

PSORIASIS

N

ROČNÍK 4

E

ČÍSLO 2

W

LISTOPAD 2020

S

KARDIOVASKULÁRNÍ
RIZIKA A PACIENTI
S PSORIÁZOU

4 str.

DOPORUČENÉ POSTUPY
BAD PRO BIOLOGICKOU
TERAPII PSORIÁZY –
RYCHLÁ AKTUALIZACE
2020

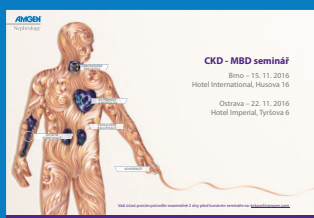
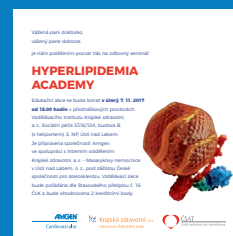
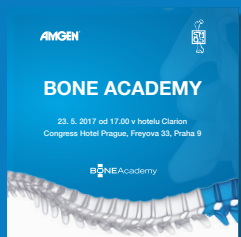
25 str.





Váš partner ve vzdělávání

Navštivte
www.amgen-edukace.cz
a vzdělávejte se s námi.



URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST

Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1
Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

CZ-NPS-0820-00005



Vážení kolegové,

dostává se vám do rukou další výtisk odborného periodika věnovaného psoriáze. Letošní rok byl pro nás všechny rokem výjimečně ovlivněným celosvětovou pandemií koronavirové infekce. Pandemie infekčních chorob jistě nejsou něčím zcela výjimečným z historického pohledu. Vzpomeňme na opakované pandemie chřipky, pandemie cholery, moru a konečně pandemie HIV. V prosinci 2019 se v čínské provincii Wu-chan objevil nový koronavirus nazvaný covid-19 (zkratka „coronavirus disease of 2019“). Růst počtu nakažených byl neobyčejně rychlý i díky absenci imunity vůči novému viru. K celosvětovému šíření došlo během několika měsíců a v březnu 2020 vyhlásila WHO pandemii.

Vzhledem k aktuální problematice dané pandemií se v listopadovém čísle časopisu věnujeme jak problematice biologické terapie psoriázy a dalších onemocnění v současné éře, tak kožním projevům, které jsou uváděny v souvislosti s infekcí tímto typem viru.

Psoriáza je definována jako chronické, multisystémové onemocnění s převahou postižení kůže a kloubů. Nicméně se u těchto nemocných setkáváme s řadou závažných komorbidit, které signifikantním způsobem ovlivňují celkový zdravotní stav psoriatiků. Dalším vysoce zajímavým tématem jsou v tomto smyslu zpracované poznatky o kardiovaskulárních rizicích u nemocných s psoriázou, prezentované prim. MUDr. Jiřím Horažďovským, Ph.D.

Prof. MUDr. Cetkovská, Ph.D., nás pak ve svém vysoce zajímavém přehledu seznámí s recentními upravenými doporučeními pro terapii psoriázy Britské dermatologické společnosti.

Konečně nedílnou součástí periodika je kazuistické sdělení z praxe biologické terapie psoriázy připravené kolegy z FN Královské Vinohrady v Praze.

Psoriáza je onemocněním, které postihuje cca dvě procenta populace a vykazuje signifikantní dopad na kvalitu života. Také v České republice tvoří významnou část spektra kožních onemocnění. Velké procento pacientů není v celé řadě zemí adekvátně a včas léčeno. V posledních přibližně 20 letech byl zaznamenán zřetelný pokrok v objasnění komplexní patogenese psoriázy, který též umožnil vývoj nových typů prostředků efektivní a cílené terapie. I tak čeká dermatologii dále celá řada kroků v základním výzkumu, v klinických výzkumných



doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

projektech, včetně velkých prospektivních epidemiologických studií, molekulárních studií genetické vnímavosti, identifikace terapeutických cílů i studií zevních faktorů ve vývoji psoriázy, studií komorbidit, vhodných psychointervencí a biomarkerů závažnosti i terapeutické odpovědi k optimalizaci léčby.

Nechť jsou také tyto informace přínosným vodítkem v kvalitní péči celé dermatologické obce o toto závažné onemocnění, nicméně bez reálné platnosti výroku anglického spisovatele Huxleyho: „*Lékařský výzkum dosáhl takových pokroků, že ko-neckonců už na světě není zdravého člověka.*“

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice

Hradec Králové

e-mail: milosla.salavec @fnhk.cz

Kardiovaskulární rizika a pacienti s psoriázou

| Jiří Horažďovský

Dermatovenerologické oddělení Nemocnice České Budějovice a.s.

Souhrn

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění, které postihuje více jak 125 milionů populace celosvětově. Prevalence kolísá dle jednotlivých zemí od 0,91 do 8,5 %, nejčastěji mezi 2–4 % (1).

Jde o geneticky predisponované, multifaktoriální, polygenické onemocnění s mnoha známými spouštěcími faktory endogenní i exogenní povahy.

Kardiovaskulární (KV) komorbidity jsou jedny z mnoha, které jsou společné pro pacienty s psoriázou (2). Navíc, vyšetřování KV rizikových faktorů u dospělých pacientů s psoriázou prokázalo vysoké zastoupení těch, kteří byli suboptimálně léčeni pro již známé KV rizikové faktory (3). Toto naznačuje vzrůstající riziko závažných KV událostí u pacientů s psoriázou.

Klíčová slova: *psoriasis vulgaris, kardiovaskulární komorbidity*

Summary

Psoriasis is a chronic inflammatory disease affecting more than 125 millions of people all over the world, with prevalence from 0,91 to 8,5 %, most often 2–4 % (1).

Psoriasis is genetic determined, multifactorial, polygenic disease with many well known endogenic and exogenic starting factors. Cardiovascular (CV) comorbidities belong to many others common for psoriatic patients (2). In addition, observing of CV risk factors has shown a high proportion of patients suboptimally treated for already known CV risk factors (3). Cardiovascular comorbidities present an increasing risk factor in psoriatic patients.

Key words: *psoriasis vulgaris, cardiovascular comorbidities*

Podkladem klinických projevů u psoriázy je zvýšená aktivita T helper (Th) 1 a Th17 lymfocytů a uvolňování jejich

prozánětlivých cytokinů, jakými jsou interleukin (IL)-17, IL-23 a tumor necrosis factor α jejichž zvýšené hladiny byly prokázány v kůži i periferní krvi. Tyto prozánětlivé mediátory hrají důležitou roli v dalších procesech, k nimž patří migrace buněk zánětu, angiogeneze, inzulinová sekrece, adipogeneze a metabolismus lipidů. Takto mají metabolické aspekty Th1 a Th17 zánětu u psoriázy vliv i na další onemocnění – aterosklerózu, obezitu a *diabetes mellitus*. Recipročně, prozánětlivé cytokiny a hormony produkované v podmínkách obezity, aterosklerózy a diabetu mohou ovlivňovat patogenezi psoriázy navozením prozánětlivého stavu, který zvyšuje tendenci k novotvoření nebo zhoršování ložisek psoriázy. Odrazem chronického systémového zánětu je hladina CRP (C-reaktivní protein). Bylo prokázáno, že výše hladiny CRP je přímo úměrná tíži psoriatického postižení dle PASI (Psoriasis Area Severity Index) a ve srovnání psoriázy kožní a kloubní je vyšší u kloubního postižení (4). U pacientů s těžkou psoriázou se prokazuje zvýšená KV mortalita – úmrtí u psoriatiků nastává o 3,5 až 4,5 roku dříve než u zdravé populace stejného věku (5). Incidence KV komorbidit v psoriatické populaci byla opakovaně prokázána jako zvýšená oproti zdravé populaci. Nejvíce ohroženou skupinou z hlediska KV mortality, tedy úmrtí na infarkt myokardu (IM), se zdají být mladí, obézní muži s těžkou psoriázou (6, 7).

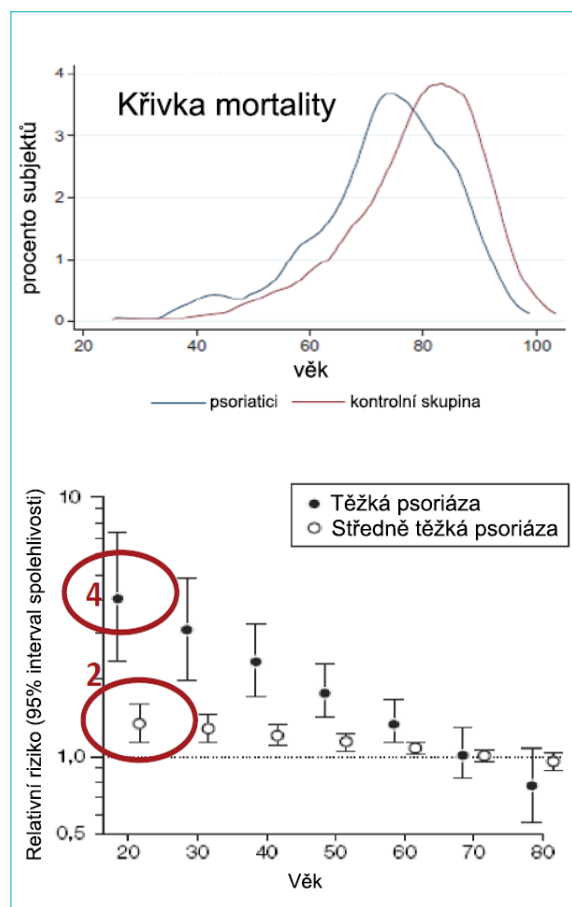
Od roku 2005 registrujeme zvýšený zájem o prevenci KV komorbidit v psoriatické populaci, který se projevuje množstvím publikací v poslední dekádě (8).

Dánská kohortová studie u hospitalizovaných psoriatických pacientů prokázala kumulativní incidenci IM 2,2–2,5 %. Míra rizika ve srovnání se zdravou populací kolísala mezi 1,59–1,60 (9). Výsledky studie byly v souladu s metaanalýzou, kde riziko IM bylo 1,29–1,70krát vyšší u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou ve srovnání se zdravou populací (10).

Navíc faktory, které zvyšují riziko KV událostí, jako jsou *diabetes mellitus*, hypertenze a obezita, se vyskytují mnohem častěji mezi psoriatiky než ve zdravé populaci (11).

Pacienti s psoriázou také vykazují nejen zvýšené riziko IM, ale také diabetu a KV smrti. Pacienti léčení s těžkou psoriázou mají 30krát větší riziko vzniku MACE (major adverse cardiovascular events) než melanomu. V kohortové studii s využitím dat praktických lékařů ve Velké Británii bylo sledováno riziko úmrtí pacientů s mírnou až těžkou psoriázou ve srovnání s osobami bez psoriázy. Výsledky studie přinesly poznání, že mírná psoriáza neměla vliv na zvýšenou mortalitu. Tato byla naopak prokázána u pacientů s těžkou psoriázou. Nemocní s psoriázou (N = 3 603) umírali o 3,5 roku dříve (muži), resp. o 4,4 roku dříve (ženy) než osoby bez psoriázy (N = 14 330) (12).

Obrázky č. 1 a 2: Věk smrti ve studijní skupině



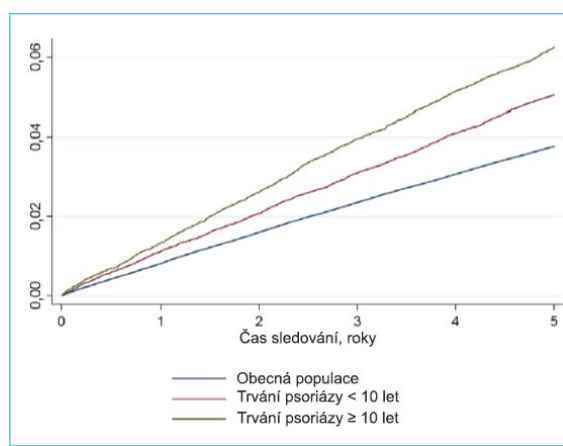
Zdroj: Upraveno dle: Gelfand J, et al. Arch Dermatol 2007;143: 1493–1499 (12)

Na příčinách úmrtí pacientů s psoriázou se kromě ischemické choroby srdeční (ICHS) podílí také cévní mozková příhoda (CMP). Ve studii 1 591 nemocných se středně těžkou až těžkou psoriázou bylo prokázáno, že u pacientů s psoriázou je vyšší riziko ischemické choroby srdeční a cévní mozkové příhody v porovnání s běžnou populací:

- desetileté riziko vzniku ICHS je u pacientů s psoriázou o 28 % vyšší;
- desetileté riziko CMP je u pacientů s psoriázou o 11,8% vyšší 13.

V další dánské kohortové studii autoři prokázali, že délka trvání psoriázy zvyšuje riziko KV zánětu a vznik KV nežádoucích účinků (AE) včetně MACE. Studie prokázala 1% nárůst rizika KV události za každý rok trvání psoriázy (14).

Obrázky č. 3: Riziko KV nežádoucích účinků v závislosti na délce trvání psoriázy



Zdroj: Upraveno dle: Kimball AB, et al. Am J Med. 2010;123: 350–357 (14)

Etiopatogenetickým a morfologickým podkladem těchto změn je cévní zánět a postupná tvorba aterosklerotických plátů se zvýšenou tuhostí cévní stěny.

Fludeoxyglukózová F 18 (18-FDG) pozitronová emisní tomografie / computerová tomografie (18-FDG PET/CT) má význam prognostický pro následné KV události a je zvýšeně pozitivní u pacientů s psoriázou (15–17).

Zvýšená arteriální tuhost, ve spojení s multiorgánovým zánettílivým postižením, se také ukázala jako časný, nezávislý indikátor KV událostí. Toto bylo prokázáno ve velké prospektivní studii populace z UK Biobank (věk pacientů 40–70 let).

Bylo zařazeno 171 125 probandů, z nichž bylo 5 976 (3%) se zánětlivým postižením a 165 149 zdravých kontrol. Počet psoriatických byl 2 019. U psoriázy byla arteriální tuhost větší než u revmatoidní artritidy a zánětlivých střevních onemocnění (18).

Lokálně byly v aterosklerotickém plátu prokázány stejné cytokiny (IL-6, IL-8, IL-17 a TNF α) jako ve střevní stěně pacientů s Crohnovou chorobou, v psoriatickém ložisku nebo v artritickém kloubu. Klíčovou roli zde patrně hraje IL-17, který je zvýšeně přítomen nejen u psoriázy, ale (společně s C-reaktivním proteinem, IL-6 a IL-8) i v plazmě pacientů s nestabilní anginou pectoris a IM (19).

Otázkou zůstává ovlivnění výskytu KV událostí a IM při systémové léčbě psoriázy.

Dánská studie z roku 2015 prokázala redukované riziko KV událostí včetně IM, KV smrti a srdečního selhání ve skupině pacientů, léčených methotrexátem oproti cyklosporinu a retinoidu (20).

V letošním roce byla publikována obsáhlá britská studie, která zkoumala riziko závažných KV nežádoucích účinků u pacientů léčených biologiky (21).

