

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

### Apremilast

Inhibitory PDE (phosphodiesterase inhibitors) představují skupinu léků s širším spektrem antiinflamatorního účinku. Blokují 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 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF- $\alpha$ ) 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- $\alpha$  (v současné době jsou ve skupině anti-TNF- $\alpha$  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 vzácné demyelinizační onemocnění. V porovnání s ostatními biologiky jsou proto inhibitory TNF- $\alpha$  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