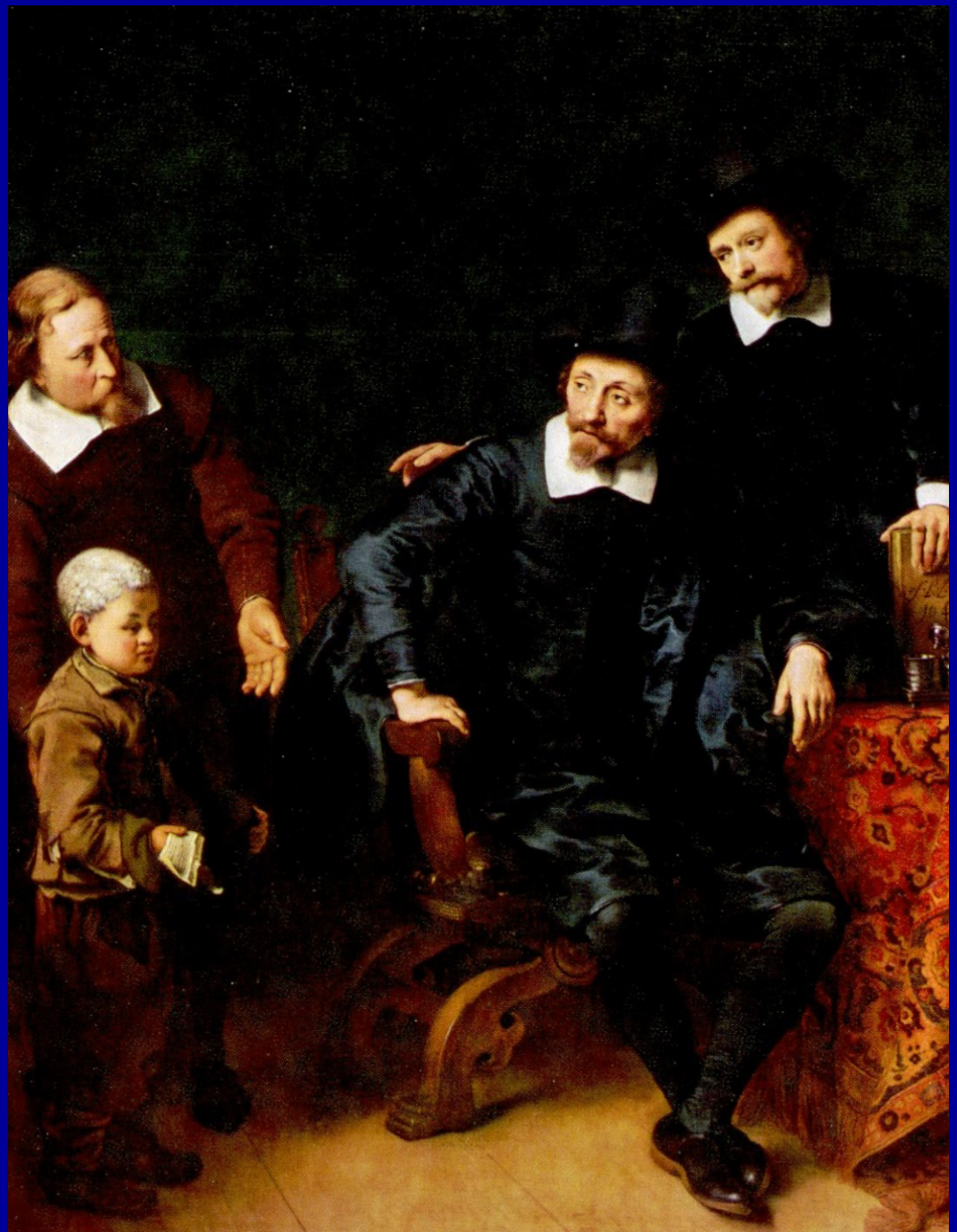
Léčba psoriázy
- současné možnosti a perspektivy