V této velké prospektivní kohortové studii nezjistili autoři signifikantní rozdíly v riziku KV nežádoucích účinků mezi pacienty s chronickou ložiskovou psoriázou, léčenými biologickou léčbou (adalimumab, etanercept, ustekinumab). Navíc se riziko závažných kardiovaskulárních AE signifikantně nelišilo u methotrexátu proti adalimumabu. Výsledky byly v souladu s předchozími studiemi, ve kterých léčba anti-TNF-alfa (adalimumab, etanercept a infliximab) měla signifikantně nižší riziko KV nežádoucích účinků (IM, srdeční selhání nebo tranzientní ischemická ataka) ve srovnání s methotrexátem (22). Předcházející kohortová studie potvrdila, že pacienti léčení biologickou léčbou (ustekinumab, adalimumab, etanercept, alefacept a efalizumab) měli podobné riziko KV nežádoucích účinků ve srovnání s nebiologickou léčbou (23). Nedávné velké kohortové studie srovnávaly anti-IL 12/23 ustekinumab s anti-TNF α (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab nebo golimumab) u pacientů s psoriázou nebo psoriatickou artritidou. Vyšetřovaly riziko fibrilace síní a závažných KV nežádoucích účinků (24, 25). V souladu s výsledky britské studie také v nich nebyly nalezeny signifikantní rozdíly v riziku vzniku KV nežádoucích účinků.

Dle současných poznatků léčba preparáty anti-TNF-alfa a anti-IL-17 snižuje KV rizika u pacientů s těžkou psoriázou. Pro anti-IL-12/23 prokazují observační data protektivní účinek na průběh subklinického KV onemocnění. Pro léčbu anti-IL-23 není zatím k dispozici dostatek dat. Léčba JAK inhibitory má pozitivní efekt na KV morbiditu, ovlivnění zánětu u těžké psoriatické artritidy. Apremilast redukuje inzulinovou rezistenci, obezitu a endoteliální dysfunkci, tedy psoriatické komorbidit, podílející se na vzniku KV událostí (26).

Jsou k dispozici výsledky cílené studie CARIMA, které potvrdily, že blokátor IL-17A secukinumab redukuje endoteliální dysfunkci u pacientů se středně těžkou až těžkou ložiskovou psoriázou. Primárním výstupem bylo sledování endoteliální funkce průtoku, stanovené pomocí FMD (flow mediated dilatation). Vstupní hodnota FMD byla signifikantně nižší u pacientů s psoriázou oproti zdravým dobrovolníkům. Při léčbě secukinumabem v dávce 300 mg se prokázalo, že se hodnota FMD signifikantně zvýšila od začátku sledování do týdne 52. Secukinumab tedy vykazuje efekt na KV rizika u pacientů s chronickou ložiskovou psoriázou, vzhledem ke zlepšení endoteliálních funkcí (27).

Závěr

Středně těžká až těžká psoriáza je systémové onemocnění, ale už lehká psoriáza je ve spojení s rizikem komorbidit, po kterých by měl ošetřující lékař aktivně pátrat. Kardiovaskulární smrt (CVD) v rodinné anamnéze zvyšuje riziko první MACE u mladých pacientů s psoriázou. Ze závěrů studie vyplývá, že bychom měli cíleně pátrat po CVD v rodinné anamnéze, a stanovit tak míru KV rizika u pacientů s psoriázou (14).

Klinická doporučení **US National Psoriasis Foundation 2018** – screening KV rizikových faktorů (1).

Hypertenze – norma je < 120/80 mmHg.

Věk pacienta 18–39 let, bez rizikových faktorů a TK < 130/85 mmHg: kontrola každých 3–5 let.

Věk pacienta > 40 let a s rizikem vzestupu TK (TK 130–139/85–89 mmHg, nadváha/obezita, diabetes mellitus): kontrola jednou ročně.

Diabetes mellitus (glykemie nalačno, glykovaný hemoglobin HbA1c nebo orální glukózový toleranční test oGTT):

Dospěli ve věku 40–70 let s BMI ≥ 25 kg/m² – opakovat každé 3 roky.

Kardiovaskulární rizika

Tradiční rizikové faktory nutno vyšetřovat každých 4–6 roků u pacientů ve věku 20–79 let. Nezbytná je multioborová spolupráce.

EADV Evropská doporučení pro sledování a léčbu komorbidit u psoriázy 2018 (28)

Hypertenze

Nutno odeslat pacienta k praktickému lékaři (PL) v případě dvakrát po sobě naměřených hodnot TK $\geq 140/90$ mmHg.

Diabetes mellitus (DM)

Diagnóza DM je suspektní, když je přítomen jeden z následujících nálezů:

HbA1c $\geq 6,5\%$, u prediabetu $\geq 5,7\%$ a $< 6,5\%$

Glykemie nalačno $\geq 7,0$ mmol/l, u prediabetu $\geq 6,1$ mmol/l. Jsou přítomny klasické symptomy hyperglykemie.

Dyslipidemie

Nutno odeslat pacienta k PL při naměření jedné z následujících hodnot:

Triglyceridy (TG) ≥ 250 mg/dl, LDL cholesterol ≥ 70 mg/dl a přítomnost ischemické choroby srdeční, periferní arteriopatie nebo cerebrovaskulárního onemocnění.

LDL cholesterol ≥ 100 mg/dl a přítomnost onemocnění ledvin, diabetu mellitu nebo mnohočetných KV rizikových faktorů.

Obezita

Nutno odeslat pacienta k PL při přítomnosti:

Nadváhy (BMI – body mass index ≥ 25 a < 30) a při obvodu pasu ≥ 80 cm u žen nebo ≥ 94 cm u mužů.

Obezity BMI ≥ 30 .

Abdominální obezity – obvod pasu ≥ 88 cm u žen nebo ≥ 102 cm u mužů.

Metabolický syndrom

Nutno odeslat pacienta k PL jako suspektní metabolický syndrom při přítomnosti tří nebo více kritérií:

Obvod pasu ≥ 80 cm u žen nebo ≥ 94 cm u mužů.

TG ≥ 150 mg/dl, nebo při už zavedené léčbě.

HDL cholesterol < 50 mg/dl u žen nebo < 40 mg/dl u mužů nebo při už zavedené specifické léčbě.

Tlak krve $\geq 130/85$ mm Hg nebo při již léčené hypertenzi.

Glykemie nalačno $> 6,1$ mmol/l.

Spolupráce dermatologa a PL se liší v podmínkách naší republiky a Evropy, tento fakt byl opakovaně diskutován na různých psoriatických fórech, nicméně dle názoru autora, uvedené závěry přinášejí přehledný souhrn praktických informací v problematice psoriázy a jejího vztahu ke komorbiditám.

prim. MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.

Dermatovenerologické oddělení Nemocnice

České Budějovice a.s.

e-mail: horazdovsky@nemcb.cz

Literatura

1. National Psoriasis Foundation. Statistics, 2018. URL <https://www.psoriasis.org/content/statistics> (last accessed: 21 September 2018).
2. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, et al. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69: 1014–1024.
3. Rutter MK, Kane K, Lunt M, et al. Primary care-based screening for cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;175: 348–356.
4. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and comorbid conditions. *J Invest Dermatol*. 2010;130: 1785–1796.
5. Barclay L. Severe but not mild psoriasis may increase mortality by 50%. *Arch Dermatol*. 2007;143, 1493–1499.
6. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med*. 2011;124: 775.e1–775.e6.
7. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296: 1735–1741.
8. Raaby L, Ahlehoff O, de Thurah A. Psoriasis and cardiovascular events: updating the evidence. *Arch Dermatol Res*. 2017;309: 225–228.
9. Leisner MZ, et al. Psoriasis and risk of myocardial infarction before and during an era with biological therapy: a population-based follow-up study. *J EADV*. 2018;32: 2185–2190.
10. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013.

11. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159: 895–902.
12. Gelfand J, et al. *Arch Dermatol* 2007;143: 1493–1499.
13. Abuabara K, et al. *Br J Dermatol* 2010;163: 586–592.
14. Kimball AB, et al. *Am J Med*. 2010;123: 350–357.
15. Egeberg A, et al. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4).
16. Mehta NN, Yu Y, Saboury B, et al. Systemic and vascular inflammation in patients with moderate to severe psoriasis as measured by [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography (FDG-PET/CT): a pilot study. *Arch Dermatol*. 2011;147: 1031–1039.
17. Mehta NN, Torigian DA, Gelfand JM, et al. Quantification of atherosclerotic plaque activity and vascular inflammation using [18-F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT). *J Vis Exp*. 2012:e3777
18. Naik HB, Natarajan B, Stansky E, et al. Severity of psoriasis associates with aortic vascular inflammation detected by FDG PET/CT and neutrophil activation in a prospective observational study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35: 2667–2676.
19. Dregan A, et al. Arterial stiffness association with chronic inflammatory disorders in the UK Biobank study. *Heart*. 2018;104: 1257–1262.
20. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2006; 17(8): 699–706.
21. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29: 1128–1134.
22. Rungapiromnan W, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriasis receiving biologic therapies: a prospective cohort study. *J EADV*. 2020;34: 769–778.
23. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, et al. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76: 81–90.
24. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13: 1441–1448.
25. Bissonnette R, Harel F, Krueger JG, et al. TNF- α antagonist and vascular inflammation in patients with psoriasis vulgaris: a randomized placebo-controlled study. *J Invest Dermatol*. 2017;137: 1638–1645.
26. Mehta NN, Shin DB, Joshi AA, et al. Effect of 2 psoriasis treatments on vascular inflammation and novel inflammatory cardiovascular biomarkers. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11.
27. Sajja AP, et al. Potential Immunological Links Between Psoriasis and Cardiovascular Disease. *Front Immunol*. 2018;9: 1234.
28. Stebut E, Reich K, Thaci D, et al. Impact of secukinumab on endothelial dysfunction and other cardiovascular disease parameters in psoriatic patients over 52 weeks. *J Invest Dermatol*. 2019;139: 1054–1062.
29. Dauden E, et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J EADV*. 2018;32: 2058–2073.

**Velmi se omlouváme za nezveřejněné SPC v čísle 1/2020 k přípravku Otezla®.
SPC k přípravku naleznete na 3. obálkové straně.**

Souběh myelodysplastického syndromu a těžké formy psoriázy

| Jan Hugo

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV

Souhrn

Následující článek popisuje léčbu pacientky s těžkou formou psoriázy a myelodysplastickým syndromem. V diskuzi je probírán vztah patogeneze myelodysplastického syndromu a psoriázy, s možnou klinickou implikací.

Klíčová slova: psoriasis vulgaris, myelodysplastický syndrom, TNF-alfa, bezpečnost biologické terapie, adalimumab

Summary

The following article describes treatment of a patient with severe form of psoriasis and myelodysplastic syndrome. The discussion summarizes the relationship between the pathogenesis of myelodysplastic syndrome and psoriasis, with possible clinical implications.

Key words: psoriasis vulgaris, myelodysplastic syndrome, TNF-alfa, safety of biologic therapy, adalimumab

Úvod

Psoriáza je autoimunitní/autoinflamatorní systémové onemocnění, se stěžejní rolí T-lymfocytů a vysokou expresí prozánětlivých cytokinů, zejména tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa), interleukinu 17 a interleukinu 23. Kromě postižení kůže, a často též kloubního systému, může být chronický patologický zánět přítomný v mnoha dalších orgánech, pacienti s psoriázou mají proto zvýšené riziko rozvoje řady komorbidit a dle nejnovějších metaanalýz i některých onkologických onemocnění (1).

Myelodysplastický syndrom (MDS) představuje heterogenní skupinu klonálních onemocnění kostní dřeně. Onemocnění je definováno jako postižení kmenových buněk krvetvorby, charakterizované neúčinnou hemopoezou, vedoucí k cytopenii v periferní krvi, a zvýšeným rizikem progresu do akutní myeloidní leukemie (2). Dřívější názvy syndromu – jako např. preleukemie, doutnající či oligoblastická leuke-

mie – toto riziko vyjadřovaly, nicméně ukázalo se, že část nemocných do stadia leukemie nikdy nedospěje. Proto se v současnosti užívá termínu myelodysplastický syndrom, který plně vyjadřuje základní charakteristiku nemoci, tj. insuficientní dysplastickou krvetvorbu.

Heterogenita onemocnění s sebou nese problém velmi komplikované klasifikace, dříve se používala především klasifikace FAB (francouzsko-americko-britská), nyní se užívá spíše klasifikace WHO (Světová zdravotnická organizace) z roku 2008, která rozeznává 7 různých nozologických jednotek. Klinický obraz je do značné míry variabilní, což je dáno právě heterogenitou onemocnění. U většiny pacientů je MDS diagnostikován na základě klinických projevů, a to nejčastěji při anemickém syndromu, dalšími příznaky mohou být například krvácivé projevy při trombocytopenii či rekurentní infekce při neutropenii.

Management, respektive léčbu, pacientů s MDS je nutné vždy přísně individualizovat v závislosti na potížích nemocného, stadiu onemocnění, přidružených chorobách a na rizikovosti onemocnění podle stanoveného prognostického skóre IPSS-R (Revised International Prognostic Scoring System), které dělí pacienty do pěti skupin rizika progresu do leukemie (3).

Popis případu

Na naši kliniku se dostavila 79letá žena, odeslaná spádovým dermatologickým pracovištěm, pro těžkou formu psoriázy s déle trvajícím generalizovaným postižením.

Pacientka byla od roku 2008 sledována na hematologii, kam byla prvotně odeslána pro nález pancytopenie a monoklonální gamapatie nejasného významu. V rámci komplexního dovyšetřování byl dle PET a scintigrafie skeletu zjištěn ložiskový kostní proces, plazmocytom, ani mnohočetný myelom ale nebyl prokázán, na základě sternální punkce uzavřeno jako

v. s. MDS. Vzhledem k hodnotám krevního obrazu byla pacientka pouze observována, kvůli kostnímu procesu byly do medikace zavedeny bisfosfonáty. Pro neočekávanou výraznou anemizaci v roce 2018 byla pacientka znovu komplexně přešetřena, byla doplněna i nová sternální punkce s reklasifikací diagnózy na MDS RA (myelodysplastický syndrom s refrakterní anémií). Anemizace byla řešena opakovaným podáním erymas, jinak byla pacientka nadále pouze observována, bez další specifické hematologické terapie.

Kromě hematologie byla pacientka sledována a léčena na kardiologii pro arteriální hypertenzi a paroxysmální fibrilaci síní, terapeuticky řešeno kombinací betablokátoru a antagonisty receptoru angiotenzinu II. Dále byla pacientka dispenzarizována na endokrinologii pro subklinickou hypertyreózu.

Psoriázou trpěla pacientka od středního věku, přesný začátek nedokázala určit, postižení bylo dlouho jen mírné, limitované, s dostačující nárazovou aplikací topických kortikosteroidních (KS) extern. Před několika lety se ale stav začal horšit, postupně došlo až ke generalizovanému postižení. Kvůli tomuto zhoršení byla cestou spádové dermatologie nejprve provedena prolongovaná kúra fototerapie UVB 311 nm, s cca 50 osvíceními, i tak byl efekt pouze částečný, a navíc jen krátkodobý. Proto byla následně zahájena terapie acitretinem, vstupně v dávce 25 mg/den, s následným navýšením na 50 mg/den, kdy dle dokumentace nebylo ani při navýšeném dávkování dosaženo dostatečného terapeutického efektu, navíc dle sdělení pacientky provázely terapii opakované stavy nauzey až zvracení, a terapie tak byla ukončena. Poté pacientka po několik měsíců pokračovala

Obrázky č. 1: Stav při zahájení terapie



Zdroj: Archiv autora

Obrázky č. 2: Stav při zahájení terapie



Zdroj: Archiv autora

Obrázky č. 3: Stav po 16 týdnech terapie



Zdroj: Archiv autora

pouze v zevní terapii topickými KS, pro další zhoršení psoriázy byla odeslána na naše pracoviště.

Vzhledem k tíži kožního nálezu jsme u pacientky zkusili znovu nasadit acitretin, kvůli anamnestickým informacím o gastrointestinálních obtížích pouze v dávce 20 mg/den. Zároveň jsme zažádali ošetřující hematoložku o vyjádření k dalším možnostem systémové terapie. I při sníženém dávkování se u pacientky opět objevila opakovaná nauzea, a proto jsme terapii acitretinem ukončili. Dle vyžádaného vyjádření byla u naší pacientky z hematologického hlediska terapie methotrexátem a cyklosporinem riziková, a tudíž kontraindikovaná, proti biologické terapii nebyly námitky.

