většinou neodlišitelná od „klasické“ formy, někdy může přítomnost eosinofilů nebo plazmatických buněk naznačovat léky indukovaný původ. Klinicky se může jednat o jakýkoliv typ psoriázy (pustulózní, gutátní, inverzní atd.), přičemž nejčastěji se jedná o palmoplantární pustulózu (15, 25).

Ostatní paradoxní reakce jako lichen, ekzematózní projevy, hidradenitis suppurativa, pyoderma gangrenosum nebo granulomatózní kožní léze se vyskytují méně často. Ukončení podávání biologického přípravku a jeho záměna za jiný často vede k vymizení paradoxní kožní reakce. Biologická léčba, především terapie anti-TNF- α léky, je spojena s rizikem vzniku tuberkulózy (viz výše), většina případů aktivní TBC je přitom způsobena reaktivací latentní infekcí (LTBI). Infekce může být atypická, častěji bývá extrapulmonální a diseminovaná. Aby se zabránilo vzniku TBC, je nutné pátrat po latentní či aktivní TBC před zahájením biologické léčby, během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení (vzhledem k prodloužené eliminaci léků) (1, 2, 13). Biologická terapie v graviditě nutně nepředstavuje důvod k přerušení těhotenství, aplikace biologické léčby a její délka je na zvážení ošetřujícího lékaře dle závažnosti základního onemocnění. Protilátky IgG procházejí placentou v 1. trimestru pouze

v minimální koncentraci ve 2. a 3. trimestru jsou však aktivně transportovány z matčina oběhu přes placentu do cirkulace plodu. Menší pravděpodobnost přestupu je u etanerceptu a především u certolizumabu, který neobsahuje Fc fragment (tato část molekuly je zodpovědná za přestup IgG protilátek do krevního oběhu plodu). Je-li tedy nutné podávat biologickou terapii těhotným pacientkám s psoriázou, nejvhodnějším lékem je certolizumab, poté etanercept (1).

Léky cílené proti IL-12 a IL-23

Interleukiny 12 a 23 (IL-12, IL-23) jsou dalšími cytokiny, které se významně uplatňují v patogenezi psoriázy. Sdílejí společnou proteinovou podjednotku p40 (IL-23 vedle společné podjednotky obsahuje také unikátní podjednotku p19). Registrovaným představitelem skupiny anti-IL-12/IL-23 je **ustekinumab** (1).

Jedná se o plně humánní monoklonální protilátku IgG1 κ , která se specificky váže na proteinovou podjednotku p40, čímž inhibuje aktivitu IL-12 a IL-23. Nejčastějším nežádoucím účinkem ustekinumabu jsou infekce, závažné infekce jsou vzácné. Byly popsány hypersenzitivní reakce, vzácně anafylaxe, angioedém, exfoliativní dermatitida a případy neinfekčních pneumonií. Relativní kontraindikací je neléčená hepatitida B a anamnéza lymforetikulární malignity (1, 2). Ustekinumab v těhotenství je považován za bezpečný, ale dostupné údaje jsou omezené (1).

Léky cílené proti IL-17

Zástupci

Secukinumab: Humánní monoklonální protilátka IgG1 κ , která selektivně váže a neutralizuje IL-17A (16).

Ixekizumab: Humanizovaná monoklonální protilátka IgG4, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na IL-17A a IL-17A/F (17).

Brodalumab: Humánní monoklonální protilátka IgG2, která se s vysokou afinitou váže k lidskému receptoru pro IL-17A a blokuje prozánětlivé cytokiny IL-17A, IL-17F, heterodimer IL-17A/F a IL-25 (1).

Bimekizumab: humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která selektivně a silně inhibuje IL-17A i IL-17F (18).

Dalším cytokinem, který se významně uplatňuje v patogenezi psoriázy je interleukin 17. Interleukiny 17 (IL-17A až F) představují skupinu výrazně prozánětlivě působících cytokinů (nejsilnější prozánětlivý účinek vykazuje IL-17A), které jsou ve zvýšených koncentracích nacházeny v psoriatických lézích i u řady dalších zánětlivých onemocnění. Uvolňovány jsou především Th17 lymfocyty, ale i mastocyty, neutrofily, dendritickými buňkami či keratinocyty, a jejich fyziologickou funkcí je aktivace imunitní odpovědi proti bakteriálním či mykotickým patogenům. Blokáda IL-17A proto může vést k vyšší vnímavosti k recidivujícím stafylokokovým či kvasinkovým infekcím. Terapie inhibitory IL-17 je většinou dobře snášena, jejich podávání však může zvýšit riziko infekcí, zejména slizničních či kožních kandidóz (19, 20). Kandidóza se objevuje především v oblasti dutiny ústní a orofaryngu. Léčbu inhibitory IL-17 není v naprosté většině případů nutné ukončovat, u těžších případů je ale vhodné její krátké přerušení do vyléčení kandidózy. Slizniční kandidózy lze zpravidla dobře zvládnout lokální léčbou, u těžších forem případně systémovou léčbou (19, 20). Při léčbě bimekizumabem se v klinických studiích v prvním roce vyskytly případy orální

