proLékaře.cz | 27.7.2025

Analýza biologické léčby psoriázy ve FN Hradec Králové v letech 2006–2011

Ettler J.[1, 2], Ettler K.[1]

[1]Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové
přednosta doc. MUDr. Karel Ettler, CSc.
[2]Dermatovenerologická klinika 2. LF UK a FN Královské Vinohrady, Praha
přednosta prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA

SOUHRN

Biologická léčba psoriázy je zatím nejmodernější, nejnákladnější a vysoce účinný způsob léčby tohoto chronického onemocnění. V současné době jsou pro léčbu středně těžké až těžké lupénky v České republice registrovány 4 biologické přípravky: etanercept, adalimumab, infliximab, ustekinumab. Retrospektivní analýza účinnosti jednotlivých biologik z let 2006–2011 ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové neukázala statisticky signifikantní rozdíly mezi jednotlivými preparáty v účinnosti po prvních 3 měsících léčby. Nejčastějším důvodem k ukončení léčby byla ztráta terapeutického efektu (v 57,3 %), bez komplikací a nežádoucích účinků probíhala biologická léčba u 54,8 % léčených.
Klíčová slova: biologická léčba psoriázy – účinnost – nežádoucí účinky

SUMMARY
Analysis of Biological Therapy of Psoriasis in Faculty Hospital Hradec Králové in 2006–2011

Biological therapy of psoriasis is modern, expensive and highly effective therapeutical modality for this chronic disease. Currently, there are 4 biologics registered for the treatment of severe psoriasis in the Czech Republic: etanercept, adalimumab, infliximab and ustekinumab. Retrospective analysis performed in the Faculty Hospital Hradec Králové in the period 2006–2011 did not show statistically significant difference of efficacy among biologics used after the first three months of therapy. The main reason for therapy discontinuation was loss of efficacy (57,3 %). No complications and side effects were recorded in 54,8 % of patients.
Key words: biological therapy of psoriasis – efficacy – side effects

Čes-slov Derm, 89, 2014, No. 3, p. 128–132

ÚVOD

Psoriáza je chronické celoživotní onemocnění, t. č. nevyléčitelné, které lze pomocí racionální léčby mnohdy uvést a držet v remisi. Jedná se o zánětlivé onemocnění kůže, které se negativně projevuje v celém organismu – nejen podstatným zhoršením kvality života (srovnatelné s depresemi, městnavým kardiálním selháváním, či onkologickými onemocněními) – ale nárůstem výskytu a projevů doprovodných onemocnění (tzv. komorbidit). K nim patří kardiální a mozkové příhody, diabetes mellitus, metabolický syndrom [5], zánětlivá onemocnění střev (např. morbus Crohn) a další. U psoriatické artritidy, která se většinou přidružuje po určité době průběhu kožní lupénky, navíc dochází k progresivnímu poškození až destrukci kloubů.

V dermatovenerologii je pro biologickou léčbu indikovaná [1] středně těžká až těžká chronická ložisková lupénka a dále také artropatická psoriáza (zde se indikačně prolíná s revmatologií) [13, 17].

Systémová léčba (tedy i biologická) zpravidla vyžaduje celoživotní podávání [10]. Po ukončení se psoriáza vrací v nezmenšené intenzitě (za dobu závislou na poločasu vylučování použitého biologika) [15]. Kritériem účinnosti po nasazení je zlepšení o 50 % v tzv. PASI skóre do 3 měsíců léčby [3].

CHARAKTERISTIKA SOUBORU A METODY

Do hodnocení byli zařazeni pacienti Kliniky nemocí kožních a pohlavních FN HK léčení biologickou léčbou pro chronickou ložiskovou i artropatickou psoriázou v období 2006–2011. Jedná se o 115 nemocných [ve věku 23–72 let (medián 46 let, z toho 35 žen)], u kterých bylo PASI na počátku léčby 10–55 (medián 19,1).

K léčbě bylo použito 5 biologických preparátů. Uvádíme i počet pacientů, kteří podstoupili léčbu jednotlivými biologiky (tab. 1).

proLékaře.cz | 27.7.2025

Tabulka 1. Použité biologikum a počet léčených

Biologikum	Počet nemocných
Etanercept (Enbrel®)	103
Adalimumab (Humira®)	65
Infliximab (Remicade®)	17
Ustekinumab (Stelara®)	15
Efalizumab (Raptiva®) (registrace zastavena 02/2009)	26

Aby nemocní splnili zařazovací kritéria k léčbě [3], museli být léčeni systémovou léčbou. Jak je dále zmíněno, nejčastěji byla použita fototerapie (tab. 2).