S ohledem na literární údaje o možné roli TNF-alfa v patogenезi MDS (podrobněji viz diskuze) jsme se rozhodli zahájit

Obrázky č. 4: Stav po 16 týdnech terapie



Zdroj: Archiv autora

terapii pomocí biosimilárního adalimumabu, plně humánní protilátky proti TNF-alfa. Při fyzikálním vyšetření při zahájení terapie bylo u pacientky postižení přítomno na většině integumenta včetně kštiny, na zádech a bérkách splývala ložiska do větších souvislých ploch (obrázky č. 1 a 2). Klinický nálezn jsme klasifikovali jako velmi těžkou formu psoriázy, s hodnocením dle Psoriasis Area and Severity Index (PASI) jako PASI 25. Stav byl pro pacientku navíc velice obtěžující jak subjektivním dyskomfortem, tak po psychické stránce, narušení kvality života dle Dermatology Life Quality Index (DLQI) pacientka hodnotila jako DLQI 16.

Již během prvního měsíce terapie pacientka pozorovala snížení aktivity onemocnění, nové projevy se tvořily pouze ojediněle, navíc většina původních projevů se začala odhojovat. Nadto se snížila tíže subjektivního dyskomfortu,

projevy se staly daleko méně svědivými a bolestivými. Při klinickém vyšetření po 16 týdnech terapie bylo postižení pouze reziduální, u většiny ložisek došlo ke kompletnímu zhojení (obrázky č. 3 a 4), s naším hodnocením jako PASI 2, bylo tedy dosaženo více jak 90% zlepšení oproti počátečnímu stavu (Δ PASI 90). Rovněž stran kvality života došlo k zásadnímu zlepšení, svědění i bolestivost zcela vymizely, s hodnocením pacientky jako DLQI 1.

Po zahájení terapie byla pacientka intenzivněji sledována na hematologii, první půlrok 1×měsíčně, včetně pravidelných kontrol krevního obrazu, subjektivně ani laboratorně ale nedošlo ke zhoršení hematologického onemocnění.

Aktuálně je pacientka na terapii biosimilárním adalimumabem již déle než jeden rok, dosažené zlepšení psoriázy přetrvává pouze s minimálními výkyvy, aktivita s tvorbou nových projevů je jen ojedinělá, svědění i bolestivost jsou nadále vymizelé, pacientka je velice spokojená. Rovněž stran MDS nebylo zaznamenáno žádné zásadní zhoršení, došlo sice k určité progresi anémie, dle ošetřující hematoložky je tento vývoj u pacientky ale zcela očekávatelný.

Diskuze

Díky retrospektivní analýze dat z mezinárodních registrů a center sledujících pacienty s MDS byla mezi těmito pacienty zjištěna zvýšená prevalence řady autoimunitních/ autoinflamatorních onemocnění, včetně psoriázy. Výskyt psoriázy u MDS je odhadován na 3–4% ze všech pacientů, v rámci autoimunitních/autoinflamatorních komorbidit se jedná o čtvrté nejčastější onemocnění (4). Recipročně, u některých autoimunitních/autoinflamatorních onemocnění se na základě retrospektivních analýz ukazuje, že pacienti mají zvýšené riziko rozvoje MDS (5).

Vysvětlení lze hledat v nových poznatcích patogeneze MDS, kdy bylo zjištěno, že narušená homeostáza T-lymfocytů hraje zásadní úlohou v rozvoji onemocnění. Při této imunitní deregulaci byla nalezena zvýšená exprese některých prozánětlivých cytokinů. U pacientů byly zjištěny zejména signifikantně zvýšené koncentrace TNF-alfa v kostní dřeni a periferní krvi (6). Předpoklady o důležitosti TNF-alfa podpořila řada kazuistik, dokumentujících léčebné úspěchy adalimumabu u MDS (7). Bylo proto iniciováno i několik klinických studií, jejichž výsledky ale byly rozporuplné, terapeutický efekt byl dosažen jen u části pacientů (8). Důvody nižší terapeutické odpovědi u většího vzorku pacientů výzkumné týmy odůvodňují výraznou heterogenitou one-

mocnění jako takového, důležitou roli sehrávají také další signální kaskády. Závěry studií každopádně konstatují, že použití inhibitorů TNF-alfa se jeví jako bezpečné a lze je u konkrétních pacientů použít.

Závěr

Prezentovaný případ dokumentuje úspěšné a zároveň bezpečné použití biosimilárního adalimumabu u pacientky s myelodysplastickým syndromem a těžkou formou psoriázy. Dosažený terapeutický efekt přetrvává již déle než jeden rok, po tuto dobu nebyly zaznamenány žádné známky negativního vlivu terapie na hematologické onemocnění.

S ohledem na výše uvedené závěry klinických studií, stejně jako na naše pozitivní zkušenosti, lze konstatovat, že u pacientů se souběhem těžké psoriázy a MDS, u kterých nejsou kontraindikace z hematologického hlediska, lze v rámci systémové terapie zvážit použití TNF-alfa inhibitorů.

MUDr. Jan Hugo

Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV

e-mail: Jan.hugo@fnkv.cz

Literatura

1. Vaengebjerg S, Skov L, Egeberg A, et al. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients With Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020;156(4): 421–429.
2. Mohammad AA. Myelodysplastic syndrome from theoretical review to clinical application view. *Oncol Rev.* 2018 Jul 4;12(2): 397.
3. Červinek L. Myelodysplastický syndrom. *Onkologie* 2015;9(3): 112–118.
4. Komrokji RS, Kulasekararaj A, Najla Ali NA, et al.; Autoimmune diseases and myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol.* 91:E280–E283, 2016.
5. Voulgarelis M, Giannouli S, Ritis K, et al.; Myelodysplasia-associated autoimmunity: Clinical and pathophysiologic concepts. *Eur J Clin Invest.* 2004;34: 690–700.
6. Sloan EM, Barret AJ. Immunosuppression for Myelodysplastic Syndrome: How Bench to Bedside to Bench Research Led to Success. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010 Apr;24(2): 331–341.
7. Prica A, Buckstein R. Myelodysplastic Syndrome Successfully Treated With Adalimumab. *Journal of Clinical Oncology.* 2015;33(2): e4–e6.
8. Mekinian A, Dervin G, Lapidus N, et al. Biologics in myelodysplastic syndrome-related systemic inflammatory and autoimmune diseases: French multicenter retrospective study of 29 patients. *Autoimmun Rev.* 2017 Sep;16(9): 903–910.

PÉČE O POKOŽKU PACIENTŮ S PSORIÁZOU

S OBSAHEM 10 % UREY, LHA A KYSELINY SALICYLOVÉ



10% UREA



KYSELINA
SALICYLOVÁ



3 ESENCIÁLNÍ
CERAMIDY



LHA



MVE
TECHNOLOGIE

Krém pro zjemnění a hydrataci pokožky obsahující 3 esenciální ceramidy, ureu, LHA a kyselinu salicylovou. Vyhlazuje a hydratuje suchou, drsnou pokožku a pomáhá obnovit ochrannou kožní bariéru.

Zjemňující čistící gel vyhlazuje drsnou pokožku díky kyselině salicylové aniž by byla narušena ochranná kožní bariéra. Obsahuje 3 esenciální ceramidy a kyselinu hyaluronovou. Neobsahuje mýdlo a je vhodný pro každodenní použití.

Infekce SARS-CoV-2 a kůže

| Miloslav Salavec

Klinika nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové

Souhrn

Článek podává přehled publikovaných dat o kožních manifestacích infekce covidu-19, zabývá se problematikou řízení imunosupresivní terapie u nemocných s kožními, revmatologickými a zánětlivými střevními onemocněními v éře infekce covidu-19 a uvádí i publikované údaje o kožních nežádoucích účincích léčiv užitých v terapii infekce covidu-19.

Klíčová slova: infekce covidu-19, kožní manifestace infekce SARS-CoV-2, imunosupresivní terapie a infekce covidu-19, nežádoucí kožní účinek terapie infekce covidu-19

Summary

The article summarizes published data on skin involvement in COVID-19 infection, addresses immunosuppressive management issue in patients with dermatological, rheumatologic and inflammatory bowel diseases in the COVID-19 era as well as published data on skin side effects of introduced antiviral COVID-19 infection therapy.

Key words: COVID-19 infection, skin involvement in SARS-CoV-2 infection, immunosuppressive management and COVID-19 infection skin side effects of COVID-19 drugs

K 9. září 2020 bylo celosvětově hlášeno 27 764 017 případů koronavirové infekce. Počet oznámených úmrtí ve spojitosti s covidem-19 (Coronavirus Disease 2019) byl 850 600 případů. Uzdravených pacientů bylo 19 848 805. Statistiky uvádějí 213 postižených zemí. Nejvíce nemocných hlásily Spojené státy americké, Brazílie a Indie.

V České republice bylo ke stejnému datu oznámeno celkem 29 877 případů, 441 úmrtí, 9 297 aktivních případů, 62 z nich bylo v kritickém stavu a celkově bylo hlášeno 982 811 testovaných jedinců a 20 139 úplně uzdravených pacientů.

Příčinným agens infekce je virus označovaný jako SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2).

Kožní projevy a infekce covidu-19

Ve výše nastiněné realitě je pro dermatology důležitým strategickým cílem reálné posouzení případného zapojení do globální pandemie. Osobní zkušenosti, ale i znalost rozsáhlých publikovaných dat vedl lékaře oboru dermatologie k pozornosti v několika oblastech péče o dermatologické pacienty v éře pandemie covidu-19. Jde především o znalost problematiky kožních manifestací infekce, dopady infekce na užití biologické a jiné imunosupresivní terapie, riziko kožních nemocí z povolání při frekventním užití osobních ochranných prostředků proti infekci, hygienické očisty lékařů i pacientů (2).

Kožní projevy infekce covidu-19 jsou zcela jistě podhodnoceny. C. Galván Casas se spolupracovníky publikovali v British Journal of Dermatology v letošním roce (3) práci věnovanou kožním manifestacím infekce covidu-19. Vyhodnotili ve studii 375 nemocných s koronavirovou infekcí podle statistických dat a fotodokumentace. Na základě konsenzu rozdělili kožní změny do pěti klinických vzorců. Popsali též asociaci těchto vzorců s demografickými daty pacientů a časovou shodou ve vztahu se symptomy onemocnění, závažností onemocnění a s prognózou.

Kožní změny autoři rozdělili do následujících pěti klinických vzorců:

1. **Erytemato-edematózní změny, někdy s puchýřky či s pustulami** akrálně (označené jako pseudo-chilblain léze, pernio-like, v 19 %). Tyto změny připomínají oznošeniny, klinicky vykazují purpurové zbarvené okrsky. Postiženy jsou především oblasti kůže rukou a nohou. V řadě prací byly označeny jako tzv. covid prsty (COVID toes). Postižení je obvykle asymetrické.
2. **Jiné puchýřnaté erupce** (9 %). Některé se objevily na kůži trupu jako drobné monomorfní puchýřky (na rozdíl od polymorfních puchýřků u varicelly dle časového průběhu výsevu). Postiženy mohou být i končetiny, často vykazují puchýřky hemoragický obsah a postupně se zvětšují.

3. **Urtikariální léze** (19 %): nejčastěji v lokalizaci na trupu či s disperzním výsevem. V několika případech byl pozorován výsev palmárně. Tyto změny jsou patrně nejčastější.
4. **Jiné makulopapulózní změny** (47 %): v některých případech šlo o šupící se plaky perifolikulárně s různým stupněm naštvením, u jiných pacientů spíše připomínaly plaky *pityriasis rosea*. Popsány byly i purpurózní změny, ať již bodovitého charakteru, či ve větších plochách. Ojediněle došlo k výsevu infiltrovaných papulek oblasti končetin, nejčastěji na dorzech rukou, popisovaných jako pseudovezikulární, či připomínající *erythema elevatum diutinum* nebo *erythema multiforme*.
5. **Změny typu liveda či nekrotické změny**: tyto jedinci vykazali různé stupně změn předpokládající okluzní vaskulární onemocnění včetně poškození trupu nebo akraálně lokalizovaných ischemií.

Vezikulózní erupce se projevy časné v průběhu onemocnění (v 15 % před vznikem dalších symptomů). Pernio-like léze se často objevily v pozdní fázi vývoje infekce covidu-19. Některé prameny uvádějí, že pouze 41 % nemocných s těmito změnami vykazovalo pozitivitu virové kultivace a/nebo pozitivní sérologické vyšetření (3, 7).

Závažnost infekce vykazovala gradient od méně závažných projevů u akraálních lezí k závažnějším u ostatních skupin změn (viz podrobněji níže). U některých jedinců byly popsány purpurové změny v oblasti flexur a enantémy. Infekce covidu-19 byla též spojována s vyšším počtem výskytu infekce *herpes zoster*.

Rozdílné klinické typy změn byly spojovány s demografickými rozdílnostmi i s různými klinickými manifestacemi infekce. Pseudo-chilblain (pernio-like) léze byly zjištěny častěji u mladých jedinců, přetrvávaly delší dobu (průměrně 12,7 dne) a objevily se později v průběhu infekce covidu-19. Vyskytly se též u mírnějších forem infekce (při hodnocení nutnosti hospitalizace, intenzivní péče, přítomnosti pneumonie, dle mortality). Typ změny mohou být bolestivé (32 %), nebo mohou svědit (30 %). U nemocných středního věku se objevily vezikulózní výsevy přetrvávající průměrně 10,4 dne. Vezikuly byly pozorovány častěji než ostatní typy změn (15 %) před vznikem dalších symptomů a byly spojovány se středně závažným průběhem onemocnění. Pruritus byl většinou přítomen (68 %). Vyskytly se urtikariální makulopapulózní změny, obdobné typy asociovaných nálezů, s kratší dobou přetrvávání (průměrně 6,8 dne pro

urtikariální a 8,6 pro makulopapulózní změny). Tyto výsevy byly pozorovány ve stejné době jako ostatní příznaky a byly spojovány se závažnějším průběhem infekce covidu-19 (2% mortalita u nemocných s makulopapulózním výsevem). Livedoidní nebo nekrotické léze byly pozorovány u starších jedinců se závažným onemocněním (10% mortalita). Nicméně manifestace infekce covidu-19 byla v této skupině více variabilní, včetně přechodného liveda u některých pacientů s covidem-19, u kterých nebyla hospitalizace nutná.

Stupeň závažnosti asociovaného onemocnění vykázal gradient od méně závažných infekcí u pseudo-chilblain změn k nejzávažnějším průběhům virové infekce s přítomností livedoidních (větší procento nemocných s pneumoniemi, nutností hospitalizace a intenzivní péče). Ze 71 pacientů s pernio-like projevy na kůži byla pouze u jednoho pacienta anamnesticky zjištěna přítomnost těchto změn již v minulosti. Procento potvrzených přítomností příčinného agens SARS-CoV-2 bylo v této skupině 41 %; tedy nižší než u skupin s jinými morfologickými skupinami. Jedinci s urtikariálním výsevem byli léčení častěji než pacienti s urtikariálním či pseudo-chilblain výsevem, avšak méně častěji než nemocní s makulopapulózním či livedoidním typem změn (ve vztahu se stoupající závažností).

Tři typy změn byly zaznamenány i familiárně. V jedné rodině vykázal pozitivní nemocný pseudo-chilblain léze, jeho sourozenec pak generalizovaný vezikulózní výsev s podezřením na etiologii covidu-19. Obdobné shodné typy kožních změn byly zjištěny ve dvou dalších rodinách u jedinců bez známek respirační infekce covidu-19, do studie však nebyli zařazeni. (každá z rodin se dvěma dětmi se současně vzniklými projevy pseudo-chilblain. Stejně analýzy byly ve studii prováděny pouze u potvrzených případů covidu-19 a vykazaly obdobné výsledky (3).

