

Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu psoriatické artritidy

Karel Pavelka, Heřman Mann a výbor České revmatologické společnosti

Revmatologický ústav Praha

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Karel Pavelka, Ph.D.

Revmatologický ústav
Na Slupi 4
128 00 Praha 2

e-mail: pavelka@revma.cz

Autoři prohlašují, že nejsou v konfliktu zájmů.

Do redakce doručeno: 23. 7 2023

Vypracováno za podpory MZ ČR 00023728.

Čes. Revmatol. 2023; 31(2): 62–71

SOUHRN

Psoriatická artritida (PsA) je heterogenní, zánětlivé progresivní onemocnění postihující především skelet a kůži, ale s řadou dalších orgánových manifestací. Česká revmatologická společnost vydává doporučení pro léčbu PsA, která principiálně vycházejí z doporučení EULAR z roku 2020. Jsou uvedeny tzv. nadřazené principy a dále je terapie rozdělena do čtyř fází (I. až IV.) na principu vzestupné intenzity (step up). Základem léčby je aplikace chorobu modifikujících léků (DMARDs), které se dělí na syntetické a biologické. V poslední době se spektrum těchto léků značně rozšířilo a v současné době jsou pro léčbu PsA k dispozici inhibitory TNF- α , inhibitory IL-17, inhibitory IL-12/23, inhibitory IL-23, inhibitor PDE 4 a inhibitory JAK. Účinnost jednotlivých DMARDs na různé domény PsA může být rozdílná, a proto je vždy vhodné tento lék zvolit individuálně, podle převažující manifestace. Jsou také diskutovány jednotlivé algoritmy léčby týkající se sekvence podávání DMARDs, dále strategie při selhávání DMARDs a také strategie při navození trvalé remise. Dokument je nutné chápat jako pomocný materiál pro ošetřujícího revmatologa a nikoliv jako povinný postup.

KLÍČOVÁ SLOVA

psoriatická artritida – biologické a cílené léky – doporučení ČRS

SUMMARY

Pavelka K, Mann H, and the Committee of the Czech Society of Rheumatology. Recommendations of the Czech Society of Rheumatology for the treatment of psoriatic arthritis

Psoriatic arthritis (PsA) is a heterogeneous, inflammatory progressive disease affecting mainly the skeleton and skin, but with several other organ manifestations. The Czech Society of Rheumatology issues recommendations for the treatment of PsA, which in principle are based on the EULAR recommendations from 2020. The so-called overarching principles are presented, and the therapy is further divided into four phases (I. to IV.) based on the step-up principle. The treatment of PsA is based on the application of disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), which are divided into synthetic and biological. Recently, the spectrum of these drugs has expanded considerably, and inhibitors of TNF, IL-17, IL-12/23, IL-23, PDE4, and JAK are now available for the treatment of PsA. The effectiveness of individual DMARDs on different domains of PsA can be different, and therefore it is always advisable to choose this drug individually, according to the

predominant manifestation. Individual treatment algorithms regarding the sequence of DMARDs administration are also discussed, as well as strategies when DMARDs fail, as well as strategies for inducing permanent remission. The document must be understood as auxiliary material for the attending rheumatologist and not as a mandatory procedure.

KEY WORDS

psoriatic arthritis – biological and targeted drugs – recommendations of the Czech Society of Rheumatology

ÚVOD

Psoriatická artritida (PsA) je zánětlivé, chronické a často progresivní onemocnění, které se vyskytuje až u 30 % pacientů s psoriázou. Jde o velmi heterogenní onemocnění, které má skeletální příznaky, kožní příznaky a další orgánové manifestace (1). Mezi skeletální manifestace řadíme periferní artritidu, entezitidu, daktylitidu a axiální projevy. Mezi kožní projevy patří různé formy psoriázy a postižení nehtů. Mezi další orgánové manifestace PsA řadíme uveitidy a idiopatické střevní záněty (ulcerózní kolitidu a Crohnovu nemoc). Časté jsou i tzv. komorbidity, kam řadíme zvýšené kardiovaskulární riziko, obezitu, metabolický syndrom, deprese a osteoporózu (2). PsA může vést při přetrvávající aktivitě ke vzniku deformit,

zhoršení funkce, invaliditě, zhoršení kvality života a zkrácení délky života.

DIAGNÓZA PSORIATICKÉ ARTRITIDY

Diagnóza PsA je klinická a je založena na pacientově anamnéze a klinickém vyšetření a je podpořena příslušným laboratorním a zobrazovacím vyšetřením. Byla validizována kritéria CASPAR (3), která jsou primárně určena ke standardizaci PsA kohort v klinických studiích a kohortových vědeckých studiích. Mohou být také pomůckou při identifikaci pacientů s podezřením na PsA, ale nejsou vyžadována pro diagnózu. Kritéria CASPAR jsou splněna, pokud je skóre 3 a více (obr. 1). Kritéria CASPAR zahrnují různé struktury, které mohou být při PsA postiženy, a řadu projevů typických

Klasifikační kritéria CASPAR		
• zánětlivé muskuloskeletální onemocnění (postihující klouby, páteř, nebo enteze) + • tři nebo více bodů z následujících pěti ukazatelů:		
1. prokázaná psoriáza (a, b, nebo c)	a) aktuálně přítomná – 2 body	psoriáza na kůži nebo v kštici, dle dermatologa, nebo revmatologa
	b v osobní anamnéze – 1 bod	od pacienta, praktika, dermatologa nebo revmatologa
	c) v rodinné anamnéze – 1 bod	v prvo- nebo druhostupňovém příbuzenstvu dle pacienta
2. postižení nehtů psoriázou – 1 bod		typická dystrofie nehtů: onycholýza, pitting a hyperkeratóza při fyzikálním vyšetření
3. nepřítomnost revmatoidních faktorů – 1 bod		jakoukoliv metodou vyjma LFT, preferenčně ELISA nebo nefelometricky
4. daktylitida (a/b) – 1 bod	a. aktuálně přítomná	otok celého prstu
	b. v anamnéze (osobní)	dokumentovaná revmatologem
5. rentgenový průkaz juxtaartikulární kostní novotvorby – 1 bod		neostře ohraničené osifikace kloubních okrajů (nikoliv osteofyty!) na standardním snímku rukou, nebo nohou
specifita 98,7 %, senzitivita 91,4 %		



Obr. 1 Klasifikační kritéria CASPAR pro psoriatickou artritidu (dle Taylor W, et al. Arthritis Rheum 2006; 54(8): 2665–2673)

DOPORUČENÝ POSTUP

pro PsA, jako jsou psoriáza, onemocnění nehtů, daktylitida a entezitida a negativita revmatoidních faktorů. Neobsahuje však některé další příznaky, jako např. ranní ztuhlost, ultrazvukové nálezy tendinitidy či synovitidy a rentgenovou kloubní destrukci, které mohou být indikátory diagnózy PsA.

