

Konference „Progress and promise: Changing practice, changing lives“

(Amsterdam, 26.–28. 3. 2009)

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK v Hradci Králové

Úvod

Tento vzdělávací summit revmatologů a dermatologů je pořádán jednou ročně pro lékaře z celého světa podávajících biologickou léčbu revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy a ložiskové psoriázy. Do kongresového centra RAI v Amsterdamu se sjelo bezmála 1 000 lékařů. Účast na tomto sympoziu umožňuje aktualizaci rychle se rozvíjejících poznatků o této moderní léčbě, ale také získání praktických zkušeností z jiných pracovišť.

Odborné poznatky

Prof. Tak (Amsterdam) charakterizoval cíle zánětu. Blokáda TNF α je cílenou léčbou – mimo infliximabu, adalimumabu a etanerceptu je nyní k dispozici pegylovaný certulizumab a dále golimumab. Monoklonální protilátky se vyznačují rychlým nástupem účinku při blokadě TNF α , liší se také farmakokinetickým profilem: infliximab má kolísavou křivku, kdežto etanercept velmi stálou. Mezi nové cíle lze počítat B-lymfocyty, které produkují autoprotilátky (rheumatoidní faktor), a které lze blokovat rituximabem (anti CD20). Dalšími cíli jsou IL-21 a kaskáda JAK/STAT (Janus-associated kinases/signal transducers and activators of transcription).

Dr. Camardo (USA) z výzkumného týmu Wyeth zdůraznil výzkum mechanismů zánětu. IL-21 podporuje proliferaci T, B a NK buněk a má význam u Crohnovy nemoci, revmatoidní artritidy, psoriázy, atopické dermatitidy, Sjogrenovy choroby. IL-22 je exprimován na některých synoviálních fibroblastech a CD68+ makrofázích a je cytokinem ze skupiny Th₁₇. Nové jsou také antiTNF α nanoprotilátky lamího původu, ale humanizované. AntiCD20 SMIPs (small modular immunopharmaceuticals) potlačí produkci autoprotilátek B-lymfocyty.

Prof. Langley (Kanada) vysvětlil způsob účinku cílené biologické léčby. TNF α je klíčovým cytokinem zánětu u psoriázy, rheumatoidní artritidy a dalších autoimunitních onemocnění s účastí T-lymfocytů. Etanercept je plně humánní

TNF α receptor vázaný na lidský IgG fúzní protein a je schopen vázat volný TNF α bez interference s membránově vázanými molekulami. Řečník zaujal auditorium psychologickým pokusem se svými syny, kterým nalepil na kůži samolepky napodobující ložiska lupénky a poslal je do školy.

V dalším bloku přednášek již zcela věnovaných dermatologii vystoupila **prof. Ståhleová (Švédsko)** se souhrnem současných vědomostí o etiopatogenezi lupénky. Psoriáza postihuje pouze lidi. Eskymáci jí netrpí, v Evropě je prevalence 2–3 %, přitom ve Skandinávii až 7 %, v Asii nedosahuje 1 % a jihoameričtí Indiáni mají výskyt 0,1 %. První výsev bývá u poloviny postižených do 25 let věku, dětská psoriáza bývá častěji i v obličeji. Asi 10 % psoriatiků má těžkou formu onemocnění. U 26 % psoriáza vadí v denních aktivitách, 10 % má dokonce sebevražedné tendence. Psoriáza je poměrně heterogenním onemocněním s různými spouštěči i klinickými projevy. Např. streptokokové antigeny působí jako molekulární mimikry. Vývoj názorů na etiopatogenezi proběhl od klíčové úlohy keratinocytů po autoimunitní onemocnění provokované T-lymfocyty: svědčí pro to vznik psoriázy u příjemců kostní dřeně od psoriatických dárců. Tyto CD4+ T-lymfocyty v psoriatických ložiscích produkují IFN γ a mají většinou Th₁ profil, ale nedávno byly identifikovány Th₁₇, se sekrecí IL-17 a IL-22. Další zajímavou populací jsou plasmocytoidní dendritické buňky, zvyšující INF α a antimikrobiální peptidy, jako je LL-37. Lupénka je podmíněna geneticky s informací na 1., 3., 4., 6., 16., 11., 17. chromozómu, je známo více jak 300 alel. Nejdůležitějším místem je zřejmě HLA-C, pro psoriázu je charakteristický HLA-Cw6. Data se v tomto směru stále doplňují a upřeshňují.