Kožní postižení u covidu-19 v dětském věku

V nedávné době se objevily zprávy popisující multisystémové zánětlivé postižení s charakteristikami toxického šokového syndromu a atypického Kawasakiho onemocnění u více jak 12 dětí ve Spojeném království, tedy u populační skupiny, která byla vnímána jako nejvíce imunní vůči závažným komplikacím infekce covidu-19. Kawasaki-like příznaky tohoto se SARS-CoV-2-asociovaného zánětlivého syndromu zahrnovaly erytematózní výsev, konjunktivitidu a glositidu, doprovázené vysokou horečkou, bolestmi břicha, gastrointestinálními příznaky a přítomností kardiálního zánětu. Dalších 25 dětí s obdobnými příznaky bylo hlášeno ve Francii.

Některé z těchto dětí vykázaly pozitivitu SARS-CoV-2, či pozitivní sérologické vyšetření naznačující předchozí infekci SARS-CoV-2. Tyto nálezy si vyžádaly varování Národní zdravotní služby a Společnosti pro intenzivní pediatriickou péči (the National Health Service a the Paediatric Intensive Care Society).

Obdobný varovný signál byl vydán zdravotním odborem města New York (the New York City Health Department) po hospitalizaci 15 dětí ve věku 2–15 let s onemocněním kompatibilním s tímto syndromem (typická Kawasakiho nemoc, incompletní Kawasakiho nemoc a/nebo šokový stav). Testy PCR na SARS-CoV-2 byly pozitivní u čtyř z těchto 15 dětí. Do počátku května 2020 vzrostl počet stejně postižených dětí na 64 jen v New Yorku, další případy byly hlášeny i z jiných center.

Začátkem srpna 2020 bylo v USA diagnostikováno 380 174 pozitivních dětských pacientů s infekcí covidu-19. To představuje 9,1 % případů, tedy hodnotu 501 případů/100 000 dětí (7, 12).

Další závěry o kožních projevech a infekci covidu-19

Jiná skupina autorů okolo Gisondiho (6) publikovala též práci na téma kožních projevů u infekce SARS-CoV-2. Tito autoři pak rozdělili projevy pouze do čtyř skupin: exantém (varicella-like, papulovezikulózní a morbiliformní výsev), vaskulární změny (chilblain-like, purpura/petechiální a livedoidní léze), urtikariální a akropapulózní erupce. Zda může infekce SARS-CoV-2 zhoršit chronická zánětlivá onemocnění jako psoriáza nebo atopický ekzém přímým způsobem, není dosud zcela jasné. Náhled na pandemii covidu-19 je z pozice dermatologie multidimenzionální.

Během pandemie covidu-19 byly hlášeny různé klinické změny. Postižení kůže v průběhu onemocnění autoři shrnuli i v asociaci s trváním nemoci, závažností a prognózou infekce covidu-19. Klasifikace kožních změn u infekce podaná autory je následující:

- **Exantémové výsevy** zahrnují varicella-like erupce a morbiliformní výsevy. Přibližně 9 % nemocných vykázalo varicella-like typ změn, který byl častěji zjišťován u pacientů středního věku, se středně závažným až závažným průběhem virové infekce covidu-19. Svědící morbiliformní výsevy byly pozorovány u starších jedinců se závažným průběhem infekce. Oba typy změn se vyskytovaly přibližně tři dny po nástupu virových příznaků a přetrvávaly do osmi dnů.

- **Vaskulární změny** čítaly chilblain-like léze, zvláště v dětské populaci („covidové prsty“), livedoidní léze nebo změny typu purpura v oblasti akrální. Všechny tyto změny se vyskytovaly spíše u mladších jedinců. Dle autorů mohou v různých orgánových systémech vzniknout také skutečné trombotické projevy či mikrovaskulární dysfunkce. Léze mohou být asymetrické, edematózní nebo s tvorbou puchýřů a subjektivně jsou provázeny pruritem, nebo mohou vykazat bolestivost. Livedoidní léze se objevují u mírnějších případů závažnosti a u mladších osob, ale mohou vznikat i u starších jedinců se závažným průběhem onemocnění.

- **Kawasaki-like nemoc** se manifestuje u mladších jedinců a je spojována se závažným průběhem a se špatnou prognózou. Tento multisystémový zánětlivý syndrom se objevil ovšem i u dospělých a je považován za predikátor horší prognózy onemocnění.

- **Akrálně lokalizované papulózní erupce** jsou běžně zjišťovány u řady virových infekcí včetně covidu-19.

Urtikariální typ změn byl pozorován u dospělých se závažnějším průběhem onemocnění. Výskyt se objevil téměř ve stejnou dobu jako symptomy virového infektu. Projevy svědění a jsou poměrně často přítomny (19 %).

Souhrn kožních změn, lokalizace a symptomy dle autorů jsou zpracovány v tabulce č. 1 níže.

Zatímco diagnostika a terapie závažných onemocnění je mimo kompetenci dermatologů, je znalost kožních projevů relevantní u nemocných bez symptomů či s mírnými příznaky a může vést k indikaci a doporučení testovacích procedur virové infekce.

Recalcati (9) publikoval též práci o kožních projevech u 18 nemocných s onemocněním covidem-19 asociovaným se závažným akutním respiračním syndromem a s infekcí covidu-19 s nálezem erytematózního výsevu, diseminované urtikárie a výsevu varicella-like puchýřků. Zda jsou tyto manifestace přímo spojeny s infekcí covidu-19, není dle autora zcela jasné i díky faktu, že jak virové infekty tak nežádoucí účinky podávaných léčiv jsou často příčinou exantemických změn na kůži. Důležitým vodítkem k rozlišení obou jednotek je přítomnost exantému. Nicméně z bezpečnostních důvodů nebyla řada nemocných s podezřením na covid-19, ale i pacientů s potvrzenou diagnózou této infekce vyšetřena na přítomnost slizničních projevů v dutině ústní.

Tabulka č. 1: Kožní změny a jejich lokalizace a symptomy u infekce covidu-19

Typ změny	Subtyp	Lokalizace	Počátek	Věk	Symptomy
exanthémy	varicella-like, papulovezikulózní	trup ± končetiny	časný	většinou dospělí	pruritus
	morbiliformní výsev	trup ± končetiny	časný	dospělí	pruritus
vaskulární	chilblain-like léze	prsty	pozdní	většinou děti	pruritus
	purpura/petechiální léze	trup, hýždě, končetiny	pozdní	dospělí	pálení
	livedoidní léze	končetiny	pozdní	dospělí	žádné
urtikariální	urtiky	obličej, horní trup	pozdní	dospělí	pruritus, horečka
akropapulózní	erytematózní papule	končetiny	pozdní	dospělí	pruritus

Zdroj: Gisondi P, Plaserico S, Bordin C, et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. Review Article. JEADV, doi: 10.1111/jdv.16774

Postižením sliznic u infekcí covidu-19 se zabývali Jimenez-Cauhe a spol. (4). Vyšetřením 21 pacientů s infekcí covidu-19 a kožním výsevem byly u šesti nemocných zjištěny i slizniční příznaky (1× makulózní, 2× petechiální typ změn a 3× kombinovaný typ obou předchozích změn). Z těchto šesti nemocných byly u jednoho pozorovány kožní papulovezikulózní změny, u dvou pacientů to byly kožní změny typu periflexurální purpurové dermatitidy a u tří nemocných erupce typu erythema multiforme-like. U žádného pacienta s postižením sliznice nebyly zjištěny kožní urtikariální či makulopapulózní změny. Postižení sliznice dutiny ústní bylo u všech pacientů lokalizováno v oblasti patra. Petechiální enantém v oblasti patra může napomoci při podezření na virový původ dermatitidy u nemocných s exantémem a podezřením na covid-19.

Nežádoucí kožní účinky terapie covidu-19

Do diferenciální diagnostiky kožních změn u infekcí covidu-19 je nutné též zahrnout polékové reakce na terapeutika užívaná u infekce covidu-19. Načasování změn a asociované symptomy a nálezy mohou být nápomocny klinickým pracovníkům k rozlišení mezi změnou podmíněnou virovým infektem covidu-19 a polékovou reakcí. Jde o komplexní a kritický aspekt v péči o tyto nemocné. Většina používaných léčiv může indukovat exantemické polékové erupce. Erupce indukované infekcí covidu-19 začínají současně s příznaky virového infektu. Ribavirin může podnítit vznik ekzematózní polékové reakce, zatímco lopinavir/ritonavir (inhibitory proteázy užívané u HIV infekcí) mohou způsobit

bolestivé otoky nohou objevující se několik týdnů po zahájení terapie. Imatinib může být příčinou vzniku edému a pigmentačních změn, stejně jako makulopapulózního výsevu (8).

Imunosupresivní terapie a covid-19

Sterne a spol. (11) publikovali článek o asociaci kortikoidní systémové terapie a mortality u kritických pacientů s covidem-19. Šlo o prospektivní metaanalytickou studii sedmi randomizovaných studií s hodnocením 1 703 pacientů, z nichž na následky infekce zemřelo 647 jedinců. Mortalita do 28 dnů byla, díky všem možným příčinám, u nemocných léčených kortikoidy nižší ve srovnání s jedinci na placebo či jiné obvyklé terapii. Bylo také zjištěno, že benefit nezávisel na věku, na pohlaví nebo na délce onemocnění sledovaných pacientů. Z celkového počtu hodnocených bylo 678 pacientů randomizováno v kortikoidní skupině (dexamethazon, hydrokortizon nebo methylprednisolon), dalších 1 025 ve skupině běžné terapie či placebo. Průměrný věk byl 60 roků, 290 hodnocených byly osoby ženského pohlaví.

Bashyam a spol. (1) publikovali práci o asociaci covidu-19 a imunosupresivní terapie. Nový typ koronaviru SARS-CoV-2 je příčinou infekce, která se rozšířila po celém světě. Léčebná rozhodnutí musejí brát v úvahu tuto současnou situaci. Lékaři jsou pacienti často tázáni, zda jsou více rizikováni k získání infekce, či zda existuje vyšší riziko závažného průběhu tohoto virového onemocnění, a konečně, zda je u nich nutné přerušit imunosupresivní biologickou léčbu. Autoři

se shodují, že v současné době nejsou k dispozici specifická klinická data, týkající se infekce covidu-19 u nemocných s různými dermatózami a nemocných na biologické terapii. I když řada doporučení a informací v SPC těchto léčiv předpokládá v případech klinicky důležitých aktivních infekcí kontraindikaci, neobsahují tato doporučení zastavení léčby z důvodu potenciálních rizik infekce. Navíc se nezdá být průkazné, že by inhibice TNF α specificky zvyšovala riziko infekce SARS-CoV-2. U sezónní chřipky a chřipky typu H1N1 vykazují nemocní léčení anti-TNF α obdobné riziko infekce ve srovnání s obecnou populací. Pneumonie v rámci infekce covidu-19 je charakterizována silnou imunitní odpovědí (cytokinová bouře) s vysokými hladinami TNF α vedle dalších cytokinů. Při skutečnosti, že nemáme reálný důkaz o vyšší vnímavosti pacientů s psoriázou léčených biologicky, může být u nemocných infikovaných SARS-CoV-2 možné, že inhibice TNF α může vlastně zlepšovat výsledný stav, jak již bylo hypoteticky publikováno během epidemie SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome, těžký akutní respirační syndrom) v roce 2003. Poškození plic u infekce covidu-19 je přinejmenším zčásti zprostředkována imunitní odpovědí proti viru, a tak je teoreticky možné, že tato modulace zánětlivého procesu může být dokonce protektivního charakteru. Systémově podávané kortikoidy nejsou doporučovány CDC (Centrum pro kontrolu chorob, USA) v průběhu akutní fáze, protože může dojít k prodloužení trvání eliminace viru. Nicméně cílená inhibice TNF α může více specificky modulovat cytokinovou bouři u infekce covidu-19 a snižovat alveolární poškození. V chřipkové studii H1N1 u myši prokázal etanercept snížení zánětlivé odpovědi s redukcí mortality a kontrolou replikace viru u hostitele. V současné době probíhá klinická studie hodnotící užití adalimumabu v léčbě závažných pneumonií covid-19. To by mohlo být i slibným signálem, že inhibitory TNF α nejsou přinejmenším škodlivé u těchto infikovaných dermatologických pacientů. Obdobně jako u inhibitoru TNF α , nejsou robustní důkazy, zda mohou antagonisté IL-17, či IL-23 ovlivnit počty infikovaných tímto virem, a specificky vůbec žádné důkazy u infekce covidu-19. Důkazy o roli IL-17 v imunitní odpovědi na viry jsou smíšené. Cytokin IL-17 může vykazovat paradoxní roli, jak ve zvýšení antivirové imunitní odpovědi, tak v exacerbaci virového onemocnění v závislosti na příčinném viru. Nicméně existuje hypotéza, že látky blokující tuto patogenetickou cestu, mohou vykazovat potenciál ve zlepšení odchýlené imunitní odpovědi infekce covidu-19 a také zlepšit mortalitu spojenou se syndromem akutní respirační tíže. Není pravděpodobné, že tyto látky naruší systémovou imunitní odpověď na viry tím způsobem, že by

vedly ke zvýšeným počtům infekcí covidu-19. Secukinumab nenarušuje schopnost pacientů vyvinout příznivou odpověď na vakcinaci sezónní chřipkou. Jde tedy o průkaz, že imunitní odpověď na viry může probíhat i u inhibice IL-17 správným způsobem. Mezi skupinou léčených touto látkou a placebem (studie antagonistů IL-17 i IL-23) byly zjištěny minimální rozdíly v počtech různých infekcí. V registru PSOLAR (Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry) byly počty závažných infekcí nižší při léčbě ustekinumabem než u psoriatických pacientů bez biologické terapie. Počty postižených infekcí *herpes zoster* byly lehce vyšší, ale případů bylo málo a rozdíly nebyly statisticky signifikantní. Tváří v tvář život ohrožující pneumonii covid-19 mohou být kožní onemocnění přirozeně opomenuta, zatímco někteří dermatologové již doporučují svým pacientům na biologické terapii dočasné přerušení léčby, domnívají se autoři, že tato doporučení jsou při zvážení dostupných poznatků předčasná. Bez ohledu na výše popsané poznatky mohou dermatologové očekávat zvýšené počty akutních vzplanutí psoriázy v dalších měsících, poněvadž řada pacientů se vzdává terapie, ať již na doporučení lékaře, či bez. Dočasné ukončení biologické léčby může vést k vývoji protilátek, tento jev bude potřeba pečlivě monitorovat. Autoři se domnívají, že nemusíme přerušit terapii biologiky u většiny pacientů jen z důvodu rizika infekce. Infekce covidu-19 vykazuje vysoké riziko mortality u starší populace s kardiovaskulárními a plicními komorbiditami. Většina pacientů dle autorů není v této vysoce rizikové skupině a může s opatrností pokračovat v biologické terapii. U nemocných s absolutně nejvyšším rizikem může poměr riziko/prospěch upřednostnit ukončení léčby, ovšem vždy na základě hodnocení jednotlivých případů. Rozhodnutí by měla být podložena důkazy, nikoliv obavami. A protože nevíme zcela jistě, zda biologika zvyšují riziko morbidit infekce covidu-19, nemáme jasné důkazy doporučení preventivního ukončení těchto jinak efektivních typů terapie. Je nutné detailně monitorovat nemocné s posouzením věku, přítomnosti komorbidit a specifických situací. Co je ještě důležitější, je fakt, že můžeme s důvěrou doporučit opatření, která jsou dobře známa – pravidelné mytí rukou, standardní procedury respirační hygieny a pozornost při kontaktu s nakaženými jedinci. To vše může vést k významným rozdílům v redukcí počtu infikovaných (1).