HODNOCENÍ AKTIVITY, ODPOVĚDI NA LÉČBU A STRUKTURÁLNÍ PROGRESE U PsA

PsA je onemocnění s výrazně heterogenními manifestacemi, a proto i hodnocení aktivity je složité a není k dispozici obecně přijatý univerzální ukazatel aktivity PsA.

Periferní artritida je hodnocena pomocí klinického vyšetření počtu citlivých a oteklých kloubů, přičemž se používají indexy hodnotící 68/66 kloubů nebo 28/28 kloubů (Disease Activity Score – DAS 28). DAS 28 obsahuje kromě kloubního indexu i jeden laboratorní ukazatel aktivity (C-reaktivní protein – CRP či sedimentaci erytrocytů – FW). Skóre je primárně určeno pro hodnocení aktivity revmatoidní artritidy a aktivitu u PsA podhodnocuje, protože nehodnotí distální interfalangeální klouby a malé klouby na nohou. Odpověď na léčbu dle ACR 20,50,70 se často používá v klinických studiích, ale méně často v klinické praxi (4).

Index	VAS aktivita podle pacienta	VAS bolest	VAS aktivita podle lékaře	Klouby	Kůže	Entezitidy	Daktylitidy	Páteř	Kvalita života	Funkční omezení	CRP
CPDAI	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
PASDAS	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✓
GRACE	✓	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✗
DAPSA	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✓
MDA	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✗

Obr. 2 Kompozitní indexy pro hodnocení aktivity PsA (dle Coates L, et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 640–643)

CPDAI – composite psoriatic disease activity index, CRP – C-reaktivní protein, DAPSA – disease activity in psoriatic arthritis, GRACE – GRAPPA Composite Exercise, GRAPPA – Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, MDA – minimal disease activity, PASDAS – Psoriatic Arthritis Disease Activity Score, VAS – visual analog scale

Tab. 1 Nástroje vhodné pro použití v běžné praxi (dle Day J, et al. Lancet Rheum 2022; 4: e220–e228)

Nástroj	Parametry	Výpočet	Výhody	Omezení
DAS28	oteklé a citlivé klouby (28) CRP/FW celkové hodnocení pacientem	$DAS28-CRP = (0,56 \cdot V(TJC) + 0,28 \cdot V(SJC) + 0,36 \cdot \ln(CRP, \text{mg/l} + 1) + 0,014 \cdot PtG + 0,96)$ škála: 0–10	zavedený pro RA praktický	hodnocení pouze 28 kloubů podhodnocuje aktivitu hodnotí pouze klouby
cdAPSA	oteklé a citlivé klouby (66/688) celkové hodnocení pacientem VAS bolest	TJC + SJC + PtG + VAS bolest škála 0–154	specifický pro PsA praktický snadný výpočet	jednorozměrný nástroj ostatní domény třeba hodnotit zvlášť
RAPID3	MDHAQ celkové hodnocení pacientem bolest	každý parametr: 0–10 škála: 0–30	zavedený praktický lze na dálku zahrnuje bolest prokázaná validita u PsA	není hodnocení lékařem kůže a klouby nejsou hodnocené zvlášť
3VAS	celkové hodnocení lékařem celkové hodnocení pacientem kůže podle pacienty	součet: 30 škála: 0–10	praktický hodnocení pacientem i lékařem snadný výpočet	není zvlášť hodnocení kůže a kloubů lékařem není hodnocení artritidy pacientem

Pro hodnocení **axiálních příznaků** PsA lze použít ukazatele původně vyvinuté pro ankylozující spondylitidu, tzn. BASDAI, BASFI, BASMI a ASDAS. Studie validace BASDAI s klinickou aktivitou u PsA jsou však vzácné a navíc přinášejí kontroverzní výsledky (5), ale speciální ukazatel pro hodnocení axiální PsA vyvinut nebyl.

Entezitida při PsA se liší od fibromyalgie v tom, že u PsA jsou bolestivé body lokalizovány ve známých entezitických místech, což je také reflektováno ve třech validizovaných publikovaných entezitických indexech pro hodnocení entezitidy u spondyloartritid, a to konkrétně Leeds Enthesitis Index (LEI), Maastricht AS Enthesitis Score (MASES) a kanadský SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada). Srovnávací studie nepotvrdily zásadní výhodu žádného z nich (6). Je nutné ale konstatovat, že současná

fibromyalgie je u zánětlivých revmatických onemocnění častá. Přínosem při hodnocení entezitidy může být u PsA vyšetření šlachových úponů ultrazvukem (7).

Daktylitida se většinou hodnotí prostým počtem jednotlivých daktylitid.

PsA je onemocnění postihující více domén, které je rovněž vhodné hodnotit. Byly proto vyvinuty i **kompozitní indexy**, které zohledňují aktivitu ve více doménách zároveň. V klinických hodnoceních se nejvíce uplatňuje nástroj DAPSA, případně se hodnotí dosažení stavu minimální (MDA – při splnění pěti z celkem sedmi kritérií), respektive velice nízké (VLDL – při splnění všech sedmi kritérií) aktivity onemocnění. Mezi další validované indexy patří PASDAS, CPDAI a GRACE (8). V běžné klinické praxi lze použít i zjednodušené nástroje cDAPSA, 3VAS, případně DAS28 nebo RAPID 3 (8).