Tabulka 2. Přehled předchozí systémové léčby

Metoda	Zastoupení [%]
Fototerapie	92,2
Metotrexát	70,4
Acitretin	51,3
Cyklosporin A	8,7

Všichni nemocní se podrobili vstupnímu vyšetření před zahájením léčby. To zahrnovalo klinické dermatologické vyšetření, screening tuberkulózy (plicní vyšetření, Mantoux II test, Quantiferon, RTG plic), hepatitidy B (HBsAg), hepatitidy C (anti-HCV Ab), HIV (anti-gp120 IgGAb), laboratorní vyšetření krve a moči (krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, FW, CRP, glykémie, mineralogram, ALT, AST, GGT, ALP, bilirubin, kreatinin, urea, moč chemicky a mikroskopicky).

Hodnocení účinnosti léčby bylo prováděno klinickým vyšetřením a stanovením tzv. PASI skóre před léčbou a po třech měsících léčby (PASI = Psoriasis Area and Severity Index; hodnotí rozsah, erytém, šupení a infiltraci ložisek). Přitom PASI 50, PASI 75, PASI 90 znamená procento pacientů, kteří dosáhnou zlepšení PASI o 50 %, 75 %, 90 % po 3 měsících léčby. Mimo účinnosti biologické léčby byly hodnoceny i důvody vedoucí k ukončení biologické léčby a komplikace či nežádoucí účinky této léčby.

Statistické zpracování bylo provedeno v Ústavu lékařské biofyziky Lékařské fakulty UK v Hradci Králové (Fischerův přesný test).

VÝSLEDKY

Účinnost

V účinnosti léčby jednotlivými preparáty při hodnocení za 3 měsíce po zahájení nedošlo ke statisticky významnému rozdílu na hladině významnosti $p < 0,05$ (Fischerův přesný test) – zřejmě díky nižšímu počtu analyzovaných pacientů. Přesto jsou určité rozdíly v nástupu účinku v prvních třech měsících patrné a nejrychleji se v tomto smyslu projevoval infliximab, který je podáván v infuzích (graf 1).

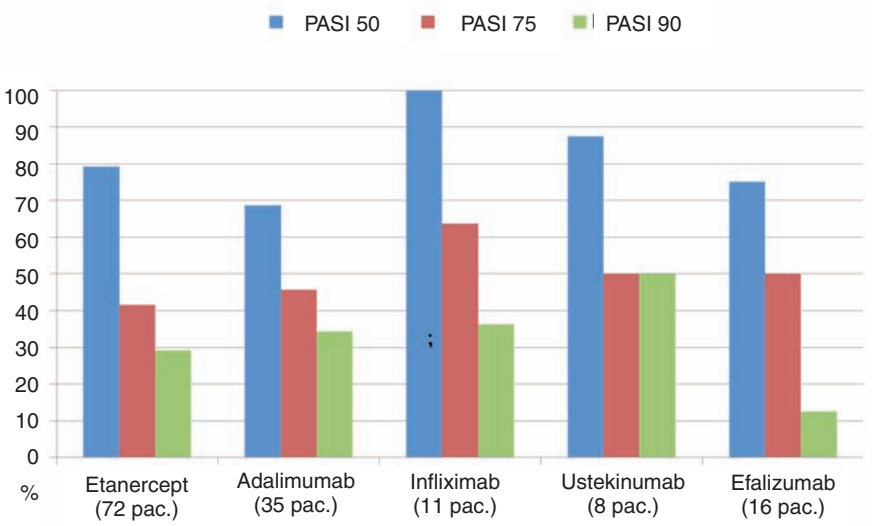
Účinnost léčby byla hodnocena pomocí PASI skóre hodnoceného po 3 měsících léčby v porovnání s počátečním stavem u 115 nemocných. Do hodnocení jsou zařazeni pacienti při prvním zahájení biologické léčby a poté vždy při nasazení každého dalšího preparátu v případě ztráty účinnosti předcházejícího biologika. Někteří pacienti jsou tedy do hodnocení účinnosti zařazeni opakovaně, a proto je u 115 nemocných uvedeno 142 hodnocení.