Campanati a spol. (2) publikovali obdobnou práci řešící vztah biologické terapie a dalších imunosupresivních a imunomodulačních terapií v pandemii SARS-CoV-2. I oni konstatují, že dosud neexistují precizní a jasná doporučení

a že nevíme, zda je na místě skutečná potřeba ukončení takovéto terapie, dále zda tato léčba může vyústit ve vyšší vnímavost k SARS-CoV-2 infekci a/nebo zda může zhoršovat klinický průběh infekce covidu-19. Menší italský průzkum provedený v Lombardii během epidemie covidu-19 revmatologických pacientů neprokázal zvýšené riziko respiračních nebo život ohrožujících komplikací SARS-CoV-2 u infikovaných pacientů s revmatickým onemocněním léčených biologicky nebo DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs) ve srovnání s obecnou populací. Vedle imunomodulace vykazují tato léčiva řadu dalších farmakodynamických efektů, např. cyklosporin A je schopen blokovat replikaci různých koronaviřů ovlivněním funkce zástupců tzv. rodiny cyklofilinů. Nemáme navíc k dispozici specifická klinická data o evoluci covidu-19 u pacientů s biologickou terapií řady dermatóz. Jediným racionálním způsobem, jak se k problému postavit, je extrapolovat data vnímavosti zvážením rizika infekcí respiračního traktu u psoriatických pacientů léčených imunomodulačními terapiemi a při vědomí, že infekce horních cest dýchacích reprezentují nejčastější vedlejší účinek, který by vedl k zastavení biologické terapie u psoriázy. Blokátory IL-23 a anti-IL-17A prokázaly lehké navýšení počtu respiračních infekcí v některých klinických studiích. Ostatní IL-17 inhibitory (ixekizumab, brodalumab) spíše predisponují k rozvoji infekcí typu *Candida* ne však k respiračním infekcím. Při terapii inhibitory TNF α , které s sebou nesou nejdůležitější varování mezi biologiky, bylo v klinických studiích zjištěno 7% zvýšení celkového rizika infekcí, zvláště pak s postižením horních dýchacích cest, ve srovnání s placebem. Vážné a život ohrožující infekce, např. pneumonie, sepse, osteomyelitida a infekce invazivními mykotickými agens nejsou časté. Tyto závažné infekce se vyskytují ještě méně často při terapii etanerceptem. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že nedošlo ke zhoršení průběhu onemocnění koronavirem. Existují dokonce důkazy, že morbidita u některých pacientů s infekcí covidu-19 může být dána spíše „cytokinovou bouří“ než přímým cytopatickým efektem viru. Jde o masivní uvolnění prozánětlivých cytokinů, jako např. TNF α , IL-6, interferon α , interferon γ a dalších mediátorů, které přispívají k vývoji akutní respirační tísně (ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome). Po pravdě, mnohé studie experimentují s monoklonálními protilátkami tocilizumab (anti-IL-6) a adalimumab (TNF α) a s dalšími molekulami s protizánětlivými charakteristikami (např. hydroxychloroquine) v úsilí o omezení zvýšené imunitní odpovědi u kriticky nemocných pacientů. Při absenci důkazů, které by určily, zda kožné nemoci v imunomodulačních terapiích vykazují zvýšené riziko

vývoje infekce covidu-19, či zda je u nich pravděpodobný závažnější průběh onemocnění, či dokonce zda mohou být potenciálně chráněni před vývojem závažných intersticiálních pneumonií, musí být dermatology stanoven jasný poměr benefit/riziko u každého individuálního pacienta. Některé faktory mohou indikovat zvýšená rizika vývoje závažných infekcí covidu-19, jako např. věk nad 60 let, nekontrolované nebo vícečetné chronické komorbidity (včetně kardiovaskulárních nebo chronických plicních onemocnění), dále chronická onemocnění ledvin, *diabetes mellitus*, hypertenze, některé malignity, vysoké dávky nebo kombinace jednotlivých imunomodulačních léků a anamnéza závažných, či recidivujících infekcí respiračního traktu. Redukce dávků nebo dočasné přerušení podávání léku by mělo být zváženo u psoriatických pacientů s vysokým rizikem vývoje závažné infekce covidu-19, zejména v případech již dosažené uspokojivé kontroly kožního onemocnění. V úvahu mohou být vzaty i terapeutické postupy založené na užití lokální léčby, fototerapie a/nebo léků s nízkým stupněm dopadu na imunitní systém (např. retinoidy). Pro většinu pacientů s nízkým rizikem infekce covidu-19 a u většiny dětí se autoři domnívají, že imunomodulační terapie podle doporučení SIdEMaST (Società Italiana di Dermatologia Medica, Chirurgica, Estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse, the Italian Society of Dermatology Medical, Surgical, Aesthetic and Sexually Transmitted Diseases) nemusí být přerušena při dodržení hygienických podmínek (mytí rukou, sociální distance, apod.). I v těchto otázkách bude zapotřebí bližší monitoring – nemocní by měli promptně hlásit podezřelé symptomy a zdůrazňuje se také striktní follow-up pomocí telemedicíny. Systémová kortikoidní terapie by měla být zastavena. Dávky prednisonu > 20 mg/den jsou považovány za imunosupresivní, nicméně náhlé vysazení nebo signifikantní snížení dávky u pacientů s dlouhodobou systémovou kortikoterapií nejsou vhodné, zvláště při náhlém zhoršení fyziologického nálezu. Systémová kortikoidní terapie je součástí mnoha ARDS protokolů, není ale v současnosti doporučována u infekce SARS-CoV-2 při určitých důkazech poškození při užití u ARDS asociované s chřipkou. Dlouhodobé užití vysokých dávek by tedy nemělo být indikováno v době pandemie a je-li redukce kortikoidní dávky namísto ke zmírnění rizika infekce v období pandemie, doporučuje se dávku postupně snižovat až na dávky ≤ 10 mg prednisonu či jeho ekvivalentu. Autoři také doporučují přechodné zastavení imunomodulační terapie v případech potvrzené expozice covidu-19. U nemocných, kteří vykáží symptomy infekce horních cest dýchacích, ale absenci průkazu covidu-19, doporučují autoři zvážit snížení dávky, nebo dočasné

vysazení na 1–2 týdny. Terapie za užití inhibitorů malých molekul a nebiologické imunosupresivní typy léčby lze snadněji ukončit a opět restartovat v průběhu dnů až týdnů díky kratšímu poločasů života. Naproti tomu biologika vykazují delší poločas života a nesou s sebou zároveň riziko vzniku protilátek proti léku při vysazení léčby a následném pokračování. Nicméně biologika jsou léčiva více cílená a méně zavzatá do již zmiňovaných komponent virové imunitní odpovědi. Z toho tedy obecně plyne, že biologická terapie může pokračovat, jsou-li virové příznaky mírné, a při zhoršení nebo vývoji vysokých horeček lze zvážit ukončení takovéto léčby. U konvenčních imunosupresiv a rituximabu je namísto zvážení okamžitého přerušení při nálezu virových symptomů a známé nebo potencionální expozici viru. Na druhé straně se zdá, že užití hydroxychloroquinu, běžně užívaného léku u kožního lupusu, může pokračovat, protože byla zjištěna jeho *in vitro* aktivita u infekce covidu-19. V současné době probíhá několik *in vivo* klinických studií s tímto léčivem. U nemocných, u kterých je zvažována indikace a zahájení imunomodulační terapie, doporučují autoři posoudit poměr riziko/benefit u každého jednotlivého pacienta za současného zhodnocení závažnosti onemocnění, věku pacienta a komorbidit, které mohou přispět k vyššímu riziku závažné infekce covidu-19. Je-li zahájení imunomodulační terapie vhodné, doporučují autoři užití léčiv s nejkratším poločasem života (např. etanercept, TNF α) a před zahájením této léčby screening viru SARS-CoV-2, a to i u symptomatických pacientů, či nemocných s negativní anamnézou expozice covidu-19.

U atopického ekzému autoři souhlasí s vyjádřením EFAD (The European Force on Atopic Dermatitis) k infekci SARS-CoV-2 a atopickému ekzému. Doporučují pokračovat v imunomodulačních typech terapií včetně imunosupresivní léčby, poněvadž exacerbace základních onemocnění může vykazat velký negativní dopad na imunitu pacientů. Zároveň se doporučuje velmi pečlivě sledovat hygienické procedury (mytí rukou, užití lokálních dezinfekčních prostředků, upřednostnění nedráždicích mýdel a následná aplikace emoliencií). Co se týká kožních chorob z povolání a s vazbou na hygienické procedury mytí a užití osobních ochranných pomůcek v prevenci SARA-CoV-2 hraje primární roli v zajištění bezpečnosti na zdravotnických pracovištích adekvátní ochrana personálu těchto zařízení. Hlavními opatřeními budou adekvátní respirační hygiena, pečlivé mytí rukou a užití rukavic, obličejových masek a brýlí. Nicméně dlouhodobé užití těchto prostředků může vést ke vzniku řady kožních reakcí, jako např. mechanické

iritace, akutní či chronické alergické kontaktní dermatitidy, zhoršení předchozího kožního nálezu a zvýšeného rizika sekundárních infekcí.

Většina kožních problémů spojená s užitím ochranných pomůcek je dána prolongovaným užitím těchto prostředků, tvorbou fisur v kožní bariéře a pozdními sekundárními reakcemi, které mohou zhoršit jakoukoliv stávající dermatózu. Nejčastěji postiženými oblastmi jsou nosní křídla, ruce, brada a čelo. V takovýchto případech se objevují xeróza, svědění, pocity pálení a bolestivosti a klinicky zjišťujeme širokou škálu změn od deskvamace a erytému až po macerace a tvorbu fisur, či v ojedinělých případech i ulcerace a výsevy puchýřků. Léze nejčastěji hlášené v oblasti obličeje je podle organizace HCW (Health Care Workers) byly tlaková poškození, projevy pozdní urtikarie, kontaktní dermatitidy a kožní xeróza. Byly hlášeny případy zhoršení akné, seborhoické dermatitidy, rosacey a folikulitidy. Důležité v zajištění efektivního užití je tedy správné použití protektivních pomůcek a jejich vhodná aplikace na obličej.

Mytí rukou je důležitou hygienickou procedurou ke snížení rizika šíření virového onemocnění. Řada studií prokázala, že excesivní a časté mytí rukou naruší povrchovou hydrolipidní vrstvu kůže a usnadňuje vývoj podráždění až do plně klinicky vyjádřené dermatitidy. Charakteristické jsou následující příznaky: suchost, citlivost, svědění, pocity pálení a bolestivosti. Okolo $\frac{3}{4}$ postižených hlásilo dle HCW deskvamace, erytém, mokvání, tvorbu fisur a ojediněle i erozi, ulceraci a puchýřky, či urtik. Z těchto důvodů je tedy plně doporučována hydratace kůže za užití prostředků podporujících bariérové funkce kůže, užití detergentů s emoliencií a eliminaci užití příliš horké vody. Dle HCW pouze 22 % nemocných s těmito hlášenými obtížemi užívalo uvedené prostředky. V tomto kontextu je při šíření infekce covidu-19 též důležitá urgentní reorganizace v plánování ambulantních aktivit.

Francouzská lékařka A. Fougereuse a spol. (5) popsali zkušenosti francouzských lékařů u 1 418 pacientů s imunosupresivní terapií. V dermatologické ambulanci by měla být lupénka jedním z onemocnění s nejvyššími počty nemocných na systémové terapii. Autorka nebyla ochotna přerušit tyto formy terapie u svých pacientů (zejména na biologické terapii) při vědomí, že ne každý pacient dosáhne opět stejného stupně zlepšení, dojde-li k akutnímu výsevu během pozastavení této medikace. Řada organizací doporučovala zvážit zastavení podávání tradičních systémových léků,

jako jsou methotrexát, cyklosporin a inhibitory TNF α . U anti-IL-17 a anti-IL-23 terapií bylo doporučeno pokračování léčby se zvýšenou opatrností. Po měsících zkušeností s pandemií na evropském kontinentu i v Severní Americe prokázala řada studií omezený, či žádný vliv na zvýšené riziko infekce SARS-CoV-2 a u mnoha případů také redukcí ukazatelů morbidit a mortality. U pěti z 1 418 pacientů byla nutná hospitalizace při PCR potvrzené diagnóze covidu-19. Žádný z těchto nemocných nezemřel. Jednalo se o pacienty na methotrexátu, TNF α , IL-23 a IL-12/23. Studie autorů nedoplnila pouze data podporující udržení biologické terapie, ale též zachování imunosupresivní tradiční systémové terapie, zejména u nemocných, kteří nejvíce příznaky virové infekce. Navíc poskytla diferenční data hodnotící riziko nemocných v době iniciační fáze s aplikací vyšší dávky léčiv a neprokázala rozdíly v ovlivnění infekce, či úmrtí. Ve všech skupinách nemocných léčených systémovou terapií v době epidemie nebylo ukončení léčby vnímáno jako nejlepší přístup. Během celé pandemie ve sledovaném období ukončilo terapii biologiky pouze 13,8 % pacientů. V dalším nadcházejícím období bude třeba určit, zda vakcinace proti covidu-19 vyústí v efektivní tvorbu virových neutralizujících protilátek u nemocných léčených pro psoriázu biologickou terapií. Retrospektivní studie autorů sledovala frekvenci závažných infekcí covidu-19 (hospitalizace nebo úmrtí) u psoriatických pacientů na systémové terapii, včetně užití methotrexátu, cyklosporinu, acitretinu, apremilastu, etanerceptu, adalimumabu, infliximabu, ustekinumabu, certolizumabu pegol, secukinumabu, ixekizumabu, brodalumabu, guselkumabu, risankizumabu a kombinace methotrexátu a biologické terapie. Z celkového počtu 1 418 pacientů pouze pět nemocných (0,35 %) bylo nutno hospitalizovat, 60 % z těchto pacientů ovšem vykazovalo další rizikové faktory pro vývoj závažné infekce. Nebylo hlášeno žádné úmrtí. U nemocných v iniciační fázi terapie (první čtyři měsíce) nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v počtu závažných případů infekce covidu-19 (1 z 230 pacientů) ve srovnání s nemocnými v udržovací léčbě (4 z 1 188 nemocných). Ve shodě s jinými autory doporučuje i tato publikace individuálně posoudit zahájení systémové a biologické terapie závažných případů psoriázy.

Veenstra a spol. (13) publikovali data retrospektivní analýzy pacientů na imunosupresivní terapii pro zánětlivá, imunitně zprostředkovaná onemocnění, kteří byli testováni na covid-19. Z celkového počtu 213 nemocných bylo 77 (36,2 %) pozitivních, 53,2 % pozitivních bylo ve stavu vyžadujícím hospitalizaci a 9,1 % pozitivních vykazovalo

nutnost podpůrné ventilace. Při srovnání se všeobecnou populací nezaznamenali u nemocných na imunosupresivní terapii zvýšené hodnoty infekcí, nutnost hospitalizace či podpůrné ventilace, ani vyšší celkovou mortalitu. Ve skupině pacientů s kombinovanou imunosupresivní terapií za užití více léčiv byly počty infekcí vyšší než u imunosupresivní monoterapie. Terapie kortikoidy systémově zvýšila riziko hospitalizace více než pětkrát. Nicméně užití biologické terapie bylo hodnoceno jako negativní prediktor hospitalizace. Nemocné léčené TNF- α inhibitory bylo nutné hospitalizovat pouze v malých počtech.

