

Volba biologické terapie z hlediska komorbidit psoriázy

MUDr. Jan Hugo

Dermatovenerologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Pacienti s psoriázou trpí celou řadou komorbidit, vznikajících na přímém i nepřímém podkladě. Tyto komorbidity jsou velice heterogenní, od metabolických, přes kardiovaskulární, až po jiná autoimunitní onemocnění. Některé komorbidity mohou být i lékově indukované. Volba systémové terapie, včetně biologické terapie, proto musí případná souběžná onemocnění zohlednit, zejména vzhledem k možným kontraindikacím nebo naopak možnému společnému terapeutickému využití.

Klíčová slova: psoriáza, komorbidity, biologická terapie, personalizovaná medicína.

Choice of biological therapy in terms of psoriasis comorbidities

Patients with psoriasis suffer from a variety of comorbidities, arising from both direct and indirect causes. These comorbidities are very heterogeneous, ranging from metabolic, to cardiovascular, to other autoimmune diseases. Some comorbidities may also be drug-induced. Therefore, the choice of systemic therapy, including biologic therapy, must take into account possible comorbidities, especially because of possible contraindications or, conversely, possible common therapeutic use.

Key words: psoriasis, comorbidities, biologic therapy, personalized medicine.

Úvod

Psoriáza (PsO) je řazena mezi zánětlivé imunitně podmíněné choroby (IMID – Immune Mediated Inflammatory Diseases) a obdobně jako další choroby z této skupiny je zatížena rizikem řady komorbidit, ať na přímém či nepřímém podkladu. Komorbidity mají významný dopad jak na kvalitu života, tak na délku života pacientů s PsO. Některá souběžná onemocnění navíc zásadním způsobem ovlivňují volbu systémové terapie, včetně biologické, buď vzhledem k možným kontraindikacím či naopak možnému společnému terapeutickému využití.

Biologika, neboli biotechnologicky vyráběné léky, používané v léčbě psoriázy lze řadit mezi selektivní (cílená) imunomodulancia. Jako cílená jsou označována z toho důvodu, že oproti neselektivním konvenčním imunosupresivům, „cíleně“ ovlivňují prozánětlivé

molekuly (cytokiny) zodpovědné za patogenetiku onemocnění. První biologikum pro léčbu psoriázy bylo v České republice použito v roce 2002, spektrum těchto léků se neustále rozšiřuje, aktuálně je dostupných 10 molekul ze 4 lékových skupin. Konkrétně se jedná o *inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF)*: infliximab, etanercept, adalimumab, certolizumab; *inhibitory interleukinů 12 a 23 (IL-12/23)*: ustekinumab; *inhibitory interleukinu 17 (IL-17)*: secukinumab, ixekizumab, brodalumab; *inhibitory interleukinu 23 (IL-23)*: guselkumab, risankizumab.

Psoriatická artritida

Psoriatická artritida (PsA) je nejdéle známou komorbiditou PsO, první zmínky o přítomnosti artritidy u některých pacientů s PsO lze nalézt již v textech z 19. století. Jedná se rovněž o velice častou komorbiditu, průměrně

se její přítomnost odhaduje u 25–30% pacientů s PsO (1), u těžkých forem PsO bývá ještě častější, v jedné švédské studii byla alespoň jedna z možných manifestací PsA detekována u 48% pacientů (2).

Donedávna byly k léčbě PsA schváleny inhibitory TNF, inhibitor IL-12/23 a inhibitory IL-17 (kromě brodalumabu). Názory na účinnost jednotlivých preparátů se liší, kvůli různě zvoleným cílovým hodnotám nejsou výsledky studií zcela porovnatelné. Nicméně nejnovější mezinárodní revmatologická guidelines organizací EULAR z roku 2019 (3), a ACR z roku 2018 (4) – která reflektují nejen výsledky klinických studií, ale i aktualizovaná data RWE (Real World Evidence), neboli údajů získaných z reálné klinické praxe – doporučují u biologicky naivních pacientů s těžkou formou PsA zahájit biologickou terapii některým z inhibitorů TNF či IL-17.

Nově byla indikace PsA přiznána i oběma dostupným inhibitorům IL-23, které úspěšně prošly klinickými studiemi. Data z reálné praxe jsou zatím omezeně dostupná a je současně nutné sledovat upřesnění jejich postavení v rámci revmatologických guidelines.

Metabolické choroby

U pacientů s PsO jsou významně častěji přítomná metabolická onemocnění, jako je diabetes, dyslipidémie či nealkoholická steatohepatitida (5). Všechna tato onemocnění zhoršují mortalitu pacientů i samotný průběh PsO. Na rozdíl od léků konvenční systémové terapie (methotrexát, acitretin, cyklosporin) – které mohou jednak zhoršovat preexistující onemocnění, či konce zapříčinit jejich vznik – biologická terapie zmíněná rizika nenese.