Tab. 2 Biologické a cílené syntetické léky pro léčbu psoriatické artritidy

Léky	Složení	Dávkování
Anti-TNF preparáty		
• adalimumab	humánní monoklonální protilátka proti TNF	40 mg á 2 týdny, s.c.
• etanercept	solubilní konstrukt TNF receptoru	50 mg á 1 týden, s.c.
• infliximab	chimérická monoklonální protilátka proti TNF	5 mg/kg i.v. á 6 týdnů, i.v.
• golimumab	humánní monoklonální protilátka proti TNF	50 mg s.c. á 1 měsíc
• certolizumab	Fab fragment humanizované monoklonální protilátky proti TNF	400 mg týden 0, 2, 4 a pak 200 mg s.c. á 2 týdny
Biosimilární léky		
• infliximab		
• etanercept		
• adalimumab		
IL-17A inhibitory		
• secukinumab	plně humánní, monoklonální protilátka, která blokuje membránově vázaný i volný cytokin IL-17A	150 mg v týdnech 0, 2, 4 a pak á měsíc, při nedostatečném účinku možno zvýšit na 300 mg
• ixekizumab	monoklonální, humánní protilátka IgG4, která blokuje IL-17A s vysokou vazebnou kapacitou	160 mg s.c. a pak 80 mg po 4 týdnech
• bimekizumab	humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která blokuje IL-17A a IL-17F	160 mg s.c. á 4 týdny
IL-12/23 inhibitory		
• ustekinumab	humánní, monoklonální protilátka proti společné p40 podjednotce IL-12 a IL-23	45 mg s.c. po 12 týdnech, 45 mg v týdnech 0 a 4 90 mg ve stejném schématu
IL-23 p19 inhibitory		
• guselkumab	humánní protilátka, která se váže na p19 podjednotku IL-23	100 mg s.c. v týdnu 0, 4 a dále pak každých 8 týdnů
• risankizumab	humanizovaná IgG1 monoklonální protilátka, která specificky inhibuje interleukin 23 (IL 23) tím, že se váže na podjednotku p19	150 mg s.c. v intervalech 0, 4, 16 a dále po 12 týdnech
JAK inhibitory		
• tofacitinib	inhibitor JAK 1,3	2krát 5 mg nebo 11 mg denně
• upadacitinib	inhibitor JAK 1	15 mg 1krát denně

Nástroje a instrumenty používané pro hodnocení aktivity PsA jsou uvedeny na obrázku 2 a v tabulce 1. V klinické praxi se doporučuje zvolit pro hodnocení aktivity PsA dva až tři instrumenty podle převažující manifestace onemocnění (8). U nemocných s dominující periferní aktivitou je vhodný index DAPSA, při převažujícím axiálním postižení ASDAS, případně BASDAI.

Dále se u PsA doporučuje používat všeobecně používané instrumenty hodnotící kvalitu života a funkci, jako jsou HAQ, SF 36, DLQI, AsQoL. Je také k dispozici specifický dotazník doporučený EULAR pro nemocné s PSA nazvaný PsAID (9).

Laboratorní testy jsou při hodnocení aktivity PsA méně přínosné než u jiných indikací, protože je známo, že v průběhu onemocnění PsA má až polovina pacientů normální FW a CRP. Nicméně jsou důležité, a to pro diagnózu, diferenciální diagnózu i průběh onemocnění. Vyšetření antigenu HLA-B27 může mít význam při diagnostice axiální formy PsA a okrajově při hodnocení prognózy.

Zobrazovací metody jsou u PsA důležité především pro stanovení diagnózy a formy manifestace PsA. Pro hodnocení progresu kloubních změn se používá nejčastěji Sharpovo a van der Heijdové skóre modifikované pro PsA, pro hodnocení axiálních příznaků PsA pak zobrazovací metody vyvinuté pro axiální spondyloartritidy (SpA).

TERAPIE PSORIATICKÉ ARTRITIDY

Na základě doporučení EULAR (10) a dalších mezinárodních doporučení lze definovat tzv. nadřazené principy léčby PsA, uvedené níže:

1. Vzhledem k systémovému charakteru PsA je vždy důležitá péče multidisciplinárního týmu, složeného podle manifestace PsA.
2. Při přítomnosti významného kožního postižení je vždy nutná spolupráce revmatologa a dermatologa.
3. Doporučen je princip léčby k cíli (T2T), kdy cílem léčby musí být stav nízké aktivity nebo remise.
4. Rozhodnutí o léčbě má být koncipované jako sdílené rozhodnutí lékaře a pacienta. Lékař vždy zvažuje aktivitu nemoci, předcházející léčbu, strukturální progresi, komorbiditu, souběžnou medikaci i individuální faktory jednotlivého pacienta.
5. Cílem léčby je maximalizace kvality života, spojené se zdravím, prostřednictvím kontroly příznaků, prevence strukturálního postižení, normalizace funkce a sociálního zapojení; důležitou složkou léčby k dosažení těchto cílů je potlačení zánětu.

Nejdůležitější mezinárodní doporučené postupy léčby PsA jsou doporučení EULAR (10) a doporučení skupiny GRA-

PPA (1). Společným rysem obou doporučení je postup léčby v následných vzestupných krocích (fázích), tzv. step up, dokud není dosaženo cíle. Spektrum léků pro PsA se značně rozšířilo. Nejdůležitějším lékem PsA jsou DMARDs, které dělíme na konvenční syntetické (csDMARDs, methotrexát, sulfasalazin a leflunomid) a dále na biologické (bDMARDs) a cílené syntetické (tsDMARDs) (tab. 2). Systémově podávané glukokortikoidy se doporučují jenom u pacientů s výraznou polyartritidou v nejnižší účinné dávce a po nejkratší možné dobu.