I když počet hodnocených ve studii byl nízký, závěry naznačují, že nemocní na imunosupresivní terapii nevykazují predispozici k nákaze covidem-19, hospitalizaci, nutnosti podpůrné ventilace či ovlivnění mortality, a že tedy není nutné ukončit medikaci imunosupresivy v úsilí o snížení rizika nákazy covidem-19. Otázka ukončení biologické či jiné imunosupresivní terapie je do určité míry stále kontroverzní, nicméně s růstem dostupných dat v čase se autoři domnívají, že tyto terapeutické přístupy nejsou spojovány se zvýšením rizik, hospitalizace, ventilačních režimů či dokonce úmrtí. Řada lékařů i patientských organizací doporučuje pokračování imunosupresivní léčby s individuálním posouzením každého případu. Samozřejmě bude zapotřebí dále všechna data monitorovat a určit bezpečnost imunosupresivních terapií v éře covidu-19.

Konečně bychom zmínili příspěvek české provenience. Rob a spol. (10) publikovali v JEADV (The Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology) multicentrickou studii týkající se poznatků a compliance, bezpečnostních parametrů a obav pacientů s psoriázou léčených biologickými preparáty během epidemie covidu-19 v České republice. Celkově 210 nemocných vyhovělo definici vstupních kritérií a vyjádřilo souhlas se zařazením do studie. Z výše uvedeného celkového počtu bylo 117 pacientů (55,7 %) na biologické terapii, 47 (22,4 %) na konvenční imunosupresivní léčbě a 46 (21,9 %) psoriatických na lokální terapii. Demografické a klinické charakteristiky byly ve všech třech sledovaných skupinách obdobné. Žádný pacient na biologické terapii a pouze 4,3 % pacientů na konvenční imunosupresivní terapii ukončili léčbu z důvodů obav souvisejících s léčbou a infekcí covidu-19. Skóre hodnotící obavy a strach pacientů (HADS-A $\geq$ 8) bylo 24,8 % u biologické terapie, 19,1 % u konvenční systémové imunosupresivní léčby a pouze v 6,5 % u psoriatických s lokální léčbou. Prevalence obav u nemocných na biologické léčbě byla obdobná jako u pacientů na kon-

venční systémové léčbě, ale signifikantně vyšší než u nemocných s lokální terapií. Obavy z bezpečnosti terapie byly tedy signifikantně častější ve skupině nemocných léčených biologiky, kde 40,7 % nemocných vyjádřilo znepokojení až silné obavy s vnímáním zvýšeného rizika infekce covidu-19 v porovnání se skupinou konvenční systémové imunosupresivní léčby (21,3 %) a se skupinou s lokální léčbou (10,9 %). Psychologické faktory jako deprese a obavy vykazaly důležitý efekt na compliance léčby. Bezpečnost terapie je kritickým faktorem v rozhodnutí pacientů o zahájení či pokračování terapie. Lze tedy očekávat snížení compliance nemocných v pandemii covidu-19, zejména u psoriatických na imunomodulační léčbě. Nicméně i přes větší obavy o bezpečnost léčby u nemocných, zejména na biologické terapii, u nich nedošlo k přerušení či ukončení terapie. Je jasné, že patientské obavy jsou ovlivněny i závažností psoriázy, ale sledování nemocných na biologické terapii měli v aktuální době mírnější závažnost onemocnění než pacienti v ostatních skupinách. Snad i vztah mezi léčbou lupénky a obavami může být nepřímý, nikoliv tedy v přímém důsledku pandemie covidu-19. Navzdory této pandemii celková compliance pacientů byla, i přes vyjádřené častější obavy o bezpečnost léčby, extrémně příznivá.

Revmatologická onemocnění a infekce covidu-19

Ziadé a spol. (14) se zabývali dopadem infekce covidu-19 na pacienty s chronickými revmatologickými onemocněními v devíti arabských zemích. Analyzováno bylo celkem 2 163 pacientů, většinou ženského pohlaví (72 %). Pandemie vykazovala signifikantně negativní dopad na četnost (82 %) vyšetření revmatologických nemocných, na dostupnost hydroxychlorquinu (47 %) a chronické medikace (28 %). Negativní vliv na četnost vyšetření byl asociován s ženským pohlavím, zemí původu analyzovaných nemocných, dostupností chronické medikace a sociální izolací díky virové infekci, významnou roli sehrály i dopady na duševní zdraví. Z celkového počtu sledovaných bylo 61 (2,8 %) pozitivních nemocných, dalších 5 % uvedlo úzký kontakt s jedinci infikovanými SARS-CoV-2 a 47 % sledovaných byla nařazena karanténa. Autoři tedy uvádějí negativní dopad na kontinuitu revmatologické léčby a doporučují strategii s využitím telemedicíny a zajištěním dostupnosti léčiv.

Britská revmatologická společnost (BSR – The British Society of Rheumatology) vypracovala doporučení (15) pro stratifikaci rizik a skórující systém při vedení imunosupresivní terapie v pandemii. U pacientů bez obtíží a v imunosupresivní terapii je doporučeno pokračování léčby za dodrže-

ní sociální distance a dalších prvků prevence infekce dle různých úrovní rizika. Nemocní s dávkou ≥ 20 mg/den orálního prednisonu nebo ekvivalentů, alkytujících typů léčiv, či s kombinovanou terapií (s užitím kortikoidů jako jedné formy terapie) jsou řazeni do nejvyšší rizikové kategorie s doporučenou ochranou.

Zánětlivá střevní onemocnění (Inflammatory bowel diseases-IBD) a covid-19

Ke vztahu imunosupresivní terapie a jejích rizik k infekci covidu-19 i k riziku špatné prognózy se vyjádřila také evropská organizace (18) zabývající se zánětlivými střevními onemocněními (ECCO – European Crohn's and Colitis Organization). Konstatují absenci dat o zvýšeném riziku imunosupresivních terapií u virové infekce. Rozhodnutí o eventuelních krocích by měla být učiněna na základě rovnováhy mezi rizikem akutního vzplanutí IBD a průběhem infekce covidu-19. Nízké počty CD4+ T-lymfocytů jsou spojovány s delším obdobím eliminace viru a se závažnějším průběhem onemocnění. Z těchto důvodů se zdá být smysluplné ukončení léčby thiopuriny u suspektních případů infekce. Mechanismus účinků methotrexátu by neměl zvyšovat riziko závažného průběhu a zhoršovat prognózu, může být ale vhodné posunutí aplikace léčiva. Odložení terapie biologiky by mělo být posunuto do odhojení virového infektu. Inhibitory JAK (Janus kináza) mohou snížit počty lymfocytů, je tedy vhodné též ukončení podávání těchto léčiv do odhojení virové infekce. Vývoj infekce covidu-19 (uzdravení, či úmrtí) trvá zhruba 3–4 týdny. To znamená, že dočasné zastavení imunosupresivní léčby by nemělo vykazat dopad na rizika akutního vzplanutí IBD. Závažná infekce covidu-19 je spojována se syndromem uvolnění cytokinů, u těchto nemocných dochází k vysoké expresi IL-6 a IL-2R. Slibné výsledky byly dosaženy užitím tocilizumabu. Aplikace kortikoidů je kontroverzní. Experti se domnívají, že je namístě vyhnout se takovéto terapii, ale na druhé straně krátkodobé užití nízkých dávek kortikoidů ($\leq 0,5$ – 1 mg/kg po 7 dnů) může vykazat efekt v kontrole zánětlivého procesu a v kontrole postižení plicní tkáně spojené s uvolněním cytokinů. Všechny klady a záporny v éře infekce covidu-19 by měly být velmi pečlivě zváženy, zejména před užitím kortikoidní terapie.

Britská společnost gastroenterologie (BSG – The British Society of Gastroenterology) je do značné míry ve shodě s doporučeními BSR (uvedeny výše) i NHS (Národní zdravotní systém – National Health System) pro pacienty s IBD a imunosupresivní terapií. Vedle minimálních rozdílů do-

poručuje BSG pokračovat všemi druhy imunomodulační (včetně antimetabolitů) a biologické terapie. Neuvádí průkazy o zvýšení rizika infekce covidu-19 v těchto skupinách léčiv. Doporučuje vyhnout se kortikoidní terapii, nicméně u pacientů, kteří tuto formu terapie vyžadují, ji dle závěrů NHS připouští opět za důsledné ochrany pacientů se zásadami sociální distance a dalších kroků prevence virové infekce (16).

Americká akademie dermatologie (AAD) nedoporučuje nemocným ukončení probíhající systémové imunosupresivní terapie bez předchozí konzultace s ošetřujícím lékařem. V dubnu 2020 vydala prozatímní doporučení (17), která budou v průběhu pokračující celosvětové pandemie covidu-19 aktuálně doplňována. Doporučení společnosti jsou následující:

Nemocní s již nasazenými systémovými imunosupresivními léky

1. **Nemocní na systémové imunosupresivní léčbě bez pozitivního testu, či klinických příznaků infekce covidu-19** – u těchto pacientů jsou nedostatečné poznatky k doporučení ukončení systémové imunosuprese. Rozhodnutí o zastavení, či pokračování léčby pacienty těmito léky je na posouzení lékařem. Ten by měl analyzovat rizika i benefity užití takovéto terapie individuálně případ od případu. U každého jednotlivce by měla být posouzena původní indikace imunosupresivních léčiv, závažnost původní indikace, věk pacienta (zejména > 60 roků) a přítomnost komorbidit. Posledně jmenované mohou vystavit nemocné vyššímu riziku závažného průběhu covidu-19. K faktorům ovlivňujícím riziko patří manifestace chronických kardiovaskulárních problémů, závažné hypertenze, jaterních onemocnění, onemocnění ledvin, diabetu, respiračních problémů a interní maligní onemocnění.
2. **Nemocní na systémové imunosupresivní léčbě s pozitivním testem na covid-19, či s klinickými příznaky této virové infekce** – lékařům je doporučeno ukončení, či odložení systémové imunosuprese do zhojení infekce covidu-19 v souladu s doporučeními k léčbě pacientů s aktivními infekcemi na systémové non-biologické a biologické terapii (AAD Non-biologics Guideline and AAD Biologics Guidelines). K porozumění klíčové definice hodnotící uzdravení pacienta je odkazováno na doporučení CDC (Center for Disease Control and Prevention, Centrum pro kontrolu a prevenci chorob, Atlanta, USA).

3. **U nemocných, u kterých byla v důsledku pozitivního testu na covid-19 zastavena imunosupresivní terapie** – lékařům je doporučována opětovná iniciace této léčby po ujištění se o kompletním odléčení nemocných infekcí covidu-19.
4. **U nemocných bez systémové imunosupresivní léčby, kteří jsou ale zvažováni pro tento typ terapie** – lékařům je doporučeno stanovení poměru riziko/benefit u nízkorizikových pacientů před zahájením imunosupresivní léčby, a to individuálně s uvědoměním si možného vývoje vážných komplikací infekce covidu-19 u jakéhokoliv pacienta. Ve vysoce rizikové populaci (> 60 let věku) a u nemocných se zjištěnými komorbiditami (kardiovaskulární onemocnění, diabetes, závažná hypertenze, hepatopatie, renální onemocnění, respirační choroby, interní malignity a abúzus tabáku) se doporučuje lékařům zvážit odložení zahájení imunosupresivní léčby. Mohou být zváženy v úvahu i alternativní terapeutické přístupy.

K užití systémové imunosupresivní léčby se doporučují i písemné materiály IPC (International Psoriasis Council), Americké revmatologické společnosti (ACR – American College of Rheumatology), doporučení Britské akademie dermatologie (BAD – British Academy of Dermatology) a konečně i doporučení NPF (National Psoriasis Foundation).

doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.
Klinika nemocí kožních a pohlavních
Fakultní nemocnice Hradec Králové
e-mail: miloslav.salavec@fnhk.cz

Literatura

1. Bashyam AM, Feldman SR. Editorial. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31(4): 317–318, <https://doi.org/10.1080/09546634.2020.1742438>
2. Campanati A, Brisigotti V, Ditallevi F, et al. Commentary: Active implications for dermatologists in 'SARS-CoV-2 ERA': Personal experience and review of literature. *J EADV*. 2020;34:1626–1632.
3. Casas CG, Català A, Hernández GC et al. Classification of the cutaneous manifestation of COVID-19. A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *The British Journal of Dermatology*. 2020;183(1): 71–77.
4. Jimenez-Cauhe J, Ortega-Quijano D, de Perosanz-Lobo D, et al. Enanthem in Patients with COVID-19 and Skin Rash. *JAMA Dermatol*. Published online July 15, 2020. doi:10.1001/jamadermatol.2020.2550
5. Fougerousse AC, Perrussel M, Bécherel PA, et al. Systemic or biologic treatment in psoriasis patients does not increase the risk of a severe form of COVID-19. *J EADV*. 21 Jun 2020; doi: 10.1111/jdv.16761

6. Gisondi P, Plasencia S, Bordin C, et al. Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. Review Article. JEADV. doi: 10.1111/jdv.16774.
7. Lipper GM. COVID 'Toes' and 'Kawasaki' Rash: 5 Cutaneous Signs in COVID-19, <https://www.medscape.com/viewarticle/930180>
8. Martinez-Lopez A, Cuenca-Barrales C, Montero-Vilchez T, et al. Review of Adverse Cutaneous Reactions of Pharmacologic Interventions for COVID-19 (COVID-19): A Guide for the Dermatologist. J Am Acad Dermatol. 2020 Aug 07;[Epub Ahead of Print]
9. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020;34(5):e212-e213. doi:10.1111/jdv.16387
10. Rob E, Hugo J, Tivadar S, et al. Letter to the editor: Compliance, safety concerns and anxiety in patients treated with biologics for psoriasis during the COVID-19 pandemic national lockdown: a multicenter study in the Czech Republic, JEADV. <https://doi.org/10.1111/jdv.16771>
11. Sterne JAC, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19A Meta-analysis. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. JAMA. Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17023
12. Temte J. SARS-CoV-2 in Children. Data from Children and COVID-19: State Data Report. A joint report from the American Academy of Pediatrics and the Children's Hospital Association. Summary of publicly reported data from 49 states, NYC, DC, PR, and GU. Version: 8/6/20.
13. Veenstra J, Buechler CR, Robinson G, et al. Antecedent Immunosuppressive Therapy for Immune-Mediated Inflammatory Diseases in the Setting of a COVID-19 Outbreak. J Am Acad Dermatol. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.07.089>
14. Ziadé N, el Kibbi L, Hamamouchi I, et al. Original Article. Impact of the COVID-19 pandemic on patients with chronic rheumatic diseases: A study in 15 Arab countries. Int J Rheum Dis. 2020;00:1-8. doi: 10.1111/1756-185X.13960
15. British Society for Rheumatology COVID-19: guidance for rheumatologists. Available: <https://www.rheumatology.org.uk/news-policy/details/covid19-coronavirus-update-members> [Accessed 9 Apr 2020]
16. British Society of Gastroenterology BSG expanded consensus advice for the management of IBD during the COVID-19 pandemic, 2020. Available: <https://www.bsg.org.uk/covid-19-advice/bsg-advice-for-management-of-inflammatory-bowel-diseases-during-the-covid-19-pandemic> [Accessed 8 Apr 2020]
17. Guidance on the use of medications during COVID-19 outbreak. American Academy of Dermatology. Interim recommendations. https://assets.ctfassets.net/1ny4yoirqia/PicNuD0IpYd9MSOwab47/07b614658aff5fc6ccc4c0bd910509a3/Biologics_and_COVID_19_FINAL_V2.pdf [Accessed 3 Apr 2020]
18. 2nd Interview COVID-19 ECCO Taskforce, published March 20, 2020. https://www.ecco-ibd.eu/images/6_Publication/6_8_Surveys/2nd_Interview_COVID-19_ECCO_Taskforce_published.pdf



LIBRARY MEDNET
ONLINE KNIHOVNA

**PROLISTUJTE
PSORIASIS NEWS
V ONLINE
KNIHOVNĚ NA**

WWW.LIBRARYMEDNET.CZ

WWW.WORLDMEDNET.CZ



we make media

Doporučené postupy Britské asociace dermatologů pro biologickou terapii psoriázy – rychlá aktualizace 2020

| Petra Cetkovská

Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň

Zpracováno dle Smith CH, Yiu ZZ, Bale T, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update. Br J Dermatol. 2020; DOI 10.1111/bjd.19039

Cíl a zaměření doporučení

Cílem doporučených postupů bylo poskytnout aktualizovanou, na důkazech založenou doporučení k biologické terapii proti tumor nekrotizujícímu faktoru (TNF) (adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, infliximab), interleukinu (IL) 12/23p40 (ustekinumab), IL-17A (ixekizumab, secukinumab), IL-17RA (brodalumab) a IL23p19 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) dospělých, dětí a mladistvých s psoriázou. Tato rychlá aktualizace doplnila vydaná doporučení v roce 2017 o nové důkazy a nová dostupná biologika.