kandidózy u 15,4 % pacientů (18). Při anti-IL-17 terapii, zejména při léčbě brodalumabem, byly zaznamenány případy exacerbace či nového vzniku Crohnovy choroby, vzácněji byla hlášena také většinou mírná, přechodná a reverzibilní neutropenie či hepatotoxicita (2). Secukinumab v těhotenství je považován za bezpečný, ale dostupné údaje jsou omezené. O ixekizumabu, brodalumabu, bimekizumabu jsou k dispozici pouze minimální údaje (1).

Léky cílené proti IL-23

Zástupci

Guselkumab: humánní monoklonální protilátka IgG1 λ , která se selektivně váže na IL-23 (podjednotku p19) (22).

Risankizumab: Humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 κ , která se selektivně a s vysokou afinitou váže na podjednotku p19 IL-23 (23).

Tildrakizumab: Humanizovaná monoklonální protilátka IgG1 κ , která se specificky váže na proteinovou podjednotku p19 IL-23 (24).

Současné výsledky výzkumu patogeneze psoriázy naznačují, že nejvýznamnějším cytokinem v patogenezi psoriázy se zdá být cytokin IL-23. Zjistilo se, že za přítomnosti IL-23 se vyvíjí patogenní Th17-lymfocyty, jež produkují prozánětlivé efektorové cytokiny

jako IL-17, IL-22 a IFN- γ a podporují zánět, zatímco bez přítomnosti IL-23 vznikají nepatogenní Th17 lymfocyty, které produkují IL-17 zapojující se do slizniční ochrany a integrity bariérové tkáně (21). Dosud nebyla identifikována žádná specifická rizika spojená s touto léčbou, k dispozici jsou již data týkající se jejich dlouhodobé bezpečnosti (2). Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou, podobně jako u ostatních, běžné infekce horního dýchacího traktu a zvýšení hodnot aminotransferáz, které bylo mírně častější ve skupině léčené guselkumabem než placebem. Nebyly zjištěny žádné oportunní infekce ani tuberkulóza, časté jsou reakce v místě vpichu. Není zvýšené riziko vzniku idiopatických střevních zánětů (22–24). Pro guselkumab jsou v kategorii velmi časté nežádoucí účinky uváděny ještě gastroenteritida, infekce virem herpes simplex, kožní plísň, bolesti hlavy, průjem, kopřivka, artralgie, erytém v místě injekce, v případě risankizumabu tinea, pruritus, únava a bolest hlavy (22, 23). Pro tildrakizumab jsou jako časté nežádoucí účinky mj. uváděny opět gastroenteritida a bolest zad, výskyt reakcí v místě vpichu (1). Adekvátní údaje o podávání těhotným ženám nejsou k dispozici, ženy ve fertilním věku musí během a nejméně 21 týdnů po ukončení léčby užívat spolehlivou antikoncepci.

Deucravacitinib: Deucravacitinib je perorální selektivní alosterický inhibitor tyrosinkinázy 2 (TYK2) z rodiny Janusových kináz (JAK). TYK2 zprostředkovává signalizaci IL-23, IL-12 a interferonů typu I, což jsou přirozené se vyskytující cytokiny zapojené do zánětlivých a imunitních reakcí. Jedinečnou vlastností deucravacitinibu je jeho vysoce selektivní inhibice TYK2, což může vysvětlovat lepší bezpečnostní profil deucravacitinibu (oproti JAK inhibici) pozorovaný ve všech klinických hodnoceních. Nejčastějšími uváděnými nežádoucími účinky jsou infekce horních cest dýchacích (zejména nazofaryngitida), infekce herpes simplex, vředy v ústech, folikulitida, elevace kreatinkinázy, méně často herpes zoster (26, 27). Podávání v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Závěr

Bezpečnost systémové terapie psoriázy je vzhledem k množství komorbidit provázejících psoriázu stále aktuálním tématem. Dobrou zprávou je, že s každou novou třídou biologik se zdá být systémová terapie psoriázy bezpečnější. Inhibitory IL-23 jako třída jsou zatím bez specifických NÚ, trvá nutnost dalšího sledování v registrech. Příznivý je i bezpečnostní profil deucravacitinibu, malé molekuly ovlivňující intercelulární signalizaci cestou inhibice TYK.