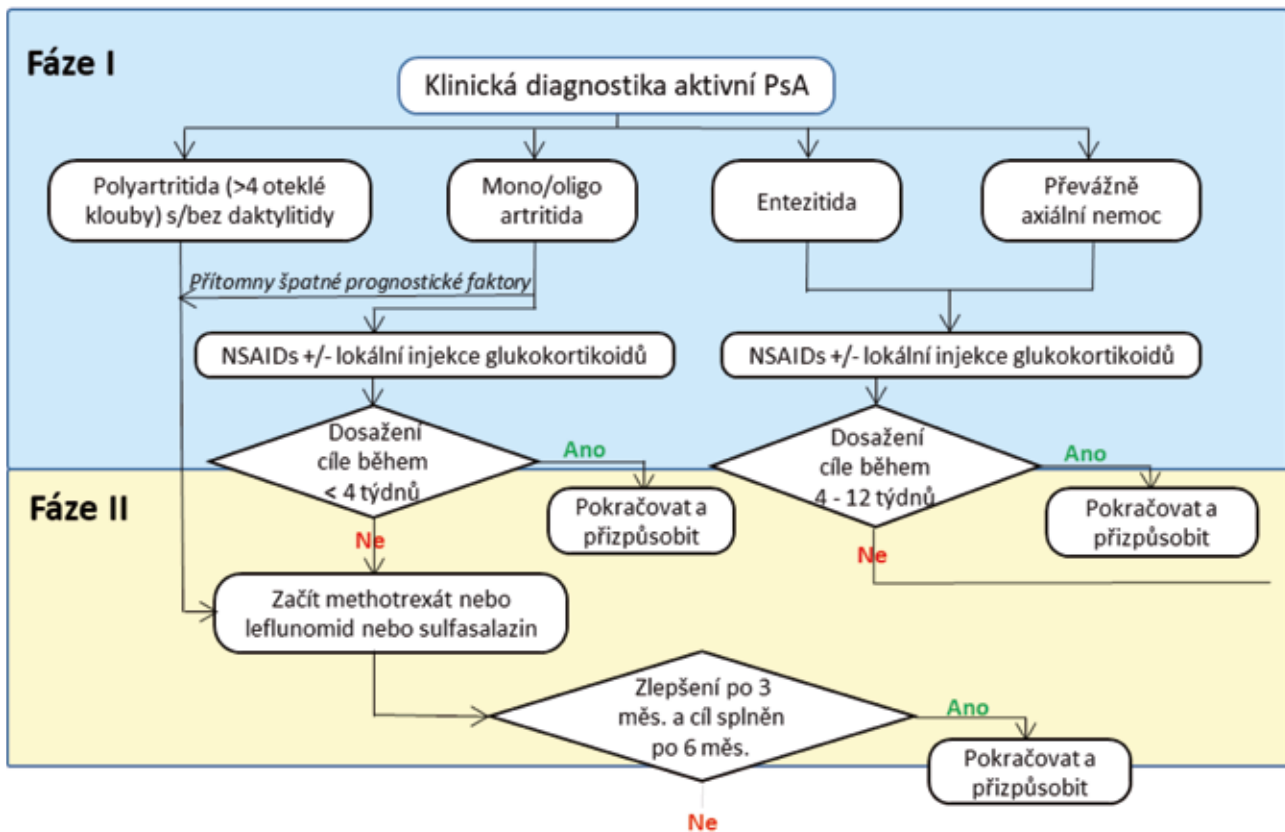
Fáze I

Ve fázi I jsou doporučovány jednoduché postupy s cílem symptomatického potlačení především bolesti a ztuhlosti. Součástí první fáze je aplikace nesteroidních antirevmatik (NSA) v kombinaci s lokální aplikací glukokortikoidů (GK). Při aplikaci NSA je vždy nutné mít na mysli možné nežádoucí účinky NSA, především gastrointestinální a kardiovaskulární a zvážit poměr přínosu a rizika u každého pacienta. Je známo, že na rozdíl od revmatoidní artritidy mohou být NSA dostatečným lékem u mírné synovitidy při PsA nebo při axiálních symptomech. NSA nejsou účinná na entezitidu a neovlivňují kožní syndrom. U periferní artritidy by mělo být efektu NSA dosaženo po 1 měsíci, a pokud ne, je indikováno podávání csDMARD. U čistě axiálního postižení by mělo být cíle dosaženo do 4–12 týdnů. Při přetrvávající mono- či oligoartritidě či entezitidě je indikováno lokální podání GK. Lokální aplikace GK může být součástí všech fází léčby PsA (10).

Fáze II

Při selhávání fáze I je doporučeno rychlé zahájení fáze II. U pacientů s polyartritidou (čtyři a více oteklých kloubů) je doporučeno podat csDMARDs (methotrexát, leflunomid, sulfasalazin). Stejný postup je doporučen i u pacientů s mono- či oligoartritidou, kteří mají rizikové faktory špatného vývoje, kam řadíme strukturální progresi, vysoké reaktanty akutní fáze (CRP, FW), daktylitidu a postižení nehtů.

Methotrexát (MTX) je stále doporučován v léčbě PsA a to i přes relativně málo dat z randomizovaných studií a nejednoznačnou evidenci. Nicméně nepřímou evidenci o účinnosti MTX u PsA přinesla studie TICOPA (11) a řada observačních studií. Velmi důležité výsledky přinesla studie SEAM-PsA, ve které měl MTX podobnou účinnost jako etanercept na kloubní indexy, kožní postižení, daktylitidu a entezitidu nebo dokonce jako MTX + etanercept (12). Pozitivní výsledky také prokázal MTX ve studiích s bDMARDs, kde sloužil jak kontrolní (placebová větev). MTX je zvláště doporučován u pacientů s výrazným kožním postižením, které je definováno buď plochou (více než 10 % povrchu těla), nebo závažností pro kvalitu života pacienta (ruce, obličej,



Obr. 3 Doporučení pro léčbu PsA, adaptováno podle doporučení EULAR(dle Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 700–712)

genitál). Definice odpovídá v dermatologických termínech střední nebo závažné psoriáze. MTX prokázal účinnost v léčbě psoriázy a stále je v doporučeních uváděn jako standard léčby psoriázy v mnoha zemích. Je nutné ale konstatovat, že tolerance MTX u PsA bývá považována za horší, a to především z hlediska hepatotoxicity, i když žádná jasná data to nepotvrzují. Na druhé straně ale má MTX u PsA kardioprotektivní efekt. Je tedy možné shrnout, že MTX je u PsA stále preferován jako csDMARD první volby. Při zahajování léčby je doporučeno klasické vzestupné dávkování do optimální dávky až 25 mg týdně a se suplementací kyselinou listovou.

Dalšími doporučovanými csDMARD pro toto stadium onemocnění jsou leflunomid a sulfasalazin (13). Mají ale menší účinnost na kůži. Cyklosporin není doporučován pro léčbu PsA.

Jestliže léčba nevede csDMARD alespoň k 50% zlepšení kompozitního indexu po 3 měsících a cíle není dosaženo po 6 měsících, léčba by neměla být prodlužována v této podobě a měla by být upravena.