Prof. Prinz (SRN) charakterizoval účinnost a bezpečnost biologické psoriázy. Údaje jsou čerpány zejména z registrů, ale také z postmarketingových studií. K rizikům patří těžké infekty (tbc, histoplasmóza, listerióza), lymfomy, lupus

Dermatol. praxi 2009; 3(3): 144–145

Obrázek 1. MUDr. Jorga Fialová, prim. MUDr. Naděžda Vojáčková, MUDr. Martina Kojanová, MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, prim. doc. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D.



Obrázek 2. Amsterdam



like syndrom, neurologické choroby, hepatotoxicita, hematologické změny. Podrobně se zmínil o PML (progresivní multifokální encefalopatie) způsobeném JC-polyoma virem, kterým je infikováno až 80 % populace. Tři prokázané případy PML byly také jednou z hlavních příčin zastavení registrace efalizumabu (Raptiva®). Ve všech případech to byly osoby léčené déle než 3 roky, což při 4 000 evidovaných osob léčených tímto preparátem déle než 3 roky činí relativní riziko 0,01 %, které je příliš vysoké u tohoto smrtelného onemocnění. Blokátoři TNF α byly zatím podány u více jak 1,5 milionu nemocných v období 12 let. Infliximab vykazuje vysokou účinnost, která však klesá s časem, podobně i adalimumab. Zatím chybějí rozsáhlejší zkušenosti s ustekimumabem, který se jeví jako stabilní. Etanercept má zatím nejdelší kanadskou studii 4,6 roku. Zajímavým zjištěním byl nárůst výskytu psoriatické artritidy

dy u sledovaného souboru. Ke kontraindikacím patří tbc a další těžší infekty, těžší kardiální nedostatečnost, malignita, očkování živou vakcínou. Přitom se předpokládá kontinuální léčba. Jedině léčbu etanerceptem lze přerušit bez rizika rebound fenoménu a neúčinnosti při znovunásazení. Sérový poločas po vysazení etanerceptu je velmi krátký (3,5 dne), což poskytuje výhodu při přerušení léčby kvůli infektu, očkování, chirurgickému zákroku, těhotenství, ale naopak vede k rychlému relapsu lupénky (v průměru do 3 měsíců).

Prof. Griffiths (UK) se zabýval léčbou těžké lupénky. Nemocní trpí obavami a depresemi, strachem. Byla číněna sledování těchto pacientů a pomocí MRI (magnetické rezonance mozku) sledovány rozdíly v prokrvení amygdaly a insuly, která u psoriatiků měla snížené prokrvení. Pacienti s obavami vykazují horší léčebné výsledky a také pomalejší nástup léčebného efektu – u nich je pak vhodná kognitivní behaviorální léčba. Ve studii CRYSTEL bylo prokázáno zlepšení těchto psychogenních parametrů při léčbě etanerceptem, podobně i zlepšení nálezu na nehtech. V poslední době je zvýšená pozornost věnovaná i komorbiditám těžké lupénky: SLE, ICHS, inzulinové rezistenci, tvorbě aterogenních plátů (spojené s hyperhomocystinemií). Bylo dokumentované i zkrácení délky života – u mužů o 2,81 let, u žen o 5,86 roku. Včasné zahájení systémové léčby (pomocí MTX, blokátorů TNFα) snižuje rizika kardiovaskulárních onemocnění.

Dr. Pariser (USA) popsal zkušenosti s psoriázou v dětském věku. Asi 40 % dospělých psoriatiků referovalo, že lupénka začala v dětství, v 10 % pod 10 let věku. V dětství bývá často postižena kůže, plenková oblast, ale také obličej a nehty. Pokud žádný z rodičů neměl lupénku, je asi 4 % pravděpodobnost, při jednom z rodičů 28 % a při obou rodičích postižených lupénkou až 65%. Spouštěcími momenty bývají infekty (streptokoky), traumata, ale také vysazení anti-malarik a steroidů. Léčebné možnosti se odvíjejí od léčebného arzenálu pro dospělé, potřeba je však respektovat specifika dětského věku. Emolienca promastí kůži, keratolytika je nutné používat opatrně a nezpůsobit např. salicylismus. Z lokálních steroidů je povolen 1 % hydrokortizon i na obličej, od 1 roku alclometazon, od 2 let mometazon. Z dalších extern se používá dehet, anthratin, deriváty vit. D₃, retinoidy s příslušným věkovým omezením. Fototerapie využívá 311 nm

(není věkově omezeno – podmínkou je pouze spolupráce dítěte), PUVA (spíše u adolescentů), popř. excimerový laser. Methotrexat se běžně nepoužívá, podobně ani cyklosporin A a acitretin (kde hrozí porucha růstu kostí). Z biologik je jediný etanercept povolen na dětskou ložiskovou lupénku, což bylo dokumentováno 48týdenní lékovou studií s etanerceptem u 208 dětí ve věku 2–17 let.