LITERATURA

- Cetkovská P, Kojanová M, Arenberger P, et al. Současný stav moderní léčby psoriázy-aktualizovaná doporučení ČDS JEP k cílené léčbě závažné chronické psoriázy. Čes-slov Derm. 2019;94(4):135-164.
- Benáková N. Moderní farmakoterapie v dermatologii. Jessenius. Praha: Maxdorf; 2023. ISBN 978-80-7345-766-2.
- Amatore F, Villani A, Tabuer M, et al. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(3):464-483 [epub ahead of print].
- Katz H, Waalen J, Leach E. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. J Am Acad Dermatol. 1999;41:7-12.
- Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. Br J Dermatol. 2010;162:952-963.
- Ormerod AD, Campalani E, Goodfield MJ. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. Br J Dermatol. 2010;162:952-963.
- SÚKL. Rozhodnutí EK/dohoda CMDh k výsledkům PSUSA-2018 [Internet]. Státní ústav pro kontrolu léčiv; 2018 [cited 2025-4-28]. Available from: <http://www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek-dohoda-cmdh-k-vysledkum-psusa-2018?highlightwords=psusa+2018>.
- Salavec M, Krejssek J. Apremilastum nové terapeutikum v léčbě psoriázy. Psoriasis News. 2017;2:6-13.
- Crowley J, Diamant T, Joly P, et al. Long-Term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis for >156 weeks from 2 phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2). J Am Acad Dermatol. 2017;77(2):310-317.

- Reszke R, Szepietowski JC. A safety evaluation of dimethyl fumarate in moderate to severe psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2020;19:373-380.
- Dickel H, Bruckner T, Höxtermann S, et al. Fumaric acid ester-induced t-cell lymphopenia in the real-life treatment of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33:893-905.
- Reich K, Mrowietz U, Radtke MA, et al. Drug safety of systemic treatments for psoriasis: results from the german psoriasis registry psobest. Arch Dermatol Res. 2015;307:875-883.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol. 2019;80(4):1029-1072 [epub ahead of print].
- Abramson A, Menter A, Perrillo R. Psoriasis, hepatitis B, and the tumor necrosis factor-alpha inhibitory agents: a review and recommendations for management. J Am Acad Dermatol. 2012;67:1349-1361.
- Weisenseel P, Reich K. Paradoxical skin reactions under therapy with TNF- α antagonists. Z Rheumatol. 2013;72:423-428.
- Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials N Engl J Med. 2014;371:326-338.
- Gordon KB, Leonardi CL, Lebwohl M, et al. A 52-week, open-label study of the efficacy and safety of ixekizumab, an anti-interleukin-17a monoclonal antibody, in patients with chronic plaque psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2014;71:176-182.
- Gordon KB, Langley RG, Warren RB, et al. Bimekizumab safety in patients with moderate to severe plaque psoriasis: pooled results from phase 2 and phase 3 randomized clinical trials. JAMA Dermatol. 2022;58:735-744.
- Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. Br J Dermatol. 2017;177:47-62.
- Conti HR, Gaffen EN, et al. IL-17-mediated immunity to the opportunistic fungal pathogen Candida albicans. J Immunol. 2015;195:780-788.
- Tato CM, Cua DJ. Reconciling id, ego, and superego within interleukin-23. Immunol Rev. 2008;226:103-111.
- Nogueira M, Torres T. Guselkumab for the treatment of psoriasis – evidence to date. Drugs Context. 2019;8:212594.
- Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. N Engl J Med. 2017;376:1551-1560.
- Reich K, Papp KA, Blauvelt A, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and 2): results from two randomized controlled, phase 3 trials. Lancet. 2017;390:276-288.
- Brown G, Wang E, Leon A, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor-induced psoriasis: systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. J Am Acad Dermatol. 2017;76:334-341.
- Deucravacitinib for moderate to severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Drugs Dermatol. 2024;23(2):67-73.
- Bristol-Myers Squibb Company. SOTYKTU [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2022.