Protože nebyla prokázána účinnost csDMARD na axiální příznaky, fáze II není u těchto pacientů doporučována a po

selhání NSA (ev. lokální léčby GK) je již indikována fáze III. (bDMARD, tsDMARD) (obr. 3).

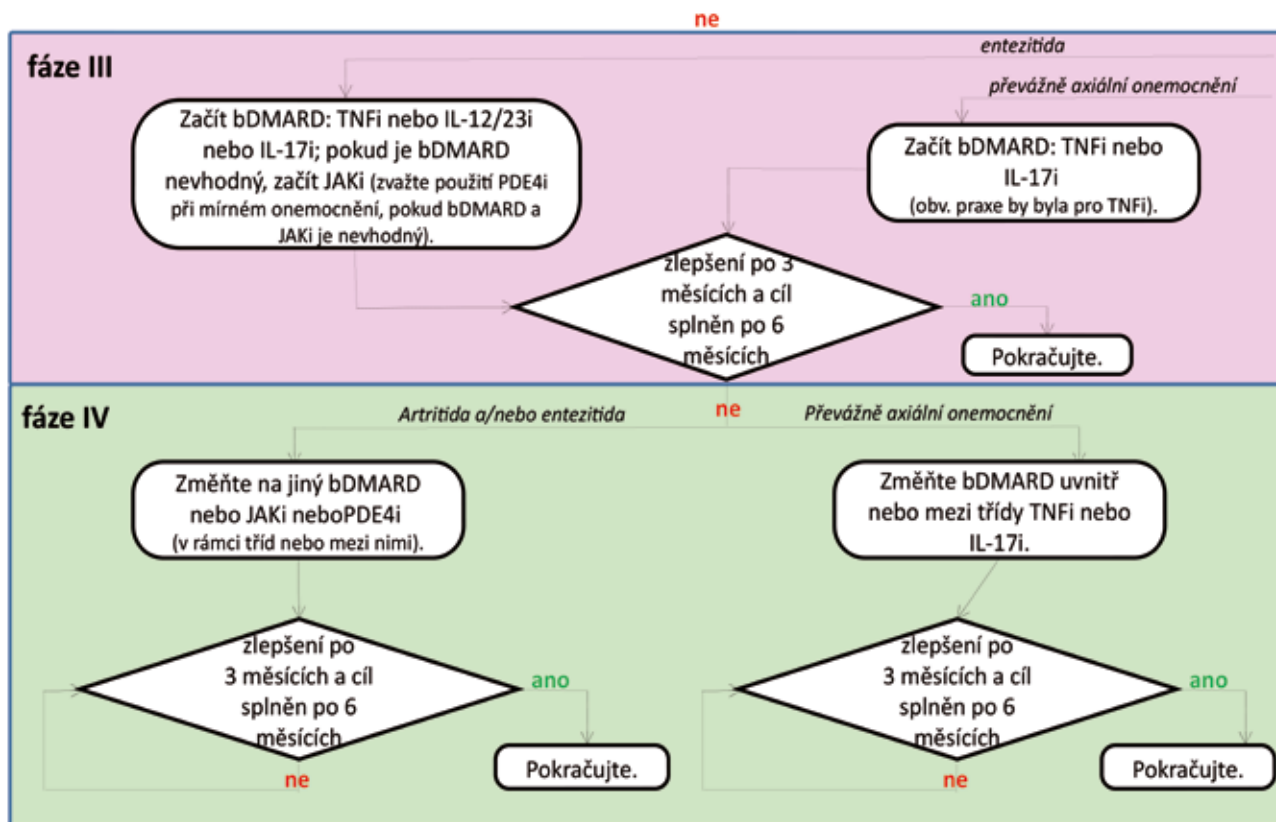
Fáze III

Pokud není dosaženo cíle ve fázi II, jsou indikovány bDMARD (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-12/23, anti-IL-23) nebo ts DMARD (inhibitor PDE4, inhibitor JAK) (obr. 4). V této fázi je již vhodné specifikovat doporučení podle převažující domény PsA.

Pacienti s periferní polyartritidou se selháním nejméně

1 csDMARD. U pacientů s periferní polyartritidou je při nedosažení cíle indikována léčba biologickými nebo cílenými syntetickými DMARDs. Zatímco v doporučeních EULAR z roku 2015 je uvedeno, že obvyklá praxe je zahájit léčbu anti-TNF, v nových doporučeních z roku 2019 již není kladen rozdíl mezi anti-TNF, anti-IL-17 nebo anti-IL-12/23, které jsou v jedné rovině. Přímá srovnávací studie prokázala podobnou účinnost blokátoru IL-17 ixekizumabu jako adalimumabu (14). Evidence z dlouhodobých longitudinálních studií také prokazuje setrvalý efekt blokátorů IL-17 sekukinumabu a ixekizumabu v léčbě axSpA, srovnatelný s účinností anti-

DOPORUČENÝ POSTUP



Obr. 4 Doporučení pro léčbu PsA, adaptováno podle doporučení EULAR (dle Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. Ann Rheum Dis 2020; 79: 700–712)

TNF léčby (15, 16). Protože inhibitory IL-17 prokázaly větší účinnost na psoriázu než anti-TNF preparáty, je u pacientů s výraznější přítomnou psoriázou doporučován inhibitor IL-17: secukinumab, ixekizumab, bimekizumab. Naopak u pacientů s uveitidami jsou preferovány monoklonální protilátky proti TNF- α , které jsou účinnější v prevenci uveitid a zvláště u pacientů se současným idiopatickým střevním zánětem (ISZ), kde nejsou inhibitory IL-17 účinné a mohou i mírně i zvyšovat riziko vzplanutí ISZ (17). Bezpečnostní profil anti-TNF léčby je známý, u terapie anti-IL-17 je srovnatelný s mírně zvýšeným rizikem lokálních kandidových infekcí (14). Účinnost protilátky anti-IL-12/23 ustekinumabu se zdá být z nepřímého srovnání na kloubní syndrom nižší než účinnost anti-TNF terapie (18). Podobně jako inhibitory IL-17 má ustekinumab lepší účinnost na kůži než anti-TNF léčba, nicméně horší než inhibitory IL-17 (19). U pacientů s mírnou aktivitou PsA je možné zařadit do léčby inhibitor PDE4, který patří do skupiny syntetických DMARD. Jeho účinnost je menší než u bDMARD, výhodou může být relativní bezpečnost a jednodušší monitorování bezpečnosti léčby.