Prof. Gianetti (Itálie) zdůraznil úlohu registrů nemocných s biologickou léčbou. Farmakovigilance je přitom věda, která se zabývá detekcí a hodnocením účinnosti, nežádoucích účinků a dalších údajů spojených s podáváním léku. Výhodou registrů je právě dlouhodobé a soustavné sledování údajů o nemocných na rozdíl od postmarketingových studií a popisu případů.

Prof. van Vollenhoven (Švédsko) podal přehled revmatologických registrů v Evropě. Zmínil se i o českém registru ATTRA. Vedení registrů významně přispělo k odhalení nebezpečí tbc u TNFα blokátorů, které je nejsilnější v prvním roce léčby podobně jako další vážné infekty. Riziko malignit roste spíše s délkou léčby, u lymfomů stoupá se stupněm aktivity revmatoidní artritidy, u léčených antiTNFα riziko klesalo.

Prof. Baker (Austrálie) zmínil 9 registrů biologické léčby v evropských zemích, které jsou podkladem registru PSONET (www.psonet.eu). Od r. 2007 je v provozu i Australský psoriatický registr (www.psoriasis.asn.au), který má nyní pilotní studii se 113 případy.

Prof. Prens (Nizozemí) definoval biomarkery. Jsou to parametry, které lze sledovat a měřit a lze jimi charakterizovat aktivitu a závažnost onemocnění, což pomáhá při volbě léčby a sledování její úspěšnosti. Biomarkery musí být pro dané onemocnění charakteristické, popř. specifické. Jsou zpravidla biochemické (laboratorní) nebo dobře viditelné (klinické hodnocení, rtg, apod.). Pro psoriázu lze použít nespecifických biomarkerů (např. CRP, FW, protilátky proti CCP citrullinated cyclic peptid). K limitacím používání biomarkerů patří jejich relativně nízké množství, nejsou specifické, obtížně se stanovují a metody nejsou validované.

Prof. Aarden (Nizozemí) se zabýval imuno-genicitou léčebných monoklonálních protilátek. Zpravidla se vytvářejí ve značném množství jako tzv. HACA (human anti-chimeric antibodies) nebo HABA (human anti-human antibodies) v izotypech IgG1 a IgG4. Infliximab indukuje

jejich tvorbu v 52 %, adalimumab v 19 %, etanercept tvorbu nevyvolal. Sledování imunitní odpovědi na monoklonální protilátky je významné z hlediska úpravy léčebného schématu a omezit tak nástup ztráty účinnosti.

Prof. Fitzgerald (Irsko) vyjádřil klinické perspektivy léčby psoriatické artritidy. Trpí jí zhruba 20 % nemocných s psoriázou. K projevům patří asymetrické polyartikulární postižení, daktylitida, entezopatie, postižení nehtů, periostitida, sakroileitida, ale i další, jako je uveitida. Onemocnění zpravidla progreduje a u 47 % se do 2 let po vzniku objeví kloubní eroze. Dle tíže onemocnění se volí i léčebné postupy: u lehké formy symptomatická léčba, u střední formy DMART (zahrnující methotrexat a další léky) a u těžké se k předchozí léčbě přidávají i biologika. Mimo blokátory TNFα se zavádí Anakinra, Sifilizumab, Diftitox a další. Pro záchyt nemocných s psoriatickou artritidou vidí jako velmi žádoucí úzkou spolupráci dermatologů s revmatology.

V podobném duchu navázal i **prof. Sterry (SRN)** – z vyšetřených osob s kožní psoriázou trpělo 20,6 % psoriatickou artritidou. Je s podivem, že 80 % nemocných s psoriázou nebylo informováno o tom, že mohou mít také kloubní obtíže. Při léčbě psoriatické artritidy je třeba brát v úvahu i kožní obtíže, které blokátory TNFα a methotrexat také léčí.

Prof. Ortonne (Francie) informoval o zlepšení kvality života nemocných s psoriázou a psoriatickou artritidou léčených etanerceptem (studie PRESTA).

Závěr

Na sympoziu byly souhrnně zmíněny nejen nejnovější poznatky o etiopatogenezi a léčbě psoriázy, ale také perspektivy dalších oblastí vývoje nových léků na psoriázu a biomarkerů aktivity onemocnění. Zvláštní pozornost byla věnována národním a nadnárodním registrům léčených, které umožňují záchyt i velmi řídkce se vyskytujících nežádoucích účinků a přispívají tak k vysoké úrovni bezpečnosti biologické léčby.

doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
Klinika nemocí kožních
a pohlavních FN a LF UK
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
ettler@fnhk.cz

