

nomid. Terapie csDMARDs by měla být zahájena u pacientů s polyartritidou nebo u pacientů s mono- či oligoartritidou a přítomností nepříznivých prognostických faktorů, jako je např. strukturální poškození, zvýšené zánětlivé markery, daktylitida nebo postižení nehtů. Důraz je kladen na časné zahájení terapie csDMARDs, přičemž v případech s klinicky významným kožním postižením je preferován methotrexát (5). Důležitá je i dávka methotrexátu, dostatečná dávka k ovlivnění kloubních i kožních projevů je v rozmezí 20–25 mg týdně (přibližně 0,3 mg/kg tělesné hmotnosti) se současným podáváním kyseliny listové ke snížení nežádoucích účinků MTX. Další csDMARDs, jako leflunomid a sulfasalazin, představují možné terapeutické alternativy s prokazatelnou účinností při léčbě periferní artritidy. csDMARDs mohou být účinné především u periferní artritidy. Jejich vliv na zpomalení rentgenové progresie je však omezený a u některých domén, jako jsou entezitida a axiální postižení, je jejich účinnost nízká až nulová. U entezitidy nejsou csDMARDs považovány za efektivní terapii – dostupná data prokazují jen minimální klinický benefit, v jejich léčbě jsou jednoznačně účinnější cílené léky (6). U axiálního postižení (axiální PsA) nejsou csDMARDs účinné, neovlivňují klinické symptomy ani strukturální progresi (7).

### Biologické choroby modifikující léky (bDMARDs)

Tak jako u jiných revmatických onemocnění, i u psoriatické artritidy znamenalo zavedení biologických DMARDs revoluční posun v terapeutickém přístupu. V současnosti zahrnuje skupina bDMARDs používaných v léčbě PsA již pět podskupin s odlišným mechanismem účinku. Patří sem inhibitory TNF $\alpha$ , IL-17A, IL-17A/F, IL-12/23 a IL-23p19 (viz tab. 1). Dle aktuálně platných doporučení je biologická léčba indikována u pacientů s periferní artritidou a nedostatečnou odpovědí na alespoň jeden csDMARD. Selháním léčby se rozumí nedosažení léčebného cíle, tj. remise nebo nízké aktivity nemoci (LDA).

### Inhibitory TNF $\alpha$ (TNFi)

Inhibitory TNF $\alpha$  byly prvními bDMARDs implementovanými do terapie PsA. Mechanismem účinku je blokáda TNF $\alpha$ , jednoho

Tab. 1. Chorobu modifikující léky v terapii PsA

csDMARDs	■ methotrexát	
	■ leflunomid	
	■ sulfasalazin	
bDMARDs	■ TNFi	adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab
	■ IL-17Ai	ixekizumab, secukinumab
	■ IL-17A/Fi	bimekizumab
	■ IL-12/23i	ustekinumab
	■ IL-23p19i	guselkumab, risankizumab
tsDMARDs	■ PDE4i	apremilast
	■ JAKi	tofacitinib, upadacitinib

z významných cytokinů v zánětlivé kaskádě PsA. Pro léčbu PsA jsou schváleny všechny TNFi: adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab a infliximab. Všechny TNFi mohou být v terapii PsA podávány samostatně nebo v kombinaci s methotrexátem. Adalimumab je rekombinantní, plně humánní monoklonální protilátka proti TNF $\alpha$ . Aplikuje se subkutánně (s.c.) v dávce 40 mg každé 2 týdny. Certolizumab je rekombinantní humanizovaný Fab fragment proti TNF $\alpha$ . V terapii PsA se aplikuje 200 mg 1× za 2 týdny s.c., s úvodní dávkou 400 mg v týdnech 0, 2 a 4. Etanercept je solubilní receptor p75 pro TNF $\alpha$ . Podává se v dávce 50 mg s.c. 1× týdně nebo 25 mg 2× týdně. Golimumab je plně humánní monoklonální protilátka proti TNF $\alpha$ , aplikuje se 1× za 28 dnů s.c. v dávce 50 mg. Infliximab je chimérická monoklonální protilátka proti TNF $\alpha$ . V terapii PsA se podává buď intravenózně v dávce 3–5 mg/kg hmotnosti v 6–8týdenních intervalech s úvodní dávkou v týdnech 0, 2 a 6, novější alternativou je s.c. podání v dávce 120 mg 1× za 2 týdny.

Mezi jednotlivými TNFi nebyly dosud v terapii PsA prokázány zásadní rozdíly v klinické účinnosti, ačkoli přímé head-to-head studie chybí. Všechny TNFi vykazují srovnatelný účinek na periferní kloubní i kožní manifestace a mají podobný bezpečnostní profil. TNFi jsou účinné i u entezitid a daktylitid, taktéž jsou účinnou volbou v případě axiálního postižení (8). Určité rozdíly v účinnosti TNF inhibitorů jsou v ovlivnění extraartikulárních projevů v podobě uveitidy a idiopatických střevních zánětů – zde jsou účinné monoklonální protilátky proti TNF $\alpha$ , nikoliv etanercept. V případě gravidity je nejvhodnějším TNFi certolizumab, který díky své molekulární struktuře prakticky nepřechází transplacentárně. Dostupné klinické údaje nenaznačují, že by kombinace TNFi

s csDMARDs, zejména s methotrexátem, vedla ke statisticky významnému zvýšení účinnosti oproti monoterapii TNFi (data jak z kontrolovaných studií, tak v real-world datech). Proto je v léčbě PsA akceptovatelná i monoterapie TNFi. Nicméně, v určitých klinických situacích může být přidání MTX ke TNFi výhodné. Zejména v případě nedostatečné kožní odpovědi může kombinovaná léčba zlepšit účinnost, především u pacientů s rozsáhlou psoriázou. Kromě toho má MTX schopnost snižovat tvorbu protilátek proti biologickým léčivům (tj. imunogenicitu), což může přispět k udržení dlouhodobé účinnosti terapie. Tato problematika je obzvláště relevantní u infliximabu, který je chimerickou monoklonální protilátkou a vykazuje nejvyšší imunogenicitu ze všech TNFi (5, 9, 10).

### Inhibitory IL-17

Další skupinou cílené terapie PsA jsou inhibitory IL-17. U PsA je IL-17 považován za výkonný (efektorový) cytokin, tedy ten, který přímo zprostředkovává zánětlivou odpověď a tkáňové poškození a podporuje tvorbu dalších prozánětlivých mediátorů. První biologické léky z této skupiny cílily na blokádu IL-17A, novější pak na duální blokádu IL-17A/F, což přináší ještě širší protizánětlivý účinek. Mezi blokátory IL-17A patří ixekizumab a secukinumab. Oba léky mají výborný efekt na periferní artritidy, entezitidy i axiální projevy onemocnění a jsou velmi účinné v ovlivnění kožní psoriázy (11, 12). Ixekizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti IL-17A, v terapii aktivní a progresivní PsA je hrazen v případě současné středně těžké až těžké psoriázy (PASI skóre > 10) v dávce 80 mg s.c. 1× za 4 týdny, s úvodní dávkou 160 mg s.c. v týdně 0 a 80 mg s.c. v týdnech 2, 4, 6, 8, 12. U pacientů s PsA, kteří nemají těžkou formu