Na základě nových registračních studií byly do léčby PsA

schváleny inhibitory JAK tofacitinib a upadacitinib (20, 21). Upadacitinib prokázal velmi dobré analgetické schopnosti u různých forem bolesti, a to včetně axiální (22). Jejich pozice ve strategii léčby PsA je v současné době diskutována. Vzhledem k menší dostupnosti dlouhodobých dat u PsA, nejistotám v bezpečnosti inhibitorů JAK především u starších pacientů nebo pacientů s rizikovými kardiovaskulárními faktory a ceně léků, je možné inhibitory JAK u PsA doporučit spíše do druhé linie biologické a cílené léčby. Menší část pacientů s PsA, u kterých je biologická léčba nevhodná, by mohla dostat léčbu inhibitory JAK již po selhání MTX.

Poslední skupinou registrovaných léků u PsA jsou inhibitory IL-23 guselkumab a risankizumab. Guselkumab je humánní protilátka proti p19 podjednotce IL-23. V klinických studiích prokázal guselkumab velmi dobrou účinnost na četné domény PsA, tzn. artritidu, entezitidu, daktylitidu, postižení nehtů a psoriázu, přetrvávající efekt a zpomalení rentgenové progresy (23). Nejsou zatím přesvědčivá data o ovlivnění axiálních příznaků. Komparativní výhodou podávání guselkumabu může být možnost jeho subkutánního podávání jeho v týdnech 0, 4 a dále po 8 týdnech.

Risankizumab je humanizovaná protilátka IgG1 monoklonální protilátka, která specificky inhibuje interleukin 23 (IL-23) tím, že se váže na jeho podjednotku p19. I rizankizumab má výhodu v možnosti podávání subkutánně v intervalech 0, 4 a dále po 12 týdnech (24). V klinických studiích prokázal rizankizumab dobrou účinnost na artritidu, enteozitidu, daktylitidu, postižení nehtů a psoriázu.

Důležitou strategickou otázkou léčby PsA je zda podávat bDMARD v monoterapii nebo v kombinaci s MTX. Konkrétně u pacienta s nedostatečně účinnou léčbou MTX, zda při zahájení léčby bDMARD je vhodné dále MTX podávat v kombinaci, nebo ho vysadit a podávat bDMARD či tsDMARD v monoterapii. Současné doporučení EULAR je u pacientů, kteří tolerují MTX, ale mají nedostatečný efekt, přidat biologický či cílený DMARD k MTX v konceptu ad on strategie (10). A to přesto, že není jasná evidence, že kombinace MTX + bDMARD je účinnější než monoterapie bDMARD či tsDMARD (25). Byla navržena strategie snížení dávky MTX u pacientů, kteří mají pozitivní odpověď na biologický lék. Je však nutné do budoucna získat nová data.

Pacienti s oligo- či monoartritidou. Pacienti s oligoartritidou mají být ve fázi III léčeni stejnou strategií jako pacienti s polyartritidou, zvláště pokud mají některé charakteristiky svědčící pro riziko špatného vývoje, jako je vysoké CRP, daktylitida, strukturální progresse a postižení nehtů. U pacientů s mírnou formou PsA je možné doporučit inhibitor PDE4 apremilast. Mírná forma PsA je definována jako postižení čtyř kloubů a méně (oligoartrtida), nižší kompozitní indexy aktivity PsA a malý rozsah postižení kůže. Důvodem, proč je apremilast navrhován u méně aktivních forem PsA, je, že v klinických studiích jsou jen zřídka dosahovány silnější formy odpovědi (ACR 70), někdy jsou výsledky léčby apremilastem téměř na úrovni placebo a nejsou přesvědčivá data o zpomalení rentgenové progresse PsA (26).

Pacienti s převážně axiální manifestací. Pacienti s axiální manifestací (nebo dominantně axiální) jsou léčeni v první fázi NSA, a pokud není dosaženo cíle, jsou indikováni přímo do fáze II, protože léky fáze II (csDMARD) nejsou u axiální formy účinné. Je doporučeno aplikovat anti-TNF nebo anti-IL-17 preparáty, které prokázaly efekt na axiální příznaky. V případě přítomné výraznější psoriázy je efektivnější inhibitor IL-17. V případě nevhodnosti bDMARD pak je možné použít inhibitory JAK, které jsou v indikaci PsA registrované. Nebyla přesvědčivě prokázána účinnost inhibitorů IL-12/23 a inhibitorů IL-23 na axiální symptomatologii (1).

Pacienti s enteozitickou formou PsA. Zatímco ve starší verzi doporučení EULAR se hovořilo o aktivní enteozitidě, v novější verzi se hovoří o jednoznačné enteozitidě. Reflektuje to určité obtíže při klinické diagnóze zánětlivé enteozitidy

a odlišení od častých enteozopatií, které doprovázejí bolestivé stavy, např. palpační bolestivost spouštěvých bodů při fibromyalgii. Co tedy může podporovat diagnózu zánětlivé enteozitidy? Stále platí, že základem je klinické vyšetření, ale diagnózu zánětlivé enteozitidy mohou podporovat nálezy na sonografii či MR. Při klinickém vyšetření může diagnózu zánětlivé enteozitidy podporovat nález otoku, asymetrie nálezu, lokalizace a celkový vzorec enteozitidy (viz kapitola hodnocení PsA). V první fázi léčby se u enteozitické formy používají lokálně aplikované glukokortikoidy a NSA. Protože nebyla prokázána účinnost csDMARD na enteozitidu, při selhávání první fáze jsou již indikované bDMARD (anti-TNF, anti-IL-17, anti-IL-12/23 nebo anti-IL-23 preparáty) nebo tsDMARD (inhibitory PDE4 nebo JAK). (10)