Naopak řada studií prokázala, že biologická terapie, pravděpodobně přes ovlivnění (snížení) systémového zánětu, dopady přítomných metabolických komorbidit může snižovat (6). Některé studie dokonce naznačují, že biologická terapie by mohla být i určitým protektivním faktorem pro rozvoj některých z těchto komorbidit (7).

Přes výše uvedené výhody biologické terapie u metabolických onemocnění, poněkud rozporupné jsou názory na použití inhibitorů TNF u obézních pacientů, a osob s metabolickým syndromem. Relativním problémem je skutečnost, že obézní pacienti při léčbě inhibitory TNF dosahují zřetelně horších výsledků než pacienti s normální váhou (8). Potenciální komplikací je rovněž možné zhoršení obezity. Přestože výsledky studií nejsou zcela konzistentní, řada studií naznačuje, že inhibitory TNF mohou vést k postupnému nárůstu váhy (9).

Pokud je to možné, nejlepším řešením u obézního pacienta je výběr přípravku z jiné lékové skupiny než inhibitorů TNF. V případě specifické potřeby použití inhibitoru TNF je vhodné zvážit infliximab, jehož dávkování, na rozdíl od jiných přípravků této lékové skupiny, lze alespoň upravit dle váhy pacienta.

Kardiovaskulární choroby

Další skupinou onemocnění, se signifikantně častějším výskytem u pacientů s PsO, jsou kardiovaskulární onemocnění. Přestože se u řady pacientů s PsO vyskytují další rizi-

kové faktory, na základě dlouhodobých observačních studií se PsO začala považovat za nezávislý rizikový faktor jak pro ischemickou chorobu srdeční tak závažné kardiovaskulární příhody (MACE – Major Adverse Cardiac Events = infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, náhlá srdeční smrt) (10, 11). Výsledky observačních kohortových studií rovněž potvrdily vyšší prevalenci hypertenze u pacientů s PsO než u nemocných bez ní (12), špatná kontrola hypertenze navíc koreluje s tíží PsO (13).

Obdobně jako u metabolických onemocnění, biologická terapie nejen že není spojována se zhoršením kardiovaskulárních chorob, ale naopak přibývá důkazů o tom, že biologická terapie vícečetnými mechanismy dokáže snižovat riziko vzniku kardiovaskulárních příhod (14, 15).

Jedinou kontroverzní záležitostí týkající se biologické terapie TNF a kardiovaskulárních chorob se zdá být pokročilý srdeční selhání. V jedné studii došlo u několika pacientů se známým pokročilým srdečním selháním, léčených vysokými dávkami infliximabu, ke zhoršení srdeční činnosti (16). Přestože nebyl jasně prokázán kauzální vztah – a v jiné studii s pacienty s pokročilým srdečním selháním, užívajícími etanercept, nebyly zaznamenány žádné komplikace (17) – bylo vydáno preventivní doporučení, kontraindikující použití celé skupiny inhibitorů TNF u pacientů s dokumentovaným srdečním selháním NYHA III-IV (18).

Idiopatické střevní záněty

U pacientů s PsO je popsána vyšší incidence Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy oproti běžné populaci. Obdobně, u pacientů s Crohnovou chorobou i ulcerózní kolitidou je vyšší riziko rozvoje PsO, i když v případě ulcerózní kolitidy se zdá být asociace slabší (19). Přesná souvislost mezi idiopatickými střevními záněty (IBD – Inflammatory Bowel Disease) a PsO není dosud zcela objasněna, předpokládá se podobná genetická predispozice a některé patologické mechanismy, které se podílejí na rozvoji a udržování těchto chorob (20).

Při klinických studiích s inhibitory IL-17 bylo zjištěno riziko exacerbace či vzniku IBD (21). Proto dle aktuálně platných guidelines by se

tyto léky neměly podávat pacientům s pozitivní osobní nebo rodinnou anamnézou. Naopak adalimumab, infliximab a ustekinumab mají schválenou indikaci nejen k léčbě psoriázy ale i IBD – v některých zemích je schválen také certolizumab pro Crohnovu chorobu – proto jsou tyto léky preferovanou volbou při souběhu těchto onemocnění.

Psychiatrická onemocnění

Anxieta a deprese jsou různými studiemi dokládány několikanásobně častěji oproti osobám bez PsO (22), v jedné italské studii byla některá z forem deprese zjištěna u více než 60 % pacientů s PsO (23). U pacientů s PsO a depresí navíc častěji dochází k sebepoškození a suicidalitě (24). Biologická terapie PsO obecně nejen že nezvyšuje riziko rozvoje deprese, ale naopak u mnoha pacientů dochází ke zmírnění příznaků deprese po jejím zahájení (25).

Stále diskutovaným tématem je bezpečnost použití brodalumabu u pacientů se známou depresí. Během III. fáze jedné klinické studie došlo k výskytu několika sebevražd, v důsledku čehož bylo klinické testování dokonce dočasně pozastaveno. Podrobná analýza klinických studií s brodalumabem ale vyloučila kauzální souvislost, naopak díky této analýze vyplynulo, že u pacientů léčených brodalumabem došlo oproti pacientům dostávajícím pouze placebo k signifikantnímu zlepšení ve skórovacích dotaznících zaměřených na depresivitu a anxiету (26). Ani žádné pozdější studie nezaznamenaly zhoršení tíže deprese při léčbě brodalumabem (27).