Doporučení použila metodologii Britské asociace dermatologů (BAD) Appraisal of Guidelines Research and Evaluation (AGREE II) (www.agreetrust.org) a Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), byla vyvinuta pro implementaci do National Health Service (NHS) ve Spojeném království (UK) a odpovídají schváleným indikacím; předpokladem je, že předepisující se současně ve svém klinickém rozhodovacím procesu u jednotlivých pacientů řídí platným SPC přípravku.

Doporučení obsahují dobré praktické rady (GPP, good practice point) a slovně (nabídněte nebo poradte; zvažte; nenabídněte) a symboly (↑↑; ↑; ↓↓) vyjádřená doporučení, která by měla být použita v kontextu individuálních potřeb pacienta.

Používání biologické terapie

R1 (↑↑) Zahájit a sledovat biologickou terapii osob s psoriázou by měl provádět specializovaný lékař se zkušenostmi s diagnostikováním a léčením psoriázy. Rutinní monitoring je možné delegovat na jiné zdravotníky, např. specializované klinické sestry. Psoriatickou artritidu a/nebo mnohočetná onemocnění lečte v součinnosti s relevantními zdravotnickými pracovníky.

R2 (↑↑) Domluvte a formálně zorganizujte podávání léčby, monitorování a sledování mezi zdravotníky a léčenou osobou.

R3 (↑↑) Nabídněte pacientům s psoriázou, kteří zahajují biologickou terapii, možnost účasti v dlouhodobých bezpečnostních registrech (BADBIR v UK a Irské republice; <http://www.badbir.org>).

Kritéria pro biologickou terapii

R4 (↑↑) Nabídněte biologickou terapii nemocným s psoriázou, která vyžaduje systémovou terapii, pokud methotrexát a cyklosporin selhaly, jsou špatně tolerovány, nebo kontraindikovány (viz NICE guidelines) a psoriáza má velký dopad na fyzickou, psychologickou a sociální funkčnost (např. Dermatologický index kvality života DLQI nebo Dětský DLQI >10 nebo přítomné klinicky relevantní příznaky deprese nebo úzkosti) a je přítomno jedno nebo více z následujících kritérií závažnosti onemocnění:

- psoriáza je rozsáhlá (definováno jako oblast povrchu těla (BSA) > 10 %, nebo index závažnosti a rozsahu psoriázy (PASI) ≥ 10);

- psoriáza je závažná v určitých lokalizacích a je spojena s významným zhoršením funkce a/nebo vysokým utrpením (např. onemocnění nehtů nebo postižení oblastí, jako jsou obličej, kštice, dlaně, plosky, ohbí a genitál).

R5 (↑) Zvažte biologickou terapii dříve v průběhu léčby (např. pokud selhal methotrexát, je špatně snášen, nebo kontraindikován) u osob s psoriázou, které splňují kritéria závažnosti onemocnění a které také mají aktivní psoriatickou artritidu, nebo mají perzistující psoriázu, tj. že často recidivuje (definováno jako zhoršení > 50 % výchozí závažnosti onemocnění během tří měsíců po skončení jakékoliv léčby) po terapii, kterou nelze podávat dlouhodobě (např. krátkovlnné ultrafialové záření B a cyklosporin).

Předepisování biologické terapie

R6 (↑↑) Buďte si vědomi výhod, kontraindikací a nežádoucích účinků spojených s biologickými terapiemi a řiďte se lékové specifickým SPC (www.medicines.org.uk/emc).

R7 (↑↑) Pacientům s předepsanou biologickou terapií poskytněte vysoce kvalitní, důkazy podložené informace. Vysvětlete jim, popřípadě jejich rodinám nebo opatrovníkům, její rizika a benefity se zvážením absolutních rizik a jejich přirozených frekvencí výskytu, pokud je to možné. Poskytněte jim adekvátní čas na rozmyšlení těchto informací.

R8 (↑↑) Pacientům (a jejich rodinám nebo opatrovníkům) by měla být zdravotnickými pracovníky proškolenými a kompetentními v podávání biologické terapie poskytnuta podpora a rady.

Kontroly biologické terapie

R9 (↑↑) Hodnoťte počáteční odpověď na biologickou terapii v časových intervalech příslušných pro dané léčivo a pak pravidelně v průběhu terapie (např. každých šest měsíců).

R10 (↑↑) Při hodnocení reakce na biologickou terapii zvažte:

- závažnost psoriázy v porovnání s počátkem léčby (např. výchozí PASI oproti konečnému);
- dohodnutý cíl léčby;
- aktivitu psoriatické artritidy a/nebo zánětlivého onemocnění střev (ve spolupráci s revmatologem a/nebo gastroenterologem);
- dopad psoriázy na fyzickou, psychologickou a sociální funkčnost osoby;

- přínosy vs. rizika dlouhodobé léčby;
- hlediska osoby podstupující léčbu (a její rodiny nebo pečovatelů);
- adherenci k léčbě.

R11(↑↑) Hodnoťte, zda jsou splněna kritéria minimální odezvy, která jsou definována:

- ≥ 50% zlepšení výchozí závažnosti onemocnění (např. PASI 50, nebo procenta BSA, kde nelze použít PASI) a
- klinicky relevantní zlepšení ve fyzické, psychologické a sociální funkčnosti (např. ≥ 4bodové zlepšení DLQI, nebo odeznění skleslé nálady).

R12 (↑) Zvažte přechod na alternativní terapii, včetně jiné biologické terapie, pokud platí cokoliv z následujícího:

- psoriáza nedosahuje kritérií minimální odezvy (primární selhání, viz R11);
- psoriáza zpočátku reaguje, ale následně se tato odpověď vytratí (sekundární selhání);
- současná biologická terapie je špatně snášena, nebo nastane kontraindikace.

Výběr biologické terapie: obecné úvahy

R13 (↑↑) Před zahájením nebo provedením změn v biologické terapii vezměte v potaz jak psoriázu, tak psoriatickou artritidu a spolupracujte s revmatologem nebo dětským revmatologem, uvědomte si, že přítomnost a fenotyp psoriatické artritidy (např. periferní vs. axiální onemocnění) může ovlivnit přístup k biologické terapii, její výběr a dávkování.

R14 (↑↑) Přizpůsobte výběr léčiva potřebám dané osoby a zvažte následující faktory:

- cíl terapie (např. Globální hodnocení lékařem [PGA] je zhojen, nebo téměř zhojen);
- fenotyp onemocnění a vzorec aktivity;
- závažnost a dopad onemocnění;
- přítomnost psoriatické artritidy (v součinnosti s revmatologem pro dospělé nebo děti);
- výsledky předchozí terapie psoriázy.

Další individuální faktory a lékové náklady:

- věk;
- minulé nebo současné komorbidity (např. zánětlivé střevní nemoci, kardiovaskulární onemocnění);

- koncepční plány;
- tělesná hmotnost;
- přání pacienta a jakékoliv uvedené preference způsobu podávání nebo frekvence;
- pravděpodobnost adherence.

Výběr biologické terapie u dospělých

R15 (↑↑) Dospělým s psoriázou, kteří splňují kritéria pro biologickou léčbu, nabídněte jakékoliv schválené biologikum jako první linii (viz také R18 a R19).

R16 (↑↑) Nabídněte jakékoliv schválené biologikum, pokud nedošlo k reakci na léčbu první linie (viz také R18 a R19).

R17 (↑↑) Dospělým s psoriázou, kteří mají také psoriatickou artritidu, nabídněte jako biologikum první linie TNF – inhibitor nebo antagonistu IL-17 (brodalumab není schválen pro léčbu PsA).

R18 (↑) Zvažte etanercept, kde je indikován antagonist TNF a jiné vhodné léky selhaly nebo nemohou být použity, nebo kde je důležitý krátký poločas.

R19 (↑↑) Rezervujte infliximab pro velmi závažné onemocnění, nebo když jiné dostupné biologické léky selhaly, nebo je nelze použít, nebo kde je důležité dávkování podle hmotnosti.

Kdy zvažovat zvyšování dávek/zkrácení intervalu

R20 (↑) Zvažte zvýšení dávky, nebo zkrácení intervalu biologické terapie u dospělých, pokud může být neadekvátní primární odpověď díky nedostatečné dávce léku (např. u lidí, kteří jsou obézní a jejichž psoriáza recidivuje během léčebného cyklu, nebo je dávka subterapeutická). Toto může být spojeno se zvýšeným rizikem infekce a podle léčiva off label, nebo nehrazeno.

Co dělat, když u dospělých selže druhá nebo další biologická terapie

R21 (↑↑) Pokud nemocný nereaguje adekvátně na druhou nebo následnou biologickou léčbu, zvažte jakoukoliv z následujících strategií:

- zopakujte rady ohledně faktorů, které lze ovlivnit a přispívají ke špatné odezvě (např. obezita nebo špatná adherence);
- optimalizujte adjuvantní terapii (např. vyměňte perorální methotrexát za subkutánní);
- zaměřte se jinou biologickou léčbu;

- zvažte nebiologické terapeutické přístupy (např. hospitalizaci a lokální terapii, fototerapii, nebo standardní systémovou terapii).

Výběr biologické léčby u dětí a mladistvých

R22 (↑↑) Nabídněte adalimumab (≥ 4 roky), etanercept (≥ 6 let) nebo ustekinumab (≥ 12 let) dětem a mladistvým, kteří splňují kritéria pro biologickou terapii (viz také R4 a R5).

R23 (↑↑) Pokud dítě nebo mladistvý reaguje neadekvátně na první nebo následnou biologickou terapii, poraďte se s dětským dermatologem a zvažte jakoukoliv ze strategií (viz R21).

Přechod z jedné léčby nebo mezi biologickými terapiemi

R24 (↑↑) Při výběru strategie přechodu z terapie jedním lékem na jiný a pokud by měla být (ne)použita „wash out“-doba, zvažte:

- farmakologii léčiv, která zahajujeme a ukončujeme;
- individuální klinické okolnosti;
- osobní hlediska ohledně rizik a přínosů možností přechodu.

R25 (↑) Při přechodu ze standardní systémové na biologickou terapii zvažte následující možnosti:

- u stabilního onemocnění ponechte dobu jednoho měsíce mezi poslední dávkou jakékoliv standardní systémové terapie psoriázy (s výjimkou methotrexátu) a plánovaným zahájením biologické terapie;
- u lidí léčených methotrexátem nebo tam, kde by to vedlo k nestabilitě onemocnění, zahajte biologickou terapii bez období „wash out“;
- pokud standardní systémovou imunosupresivní terapii nelze vysadit (např. by došlo k závažnému a rizikovému vzplanutí onemocnění), racionalizujte terapii a ukončete ji, jakmile je to možné (např. jakmile bylo dosaženo minimální odezvy).

R26 (↑) Při přechodu na novou biologickou terapii (z předchozí biologické terapie) zvažte jednoměsíční „wash out“ pauzu, nebo délku léčebného cyklu (cokoliv je delší) mezi poslední dávkou současné biologické terapie a plánovaným datem zahájení nové biologické terapie.

Početí a těhotenství

R27 (↑↑) Poradte ženám ve fertilním věku, aby používaly účinnou antikoncepci a diskutovaly své koncepční plány

(viz R29). Žádné známé interakce mezi biologickou léčbou a kontracepčními metodami nejsou známy (viz specifická SPC).

R28 (↑↑) Poskytněte informace o možných účincích biologické terapie ženám plánujícím početí a těhotným včetně:

- důležitosti kontroly závažné nebo nestabilní psoriázy pro udržení zdraví matky;
- skutečnosti, že dostupná evidence se vztahuje k TNF inhibitorům u žen s revmatologickými a střevními zánětlivými nemocemi;
- faktu, že většina těhotenství žen s anti-TNF terapií při početí a během těhotenství dopadne úspěšně bez nárůstu potratů, kongenitálních malformací, předčasných porodů nebo neonatálních infekcí;
- informace, že riziko mateřské infekce se může zvýšit během těhotenství při anti-TNF terapii;
- skutečnosti, že mateřský IgG, a proto i biologické léky v současnosti schválené (kromě certolizumabu pegol), jsou aktivně přenášeny do plodu v průběhu druhého a třetího trimestru a že dopad na vývoj novorozence a riziko infekce nejsou zatím adekvátně objasněny;
- vysvětlení, že transfer certolizumabu pegol placentou je nízký nebo zanedbatelný;
- zjištění, že dětem narozeným matkám, které mají biologickou terapii po 16. týdnu těhotenství, se nesmějí podávat živé vakcíny prvních 6 měsíců života;
- relevantních zdrojů informací pro pacienty.

R29 (↑↑) Prodiskutujte rizika a přínosy biologické terapie s ženami, které plánují koncepci nebo otěhotní. Zvažte individuálně i z pohledu ženy a:

- současného stavu nemoci;
- průběhu psoriázy a výsledku předchozích těhotenství;
- rizika závažné nebo nestabilní psoriázy, pokud by byla biologická terapie ukončena;
- fyzické, psychologické a sociální funkčnosti, pokud by byla biologická terapie ukončena;
- možnosti alternativních léčebných strategií pro případ vzplanutí.

R30 (↑) Pokud se rozhodnete pro biologickou léčbu při plánování početí a v těhotenství:

- zvažte certolizumab pegol jako první linii k zahájení léčby u ženy plánující koncepci;

- zvažte ukončení biologické léčby ve druhém nebo třetím semestru kvůli minimalizaci fetální expozice a snížení potenciálního rizika pro novorozence při zvážení farmakokinetiky biologika a transferu placentou;
- zvažte cyklosporin nebo certolizumab pegol jako první linii, pokud bude nutné zahájit systémovou léčbu ve druhém nebo třetím semestru.

R31 (GPP) Zvažte pokračování nebo znovuzahájení biologické terapie u žen přejících si kojit. Vysvětlete benefity kojení a že malé množství biologika v mateřském mléce se u dítěte nepravděpodobně absorbuje systémově.

R32 (↑↑) Zajistěte konzultaci a sdílení informací mezi specialisty, včetně zkušeného porodníka pro péči o těhotné ženy se zdravotními problémy. Zaznamenávejte data do registru.

R33 (↑↑) Uvědomte si, že jsou již určité zprávy o anti-TNF terapii mužů v době koncepce, která vyústila v úspěšné těhotenství, ve většině případů bez zvýšeného rizika kongenitálních malformací, předčasných porodů nebo nízké porodní váhy.

Biologická terapie a riziko nádorů

R34 (↑↑) Vyšetřete osoby s psoriázou před biologickou terapií a během ní s ohledem na:

- jejich minulou, nebo současnou anamnézu nádorů (viz R36 a 37) a/nebo
- jakékoliv budoucí riziko nádorů.