Fáze IV

Převážně periferní či enteozitická forma PsA. Při aplikaci prvního bDMARD dochází u 30–40 % pacientů k primárnímu či sekundárnímu selhání léčby. Je nutné ale zdůraznit, že než vyhodnotíme léčbu prvním bDMARD jako selhání, je vždy vhodné provést úpravu či optimalizaci souběžné léčby, např. lokální aplikací glukokortikoidů, optimalizací dávky MTX či aplikací jiného DMARD. Při selhání prvního bDMARD je indikován druhý bDMARD či tsDMARD. Prakticky u všech výše uvedených léků byla prokázána signifikantní účinnost ve druhé linii léčby v randomizovaných studiích (10), i když tato účinnost může být mírně nižší než v první linii biologické či cílené léčby. Otázkou zatím zůstává, zda volit ve druhé linii biologické či cílené léčby preparát se stejným či jiným mechanismem účinku. Z určité logiky by bylo možné vyslovit hypotézu o možném lepším výsledku léčby lékem s jiným mechanismem účinku, ale zatím nebyla provedena žádná randomizovaná, kontrolovaná studie, která by prokázala lepší účinnost užití preparátu s jiným mechanismem účinku (switching) než u preparátu se stejným mechanismem účinku (tzv. cycling, např. druhý anti-TNF lék).

Převážně axiální forma. Po selhání prvního bDMARD aplikovat bDMARD se stejným či jiným mechanismem účinku ze skupiny anti-TNF nebo anti-IL-17 léků.

Strategie léčby po dosažení remise

Názory na strategii léčby PsA po dosažení remise se liší. Jsou dostupná data, která dokumentují určité riziko vzplanutí aktivity PsA po detakci léčby, a to jak kožní, tak kloubní domény. Nicméně skupina expertů se domnívá, že v kontextu moderní medicíny a hledání nejmenší účinné dávky léku je vhodné se problematikou možné redukce intenzity imunosupresivní léčby zabývat (27). ČRS detakci léčby doporučuje, nicméně pacient by měl být ve stavu opravdové remise, nikoliv jen stavu nízké aktivity. Remise by měla tzv.

DOPORUČENÝ POSTUP

trvalá, což je definováno trváním nejméně 6 měsíců a dvěma klinickými vyšetřeními. Optimální strategie detrakce léčby, tj. zda snížit dávky či prodloužit intervaly, zatím není definována a je jedním z bodů označovaných jako výzkumná agenda do budoucna. Rozhodnutí o detrakci léčby by mělo být učiněno po diskusi lékaře s pacientem jako sdílené rozhodnutí.

Extraskelální manifestace a komorbidity při PsA

Nejčastější extraskelálními manifestacemi PsA jsou **akutní přední uveitida a idiopatické střevní záněty**. Při přítomnosti uveitidy jsou indikovány anti-TNF monoklonální protilátky (28), při přítomnosti střevního zánětu jsou indikovány anti-TNF monoklonální protilátky (29) nebo inhibitory IL-12/23 (při absenci axiálního postižení) nebo inhibitor JAK (při ulcerózní kolitidě) (29, 30).

Komorbidity jsou definovány jako stavy, které nemusejí souviset přímo s mechanismem patogeneze nemoci, ale které se vyskytují u PsA častěji nebo mají závažnější průběh než u populace bez PsA. Komorbidity mohou být přítomny již přede začátkem manifestace PsA nebo se vyvinout v průběhu PsA. Komorbidity mohou mít společné genetické faktory, mohou vznikat následkem snížené fyzické zátěže a aktivity, chronického systémového zánětu nebo léčby nebo čistě náhodou. V systematickém přehledu byly jako nejčastější komorbidity zjištěny arteriální hypertenze (34 %), metabolický syndrom (29 %), obezita (27 %), hyperlipidemie (24 %), kardiovaskulární onemocnění (19 %), deprese (11,9 %), diabetes mellitus (12,9 %) a osteoporóza (10,5 %) (31). Tato studie také prokázala, že pacienti s komorbiditami mají závažnější onemocnění, horší kvalitu života, zhoršenou funkci a průchodnost, zvýšenou mortalitu, zvyšuje se u nich i riziko přerušení léčby. Komorbidity mohou ovlivňovat léčebné strategie, např. představovat kontraindikaci pro určitý lék. Důležité je v běžné klinické praxi tyto komorbidity diagnostikovat, řádně monitorovat a léčit, ev. v rámci interdisciplinární týmové péče. Důležitá je i edukace pacientů a motivace k režimovým opatřením (např. ke snížení kardiovaskulárního rizika).

Bezpečnost a monitorování bezpečnosti léčby

Bezpečnost léčby, její monitorování a ev. kontraindikace léčby jsou uvedeny v jednotlivých profilech léků a nejsou předmětem této publikace.

DISKUZE

Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu psoriatické artritidy vycházejí z doporučení EULAR (10) a GRAPPA (1), a to především proto, že početné, akademické

autorské týmy jsou schopné na základě kombinace exaktního literárního přehledu a případně konsenzu expertů vypracovat dokument maximálně se blížící tzv. medicíně založené na důkazech. Je však nutné konstatovat, že dokument EULAR publikovaný v roce 2019 analyzuje publikace do roku 2018 a doporučení GRAPPA do roku 2020. Za poslední 3 roky (2020–2023) pak ale publikovány výsledky a následně schváleny indikace dalších léků – inhibitory IL-23 (23, 24) a inhibitory JAK (20–22), které nejsou, nebo jsou jen okrajově zmíněny ve výše zmíněných doporučených postupech. Jejich zařazení do algoritmu léčby PsA není jednoduché, zvláště při nedostatku přímých srovnávacích (tzv. „head to head“) studií, což je ovšem problém všech bDMARD a tsDMARD u psoriatické artritidy. Dalším problémem je charakter PsA jako heterogenního, fenotypicky pestrého onemocnění, u kterého se ukazuje, že efekt DMARD může být u skeletálních i extraskelálních projevů onemocnění odlišný.

Některé principy doporučení EULAR však zůstávají stejné nebo jen lehce modifikované a lze se s nimi ztotožnit i pro doporučení ČRS.