Důvody k ukončení léčby

Hlavním důvodem k ukončení léčby byla ve více než 57 % ztráta účinnosti biologika (graf 2). Na dalším místě (téměř 17 %) figurovaly organizační důvody (ukončení registrace efalizumabu, přerušení dalších návštěv ze strany nemocného, nebo i některé léčebné zásahy z jiných oborů – např. operace). Ve více než 12 % musela být léčba ukončena pro celkové zdravotní potíže (nežádoucí účinky): vzestup jaterních enzymů, dušnost, bolesti kloubů, zvracení, únava, leukocytóza. V 6 % se objevily natolik silné reakce v místě vpichu, jako je zarudnutí, otok, svědění, infiltrace, že léčba příslušným přípravkem byla raději ukončena. U 3,8 % nemocných došlo k výrazné progresi ložisek lupénky během prvních tří měsíců, takže léčba byla ukončena předčasně (před 3. měsícem aplikace). K nejzávažnějším nežádoucím účinkům bedlivě sledovaných ve světových registrech biologické léčby patří těžké infekty a malignity [4]. Ve 2,3 % (3 nemocní) se objevily pneumonie, cytomegalovirový infekt a pásový opar. U 2 nemocných (1,5 %) během léčby vznikl karcinom děložního čípku a seminom.

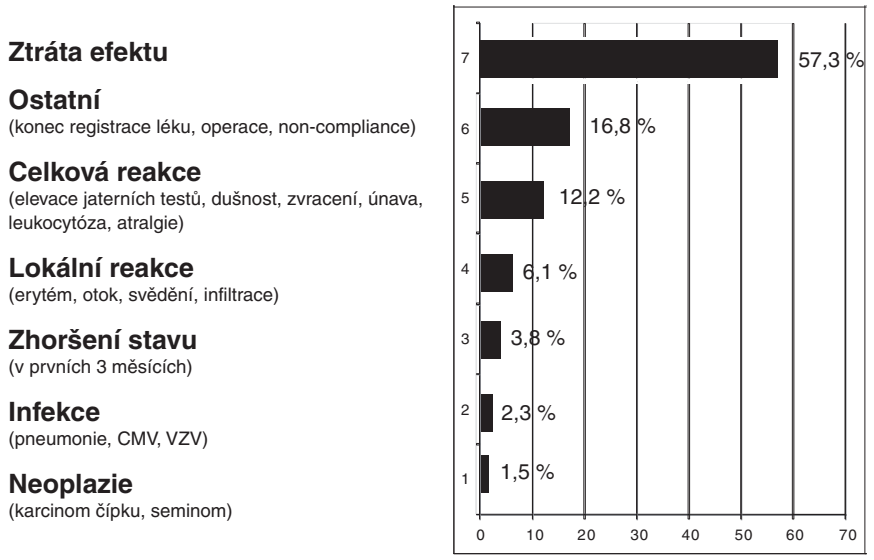
Komplikace a nežádoucí účinky souhrnně

U téměř 55 % nemocných probíhala biologická léčba psoriázy bez jakýchkoli komplikací a nežádoucích účinků