R35 (↑↑) Poskytněte osobám s psoriázou informace o důležitosti účasti v národních protinádorových screeningových programech.

R36 (↑↑) Postupujte opatrně a konzultujte s relevantním specialistou, pokud předepisujete biologika nemocným s psoriázou a:

- anamnézou nádoru, zejména pokud byl tento diagnostikován a léčen před < 5 let a/nebo
- kde je vyšší riziko kožního nádoru.

R37 (↑↑) Prodiskutujte rizika a přínosy pokračování vs. ukončení biologické terapie u pacientů, kteří mají maligní onemocnění nebo právě ukončili terapii. Poradte případ od případu a zvažte názory onkologa, multidisciplinárního týmu a preference pacienta:

- riziko závažné nebo nestabilní psoriázy, pokud se biologická terapie ukončí;
- fyzickou, psychologickou a sociální funkčnost, pokud by byla biologická terapie ukončena;
- možnosti alternativních léčebných strategií;
- dopad progresu/rekurence malignity.

Biologická terapie a infekce

R38 (↑↑) Vyšetřete osoby s psoriázou před biologickou terapií a při ní s ohledem na:

- rizikové faktory infekcí (např. komorbiditu, současnou terapii, životní styl a cestování);
- známé infekce (minulé nebo současné);
- příznaky a symptomy svědčící pro infekci.

Biologická terapie a chronické virové infekce:

hepatitida B, hepatitida C a HIV

R39 (↑↑) Vyšetřete hepatitidu B (povrchový antigen a anti-HBc), hepatitidu C (IgG) a HIV (HIV-1 a HIV-2 protilátka a HIV-1 antigen) u osob zahajujících biologickou terapii.

R40 (↑) Zvažte průběžné testování (např. jednou ročně) hepatitidy B, hepatitidy C a HIV, zejména u pacientů patřících do skupiny se zvýšeným rizikem nákazy.

R41 (↑↑) Opakujte test na virovou hepatitidu u jakékoliv osoby, u které se rozvine nevysvětlitelná transaminitida (zvýšená alaninaminotransferáza a/nebo aspartátaminotransferáza); opakujte test HIV u jakékoliv osoby, která má příznaky nebo jiné nemoci, které mohou svědčit pro HIV sérokonverzi/infekci.

R42 (↑↑) Konzultujte s hepatologem, pokud léčíte biologickou terapií osobu s nově diagnostikovanou nebo dříve známou infekcí hepatitidy B nebo C.

R43 (↑↑) Poskytněte léčbu nemocným, kteří jsou HIV séropozitivní, případ od případu; buďte si vědomi, že psoriáza se může objevit u lidí s nekontrolovanou HIV infekcí. Domluvte se s příslušnými specialisty, kteří před zvážením biologické léčby zajistí, že virová nálož HIV je snížena anti-retrovirovou terapií.

R44 (↑↑) (GPP) U lidí, kteří mají negativní nebo nejistou anamnézu planých neštovic před zahájením BT, vyšetřete protilátky viru varicella zoster. Zvažte vakcinaci proti VZ před zahájením biologické terapie u osob, které nejsou pro-

ti VZ imunní. Buďte si vědomi indikací pro postexpozici profylaxi VZ imunoglobulinu nebo orálního acykloviru/variceloviru u VZ vnímavých jedinců při biologické terapii.

Biologická terapie a tuberkulóza (TB)

R45 (↑) Zvažte screening latentní TB pomocí eseye s uvolňováním interferonu γ (IGRA) nebo pomocí IGRA a současným testem Mantoux, při interpretaci výsledků si uvědomte individuální rizikové faktory pro TB.

R46 (↑↑) Podle místních předpisů proveďte prostý rentgen hrudníku pro screening TB k vyloučení výchozích abnormalit, včetně granulomů svědčících pro předchozí infekci a jiná plicní onemocnění. Při pozitivním nálezu vyšetřete aktivní TB anebo léčete latentní TB ve spolupráci s TB specialistou (viz NICE návod pro TB).

R47 (GPP) U osob, které potřebují léčbu latentní TB (tři měsíce isoniazidu [s pyridoxinem] a rifampicin, nebo šest měsíců isoniazidu [s pyridoxinem]), se snažte dokončit dva měsíce léčby před zahájením biologické terapie.

R48 (GPP) Jakékoliv symptomy nebo příznaky svědčící pro TB, novou expozici TB nebo delší pobyt v prostředí vysokého výskytu by měly vést k dalšímu klinickému zhodnocení a vyšetření, včetně opakování IGRA. Buďte si vědomi, že aktivní TB při terapii TNF antagonisty je často diseminovaná a extrapulmonální; symptomy mohou zahrnovat nevysvětlitelný váhový úbytek, noční pocení, nelepšící se kašel, hemoptýzu a lymfadenopatii.

R49 (GPP) Informujte pacienty, že by měli vyhledat lékařskou pomoc, pokud se u nich v průběhu léčby nebo po biologické terapii rozvinou symptomy TB a vydejte patientskou kartičku s upozorněním v souladu s návodem Medicines and Healthcare products Regulatory Agency.

Biologika a vakcinace

R50 (↓↓) Nedávejte osobám s biologickou terapií nebo dětem (až do šesti měsíců věku), jejichž matky dostávaly biologickou terapii po 16. týdnu těhotenství, živé vakcíny. Prosím, řiďte se SPC.

R51 (↑↑) Ukončete biologickou terapii 6–12 měsíců před podáním živých vakcín, např. varicella zoster a herpes zoster (tento interval byl nedávno navržen prodloužen dle UK Green Book – Imunizace proti infekčním chorobám, dle názoru expertů je třeba se řídit farmakologickým profilem

a vzít v úvahu příslušné SPC). Biologickou terapii lze opět podat čtyři týdny po podání živé vakcíny.

R52 (↑↑) Poskytněte osobám s biologickou terapií informace o bezpečném použití očkovacích látek, včetně informací, která očkování by měla být provedena a která ne (viz informační leták BAD pro pacienty o imunizaci, www.bad.org.uk/leaflets a Zelenou knihu, kategorii klinického rizika imunosuprese).

R53 (↑↑) Tam, kde je to možné, dokončete veškerá požadovaná očkování před zahájením biologické terapie a kontrolyte očkovací kalendář během terapie.

Důležité kontraindikace pro biologickou terapii

R54 (GPP) Nepoužívejte antagonisty TNF u osob s demyelinizačními onemocněními a zvažte alternativní metody u lidí, kteří mají příbuzného v první linii s demyelinizačním onemocněním.

R55 (GPP) Ukončete léčbu a obraťte se na specialistu, pokud se během terapie antagonisty TNF rozvinou neurologické příznaky svědčící pro demyelinizační onemocnění. Symptomy zahrnují ztrátu nebo zhoršení zraku jednoho oka s bolestivými očními pohyby; dvojité vidění; zvyšující se senzorickou citlivost a/nebo slabost; problémy s rovnováhou, nestabilitu nebo nemotornost; a zvláštní pocit postupující dolů po zádech a občas do končetin při ohnutí krku dopředu (Lhermittův příznak).

R56 (GPP) Nepodávejte anti-TNF terapii osobám se závaž-

ným srdečním selháním (New York Health Association [NYHA] třídy III a IV).

R57 (GPP) Vyšetřete osoby s dobře kompenzovaným (NYHA třídy I a II) srdečním selháním a před zahájením terapie antagonisty TNF konzultujte s kardiologem.

R58 (GPP) Ukončete léčbu antagonisty TNF v případě nového nebo zhoršení dřívějšího srdečního selhání a vyhledejte radu specialisty.

R59 (GPP) Postupujte opatrně a konzultujte s gastroenterologem před zahájením léčby brodalumabem, ixekizumabem nebo secukinumabem u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním.

R60 (GPP) U osob podstupujících plánovanou operaci zvažte potenciální přínos zabránění vzniku postoperativní infekce přerušením biologické terapie oproti riziku rozvoje závažného nebo nestabilního onemocnění. Doporučte přerušeni na 3–5 poločasů daného léku, nebo po dobu léčebného cyklu (cokoli je delší) mezi poslední dávkou terapie a plánovanou operací. Informujte chirurgický tým, že může existovat větší riziko postoperační infekce. S biologickou léčbou po operaci znovu začněte, pokud nejsou známky infekce a rána se hojí uspokojivě.

prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika LF UK a FN Plzeň
e-mail: cetkovska@fnplzen.cz

Všechny odborné příspěvky procházejí standardním recenzním řízením.

Tiráž

Nakladatelství a vydavatelství We Make Media, s. r. o. | Jednatelka: MUDr. Ivana Kaderková
Adresa: Italská 24, 120 00 Praha 2, Česká republika
Tel.: +420 777 612 477 | E-mail: info@wemakemedia.cz / www.wemakemedia.cz / IČO 27656624

Předseda redakční rady: doc. MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, Ph.D., MBA | Členové redakční rady: prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.; MUDr. Jiří Horažďovský, Ph.D.; MUDr. Alena Machovcová, Ph.D., MBA; MUDr. Miroslav Nečas, Ph.D.; doc. MUDr. Miloslav Salavec, CSc.; MUDr. Martin Tichý, Ph.D. | Odpovědná redaktorka: Lenka Kopačiková, l.kopacikova@wemakemedia.cz
Jazyková redaktorka: PhDr. Hana Kaiserová | Zlom a grafická úprava: We Make Media, s. r. o.

Jakékoliv kopírování či šíření celého obsahu nebo části tohoto časopisu, ať již v tištěné, či elektronické podobě, je bez výslovného souhlasu vydavatele přísně zakázáno. | Recenzovaný časopis | Vychází 2x ročně / 4. ročník / ISSN 2570-6446 | Registrováno pod evidenčním číslem MK ČR E 22558

Psoriasis
NEWS



Zkrácená informace o léčivém přípravku OTEZLA

Název přípravku: Otezla potahované tablety 10 mg, 20 mg nebo 30 mg. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje apremilastum 10 mg, 20 mg nebo 30 mg. **Léková forma:** Potahovaná tableta (tableta). **Terapeutické indikace*:** Psoriatická artritida: Přípravek Otezla, samotný nebo v kombinaci s onemocnění modifikujícími antirevmatickými léky (DMARDs), je indikován k léčbě aktivní psoriatické artritidy (PsA) u dospělých pacientů, kteří adekvátně neodpovídali nebo netolerovali předchozí léčbu DMARD. Psoriáza: Přípravek Otezla je indikován k léčbě středně těžké až těžké chronické ložiskové psoriázy (PSOR) u dospělých pacientů, kteří neodpovídali nebo mají kontraindikovanou nebo netolerují jinou systémovou terapii, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA (kombinace psoralenu a UVA záření). Behçetova choroba: Přípravek Otezla je indikován k léčbě dospělých pacientů s vředy v ústech spojenými s Behçetovou nemocí (BN), u nichž připadá v úvahu systémová léčba. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 30 mg dvakrát denně perorálně, ráno a večer, v intervalu přibližně 12 hod, bez omezení příjmu potravin. Je nutné dodržovat plán úvodní titrace uvedené níže v Tabulce 1. Po úvodní titraci není nutná žádná další titrace.

Tabulka 1. Plán titrace dávek

1. den		2. den		3. den		4. den		5. den		6. den a dále	
DOP.		DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.	DOP.	ODP.
10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

Pediatrická populace: Bezpečnost a účinnost u dětí do 17 let nebyly stanoveny. **Starší pacienti:** Není nutná úprava dávkování. **Pacienti s poruchou funkce ledvin:** U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu méně než 30 ml/min dle Cockcroft-Gaultova vzorce) je třeba dávku snížit na 30 mg jednou denně. **Pacienti s poruchou funkce jater:** Není nutná žádná úprava dávkování. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Těhotenství. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy, nemají tento přípravek užívat. V souvislosti s užíváním apremilastu byl hlášen závažný průjem, nevolnost a zvracení. Pokud se u pacientů rozvine závažný průjem, nevolnost nebo zvracení, může být nutné léčbu apremilastem ukončit. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin je třeba snížit dávku na 30 mg jednou denně. U pacientů s podváhou na začátku léčby je třeba pravidelně kontrolovat tělesnou hmotnost. U pacientů s depresí v anamnéze i bez ní byly po uvedení přípravku na trh pozorovány případy sebevražedných představ a chování, včetně sebevraždy. Rizika a přínosy počínající či pokračující léčby apremilastem je třeba pečlivě zhodnotit. Pokud se u pacientů objeví nové psychiatrické příznaky či dojde ke zhoršení stávajících, nebo jsou zjištěny sebevražedné představy či dojde k sebevražednému pokusu, je doporučeno léčbu apremilastem ukončit. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Nedoporučuje se současné užívání apremilastu se silnými induktory enzymu CYP3A4 (např. rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná). Apremilast lze podávat souběžně s ketokonazolem, metotrexátem i perorální antikoncepcí. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Před zahájením léčby je nezbytné vyloučit těhotenství. Ženy ve fertilním věku musí užívat účinnou metodu antikoncepce k zabránění otěhotnění po dobu léčby. Podávání apremilastu během kojení se nedoporučuje. **Nežádoucí účinky*:** Nejčastěji hlášenými NÚ u PsA a PSOR jsou gastrointestinální poruchy včetně průjmu a nauzey, u BN to jsou průjem, nauzea, bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, bolest břicha a zad, zvracení. GI NÚ se objevily obvykle během prvních 2 týdnů léčby a ustoupily obvykle během 4 týdnů. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. **Registrační čísla:** EU/1/14/981/001-003. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko. **Datum revize textu:** 8. dubna 2020 Před předepsáním přípravku se, prosím, seznamte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

SC-CZ-Otezla-00002

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.

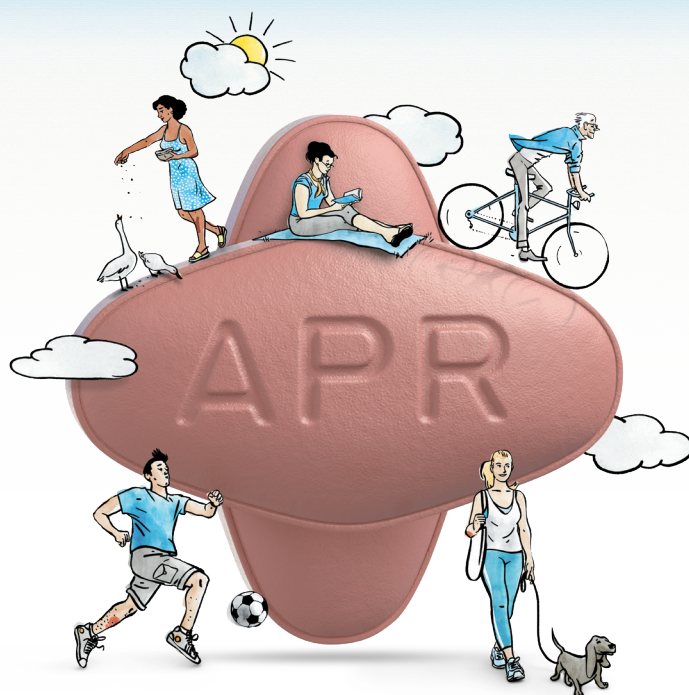
Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 1 Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz





S TABLETOU NA PSORIÁZU¹

ŽIJTE ZNOVU NAPLNO!



Perorální podání¹



Bez nutnosti laboratorního screeningu
a monitorace²

¹ Souhrn údajů o přípravku Otezla, poslední revize duben 2020

² Torres et al. Am J Clin Dermatol (2018) 19:23–32

Amgen s.r.o.

Klimentská 46, 110 02 Praha 1

tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

CZ-OTZ-0820-00001

AMGEN