ZÁVĚR

Důležitým nadřazeným principem léčby PsA je nutná péče interdisciplinárního týmu. Nadále je doporučován princip časné, intenzivní léčby v rámci konceptu léčby k cíli (T2T) s tím, že je upraven cíl léčby, který je definován jako 50% zlepšení kompozitního indexu po 3 měsících a dosažení cíle po 6 měsících. Vlastní algoritmus léčby je pak definován ve čtyřech postupných krocích na principu „step up“. Je zdůrazňován možný odlišný efekt na různé domény PsA a nutnost vybírat lék podle evidence v dané doméně (např. artritidy, entezitidy, axiálního postižení, extraskelálních manifestací).

Je také definována celá řada otázek budoucího klinického výzkumu, především potřeba dlouhodobých dat, bezpečnostních dat, srovnávacích studií a také farmakoekonomických analýz.

Poslední doporučení pro léčbu PsA ČRS byla publikována v roce 2016 (32). V jeho závěru jsme konstatovali, že dojde v oblasti léčby PsA k významnému vývoji. Skutečnost téměř předčila očekávání a v uvedeném období byly uvedeny do klinické praxe zcela nové léky a strategie. Byl to i jeden z důvodů sepsání této publikace a doporučení v pozměněném formátu.

LITERATURA

1. Packham J, Tatar B. An overview of psoriatic arthritis including clinical manifestations, assessment, diagnostic criteria, investigations, drug management and GRAPPA guidelines. *Musculoskeletal Care* 2022; 20(Suppl 1): S2–S11.

2. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Rheumatology Int* 2021; 41: 275–284.
3. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665–2673.
4. Felson DT, Anderson J, Boers M, et al. ACR preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1995; 38: 727–735.
5. Fernandez-Sueiro J, Willisch A, Pertéga-Díaz S, Tasende JA, Fernández-López JC, Villar NO, et al. Validity of BASDAI in evaluation of disease activity in axial psoriatic arthritis. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 78–85.
6. Palominos E, Beckhauser PA, Ribeiro S, Xavier RM, Xavier JW, de Oliveira FB, et al. Correlation of enthesitis indices with disease activity and function in axial and peripheral spondyloarthritis: a crosssectional study comparing MASES, SPARCC and LEI. *Adv Rheumatol* 2019; 59: 23.
7. Eder L, Mathew AJ, Carron P, Bertheussen H, Cañete JD, Azem M, et al. Management of enthesitis in patients with psoriatic arthritis: an updated literature review informing the 2021 GRAPPA Treatment Recommendations. *J Rheumatol* 2023; 50(2): 258–264.
8. Day J, Antony A, Tillett W, Coates LC. The state of the art – psoriatic arthritis outcome assessment in clinical trials and daily practice. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e220–228.
9. Gossec L, de Wit M, Kiltz U, Braun J, Kalyoncu U, Scrivo R, et al. A patient-derived and patient-reported outcome measure for assessing psoriatic arthritis: elaboration and preliminary validation of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire, a 13-country EULAR initiative. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(6): 1012–1019.
10. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, de Wit M, McInnes I, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies, 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 700–712.
11. Coates LC, Moverley AR, McParland L, Brown S, Navarro-Coy N, O'Dwyer JL, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA). A multicentre, open label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 2489–2498.
12. Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination in psoriatic arthritis: results from randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 112–124.
13. Ramiro S, Smolen JS, Landewé R, van der Heijde D, Dougados M, Emery P, et al. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 490–498.
14. Mease PJ, Smolen JS, Behrens F, Nash P, Liu Leage S, Li L, et al. Head to head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of randomised, open label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 123–131.
15. Mease P, van der Heide D, Landewe R, Mpofu S, Rahman P, Tahir H, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomized, double blind, phase III FUTURE study. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 890–897.
16. Nash P, Kirkham B, Okada M, Rahman P, Combe B, Burmester GR, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from a 24-week randomised, double blind, placebo controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 379: 2317–2327.
17. Fauny M, Moulin D, D'Amico F, Netter P, Petitpain N, Arnone D, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin 17-blockers. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1132–1138.
18. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double blind, placebo controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382: 780–789.
19. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis up to 1 year. Results from CLEAR study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 60–69.e9.
20. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, Behrens F, Blanco R, Kaszuba A, et al. Tofacitinib for psoriatic arthritis in patients with inadequate response to TNF inhibitors in psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1525–1536.
21. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, Papp K, Van den Bosch F, Tsuji S, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 312–320.
22. McInnes IB, Ostor AJK, Mease PJ, Tillett W, Baraliakos X, de Vlam K, et al. Effect of upadacitinib on reducing pain in patients with active psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis: post hoc analysis of three randomised clinical trials. *RMD Open* 2022; 8: e002049.
23. Ritchlin CT, Helliwell PS, Boehncke WH, Soriano ER, Hsia EC, Kollmeier AP, et al. Guselkumab, an inhibitor of the IL 23 p19 subunit, provides sustained improvement in signs and symptoms of active psoriatic arthritis: 1 year results of phase III randomised study of patients who were biologic-naïve or TNFα-experienced. *RMD Open* 2021; 7: e001457.
24. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: a 24-week results from the randomised, double blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 225–231.
25. Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 915–926.
26. Wells AF, Edwards CJ, Kivitz AJ, Bird P, Nguyen D, Paris M, et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naïve psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo controlled trial PALACE 4 trial. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 1253–1263.
27. Janta I, Martínez-Estupiñán L, Valor L, Montoro M, Baniandres Rodriguez O, Hernández Aragüés I, et al. Comparison between full and tapered dosages of biologic therapies in psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasound assessment. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 935–942.
28. Cantini F, Nannini C, Cassarà E, Kaloudi O, Niccoli L. Uveitis in Spondyloarthritis: An Overview. *J Rheumatol Suppl* 2015; 93: 27–29.
29. Petitdemange A, Blaess J, Sibilia J, Felten R, Arnaud L. Shared development of targeted therapies among autoimmune and inflammatory diseases: a systematic repurposing analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020; 12: 1759720X20969261.
30. Law CCY, Kayal M, Mehandru S, Colombel JF. A critical review of upadacitinib for the treatment of adults with moderately to severely active ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2023; 17: 109–117.
31. Gupta S, Syrimi Z, Hughes DM, Zhao SS. Comorbidities in psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2021; 41: 275–284.
32. Štolfa J, Vencovský J, Pavelka K. Doporučené léčebné postupy pro psoriatickou artritidu. *Čes. Revmatol.* 2016; 24: 142–152.