Hidradenitis suppurativa

PsO i hidradenitis suppurativa (HS) sdílejí řadu společných imuno-patologických drah a řada studií potvrdila vyšší prevalenci HS u pacientů s psoriázou v porovnání s běžnou populací (28). Některé studie navíc naznačují, že při souběhu obou onemocnění mají pacienti vyšší riziko dalších přidružených komorbidit, zejména kardiovaskulárních a psychiatrických.

Vzhledem ke známé zvýšené expresi TNF-alfa u HS proběhla řada klinických studií zkoumající účinnost inhibitorů TNF. Na základě výsledků těchto studií byl schválen

adalimumab pro použití u dospělých, posléze byla indikace rozšířena i pro pacienty od 12 let věku (29). V případě zahájení biologické terapie u pacientů s PsO a HS je proto vhodné volit právě tento lék.

Roztroušená skleróza

Zatím zcela přesný vztah PsO a roztroušené sklerózy (RS) není znám, populační studie ale zjistily častější přítomnost RS u pacientů trpících PsO, kdy prevalence i pozitivně koreluje s tíží PsO (30). Ačkoliv u obou onemocnění

byly zjištěny zvýšené koncentrace prozánětlivého cytokinu TNF-alfa, jedním ze vzácných nežádoucích účinků inhibitorů TNF je exacerbace či rozvoj RS (31).

V případech pozitivní osobní či rodinné anamnézy RS bychom tedy neměli zahajovat terapii PsO žádným z inhibitorů TNF. Ostatní lékové skupiny jsou i u těchto rizikových pacientů bezpečné. Existují dokonce kazuistiky naznačující možný pozitivní vliv inhibitorů IL-17 na RS, tuto teorii je ale nutné ověřit většími randomizovanými studiemi (32, 33).

Závěr

Tento článek shrnuje poznání k dubnu 2022. V budoucnu se jistě budou doporučení dále vyvíjet. Aktuálně probíhá množství klinických studií s „psoriatickými“ biologiky u jiných chorob, respektive komorbidit, kdy řada průběžných výsledků vypadá optimisticky, např. studie s inhibitory IL-23 u HS a IBD. Samozřejmě je ale nutné vyčkat na definitivní výsledky těchto studií, protože i v nedávné minulosti některé nadějně vypadající léky nakonec v poslední fázi klinického testování selhaly.

LITERATURA

- Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-7.
- Alenius GM, Stenberg B, Stenlund H, et al. Inflammatory joint manifestations are prevalent in psoriasis: prevalence study of joint and axial involvement in psoriatic patients, and evaluation of a psoriatic and arthritic questionnaire. *J Rheumatol*. 2002;29(12):2577-2582.
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):700-712.
- Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):5-32.
- Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat*. 2010;18(4):297-304.
- Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020;182(4):840-848.
- Gisondi P. Does systemic treatment of psoriasis reduce the risk of comorbidities? *Br J Dermatol*. 2020;182(4):823-824.
- Singh S, Facciorusso A, Singh AG, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0195123.
- Patsalos O, Dalton B, Leppanen J, et al. Impact of TNF- α Inhibitors on Body Weight and BMI: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;11:481.
- Patel RV, Shelling ML, Prodanovich S, et al. Psoriasis and vascular disease-risk factors and outcomes: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med*. 2011;26(9):1036-1049.
- Shi LQ, Lian N, Sun JT, et al. Association between the systemic treatment of psoriasis and cardiovascular risk. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(5):518-520.
- Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, et al. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch Dermatol* 2009;145:379-382.
- Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol* 2015;151:161-169.
- Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480-489.
- Hong JR, Jeong H, Kim H, et al. The potential impact of systemic anti-inflammatory therapies in psoriasis on major adverse cardiovascular events: a Korean nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2021; 11, 8588.
- Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G. TNF α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2011;16:49-69.
- Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2001;103:1044-1047.
- Desai SB, Furst DE. Problems encountered during anti-tumor necrosis factor therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:757-790.
- Cohen AD, Dreier J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:561-565.
- Ellinghaus D, Ellinghaus E, Nair RP, et al. Combined analysis of genome-wide association studies for Crohn disease and psoriasis identifies seven shared susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2012;90:636-647.
- Fauny M, Moulin D, D'Amico F, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1132-1138.
- Wu JJ, Feldman SR, Koo J, et al. Epidemiology of mental health comorbidity in psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(5):487-495.
- Esposito M, Saraceno R, Giunta A, et al. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology*. 2006;212(2):123-127.
- Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, et al. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891-895.
- Fleming P, Roubille C, Richer V, et al. Effect of biologics on depressive symptoms in patients with psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(6):1063-1070.

**Další literatura u autora
a na www.dermatologiepropraxi.cz**