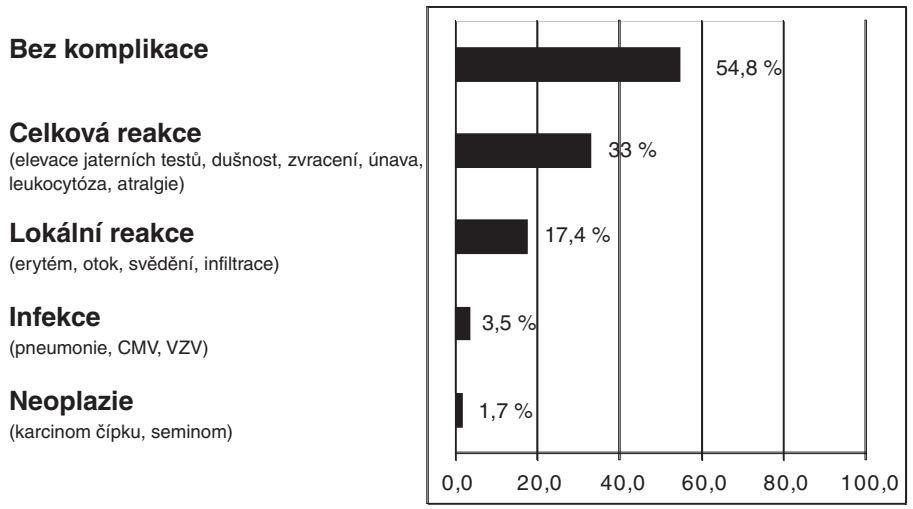


Graf 1. Účinnost biologické léčby

proLékaře.cz | 27.7.2025



Graf 2. Ukončení biologické léčby



Graf 3. Komplikace biologické léčby

(graf 3). Ve 33 % se objevily celkové nežádoucí příznaky, u 17,4 % pacientů lokální reakce (které byly většinou nevýznamné, a nevedly tak k zastavení biologické léčby lupénky). Infekce se objevily u 3,5%, novotvary u 1,7% léčených.

DISKUSE

Zhodnocení efektivity léčby za 3 měsíce podávání biologika patří k základním podmínkám pokračování léčby – muselo být provedeno u každého nemocného.

Metaanalýza prací publikovaných v databázi PubMed hodnotící účinnost biologické léčby psoriázy z roku 2012, kterou provedl Kim I. H. et al. [8], prokázala v účinnosti jednotlivých biologik zřetelný rozdíl. Zatímco adalimumab, infliximab a ustekinumab dosáhly PASI 75 po tříměsíční léčbě u více než 70 % pacientů, etanercept takového zlepšení dosáhl pouze u 48 % pacientů. Naše výsledky statisticky významnou rozdílnost v účinnosti jednotlivých přípravků nedoložily. Také procento pacientů, kteří dosáhli PASI 75 na pracovišti v Hradci Králové je ve srovnání s metaanalýzou Kim I. H. et al. nižší. Naše výsledky mohou být značně zkresleny také nízkým počtem nemocných v některé skupině (ustekinumab, infliximab).

Příčiny ukončení léčby biologikem se na jednotlivých pracovištích různí [2, 6]. Do statistik významně zasáhlo i ukončení registrace efalizumabu v roce 2009 z důvodu zvýšené incidence progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů léčených tímto přípravkem. V našem souboru převážila ztráta léčebného účinku, která je obvyklá i v jiných souborech [2, 9, 18, 19]. Většinou se řeší přesazením na jiné biologikum. Zvyšování dávky či kombinovaná léčba díky nákladovosti zpravidla není možná. Vyšetřování neutralizujících protilátek [4] jsme pro jeho nákladnost a nízkou výpovědní hodnotu v té době neprováděli.

Nezávažné komplikace léčby (nejčastěji lokální reakce, flu-like příznaky apod.) jsou většinou přechodné a nevedou k ukončení léčby [12]. K těm závažným patří těžší infekty (u nás 4 případy – herpes simplex a zoster, cytomegalovirový infekt a pneumonie bez specifikace) a výskyt malignit (u nás 2 případy: karcinom čípku, seminom), které v našem souboru 115 nemocných nepřesáhly průměrnou incidenci [7]. Lymfomy, demyelinizační onemocnění, závažné kardiovaskulární příhody ani tuberkulózu [14, 16] (všichni nemocní jsou pravidelně dispenzarizováni) jsme u našich nemocných nezaznamenali.

Předloženou práci je nutné považovat pouze za pilotní studii, která byla mimo jiné požadována i ze strany zdravotních pojišťoven, které potřebují zhodnocení úspěšnosti nákladné biologické léčby[11]. Tím, že jsou hodnocena data z jednoho Centra, se pohybujeme v oblasti nízkých počtů léčených. K tomu přispívá i fakt, že jednotlivé preparáty byly nasazovány postupně v závislosti na jejich registraci. Proto pro nízké počty v některých skupinách, ale i pro kratší dobu podávání jsme nakonec upustili od hodnocení „přežívání“ na léčbě a výskyt nežádoucích účinků včetně ukončení léčby jsme nerozdělili podle preparátů.

proLékaře.cz | 27.7.2025

ZÁVĚR

Analýza šestileté zkušenosti s biologickou léčbou chronické ložiskové psoriázy na Klinice nemocí kožních a pohlavních Fakultní nemocnice Hradec Králové jednoznačně potvrdila velký přínos biologik ve zvládání těžkých případů psoriázy rezistentních na jinou formu léčby.

LITERATURA

1. ARENBERGER, P. Místo a možnosti biologické léčby v dermatologii. *Acta Medicinae,* 2013, 1, p. 9–12.
2. BRUNASSO, A. M., PUNTONI, M., SALVINI, C., DELFINO, C. et al. Tolerability and safety of biological therapies for psoriasis in daily clinical practice: a study of 103 Italian patients. *Acta Derm Venereol,* 2011, 91, 1, p. 44–49.
3. CETKOVSKÁ, P., KOJANOVÁ, M. Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. *Čes.-slov. Derm.,* 2012, 87, 1, s. I–XXII.
4. COZZANI, E., BURLANDO, M., PARODI, A. Detection of antibodies to anti-TNF agents in psoriatic patients: a preliminary study. *G. Ital. Dermatol. Venereol.,* 2013, 148, 2, p. 171–174.
5. GELFAND, J. M., YEUNG, H. Metabolic syndrome in patients with psoriatic disease. *J. Rheumatol. Suppl.,* 2012, 89, p. 24–28.
6. GNIADECKI, R., KRAGBALLE, K., DAM, TN., SKOV, L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br. J. Dermatol.*, 2011, 164, 5, p. 1091–1096.
7. KAMINSKA, E., PATEL, I. et al. Comparing the lifetime risks of TNF-alpha inhibitor use to common benchmarks of risk. *J. Dermatol. Treatment,* 2013, 24, p. 101–106.
8. KIM, I. H., WEST, C. E., KWATRA, S. G., FELDMAN, S. R. et al. Comparative efficacy of biologics in psoriasis: a review. *Am. J. Clin. Dermatol.,* 2012, 13, p. 365–374.
9. LAWS, P. M., DOWNS, A. M., PARSLEW, R., DEVER, B. et al. Practical experience of ustekinumab in the treatment of psoriasis: experience from a multicentre, retrospective case cohort study across the U.K. and Ireland. *Br. J. Dermatol.,* 2012, 166, 1, p. 189–195.
10. LEMAN, J., BURDEN, A. D. Sequential use of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2012, 167, Suppl 3, p. 12–20.
11. LIU, Y., WU, E. Q., BENSIMON, A. G., FAN, C. P., BAO, Y. et al. Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis. *Adv. Ther.,* 2012, 29, 7, p. 620–623.
12. PAPP, K. A., DEKOVEN, J., PARSONS, L., PIRZADA, S. et al. Biologic therapy in psoriasis: perspectives on associated risks and patient management. *J. Cutan Med. Surg.*, 2012, 16, 3, p. 153–168.
13. PUIG, L. Treatment of severe psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.,* 2012, 26, Suppl 5, p. 17–18.
14. RUSTIN, M. H. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *Br. J. Dermatol.*, 2012, 167, Suppl 3, p. 3–11.
15. SANTORO, F. A., ROTHE, M. J., STROBER, B. E. Ethical considerations when prescribing biologics in dermatology. *Clin. Dermatol.,* 2012, 30, 5, p. 492–495.
16. SIVAMANI, R. K., GOODARZI, H., GARCIA, M. S., RAYCHAUDHURI, S. P. et al. Biologic therapies in the treatment of psoriasis: a comprehensive evidence-based basic science and clinical review and a practical guide to tuberculosis monitoring. *Clin. Rev. Allergy Immunol.,* 2013, 44, 2, p. 121–140.
17. STERRY, W., VAN DE KERKHOF, P. Is 'class effect' relevant when assessing the benefit/risk profile of a biologic agent? *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2012, 26, Suppl 5, p. 9–16.
18. VAN LÜMIG, P. P., VAN DE KERKHOF, P. C., BOEZEMAN, J. B. et al. Adalimumab therapy for psoriasis in real-world practice: efficacy, safety and results in biologic-naēve vs. non-naēve patients. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2013, 27, 5, p. 593–600.
19. ZHU, X., ZHENG, M., SONG, M., SHEN, Y. K. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J. Drugs Dermatol.,* 2013, 12, 2, p. 166–174.

Poděkování: Kolegyním MUDr. Marii Šimkové, MUDr. Jaroslavě Vaněčkové, MUDr. Jiřině Bartoňové, MUDr. Evě Jandové, MUDr. Marcele Vaicové za pečlivé vyšetření nemocných, RNDr. Evě Čermákové za statistické vyhodnocení a paní Olze Sitařové za úpravu rukopisu.

Do redakce došlo dne 18. 12. 2013.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Jiří Ettler
Dermatovenerologická klinika
3. LF UK a FNKV
Šrobárova 10
100 34 Praha 10
e-mail: jirett@seznam.cz