Vladimír Vašků

I. dermatovenerologická klinika

LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Česká republika



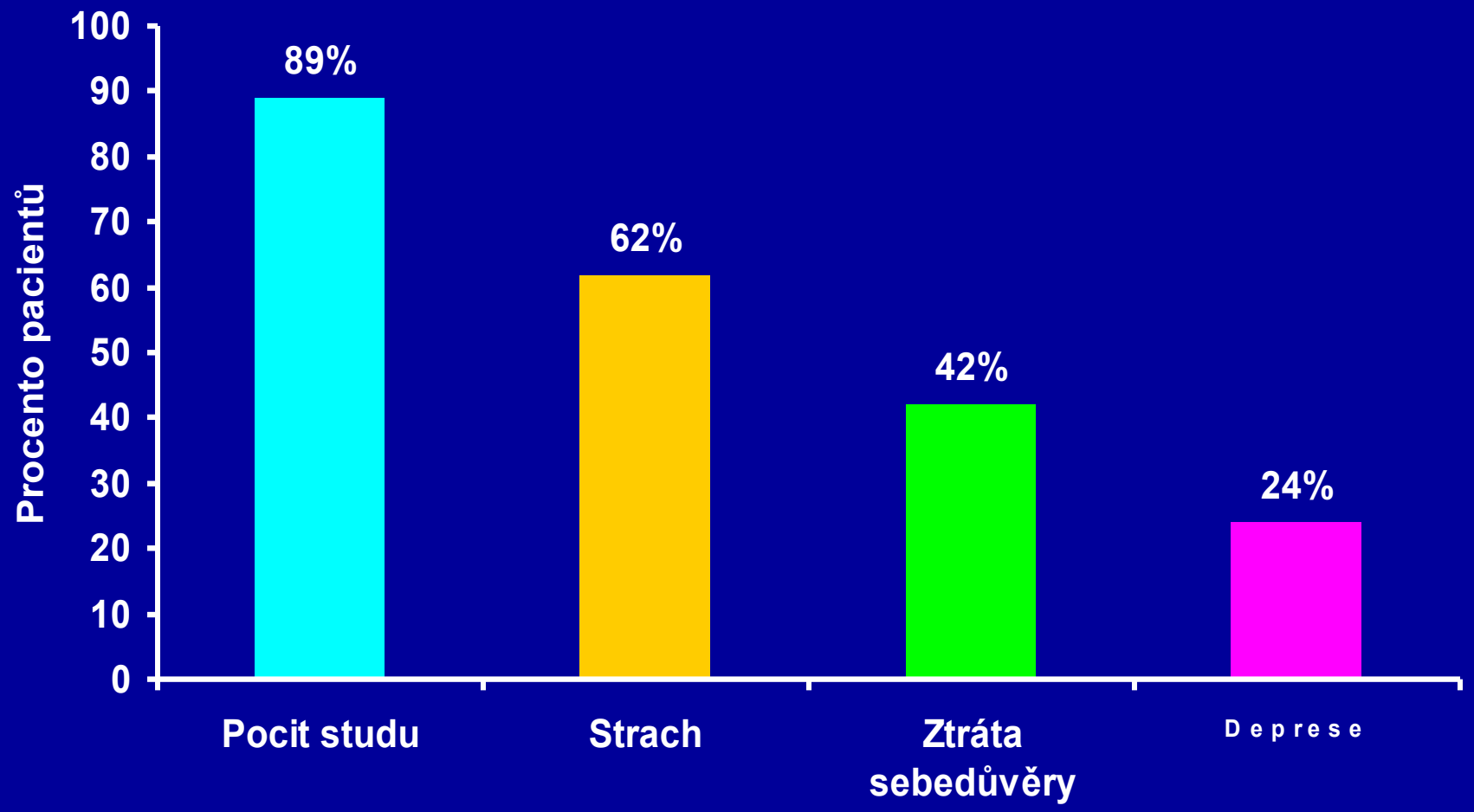
Psoriasis

- Kožní onemocnění (s jasnou výjimkou psoriasis arthropathica), tradičně charakterizované chronickým zánětem v dermis a epidermální proliferací
- Multigenní podklad
- Postiženo 1-2 % světové populace (publikovaný rozsah od 0,1 % do 6 %)
- Stejnoměrné postižení mužů a žen
- **2 základní typy:** Psoriasis I - časný vznik
  Psoriasis II - pozdější nástup
- Postiženy všechny rasové skupiny

Komorbidity

- Byť sekundární důsledek zánětlivého procesu, mohou být pro morbiditu a mortalitu závažnější než samotná psoriáza.
- Především nárůst mortality z kardiovaskulárních příčin.

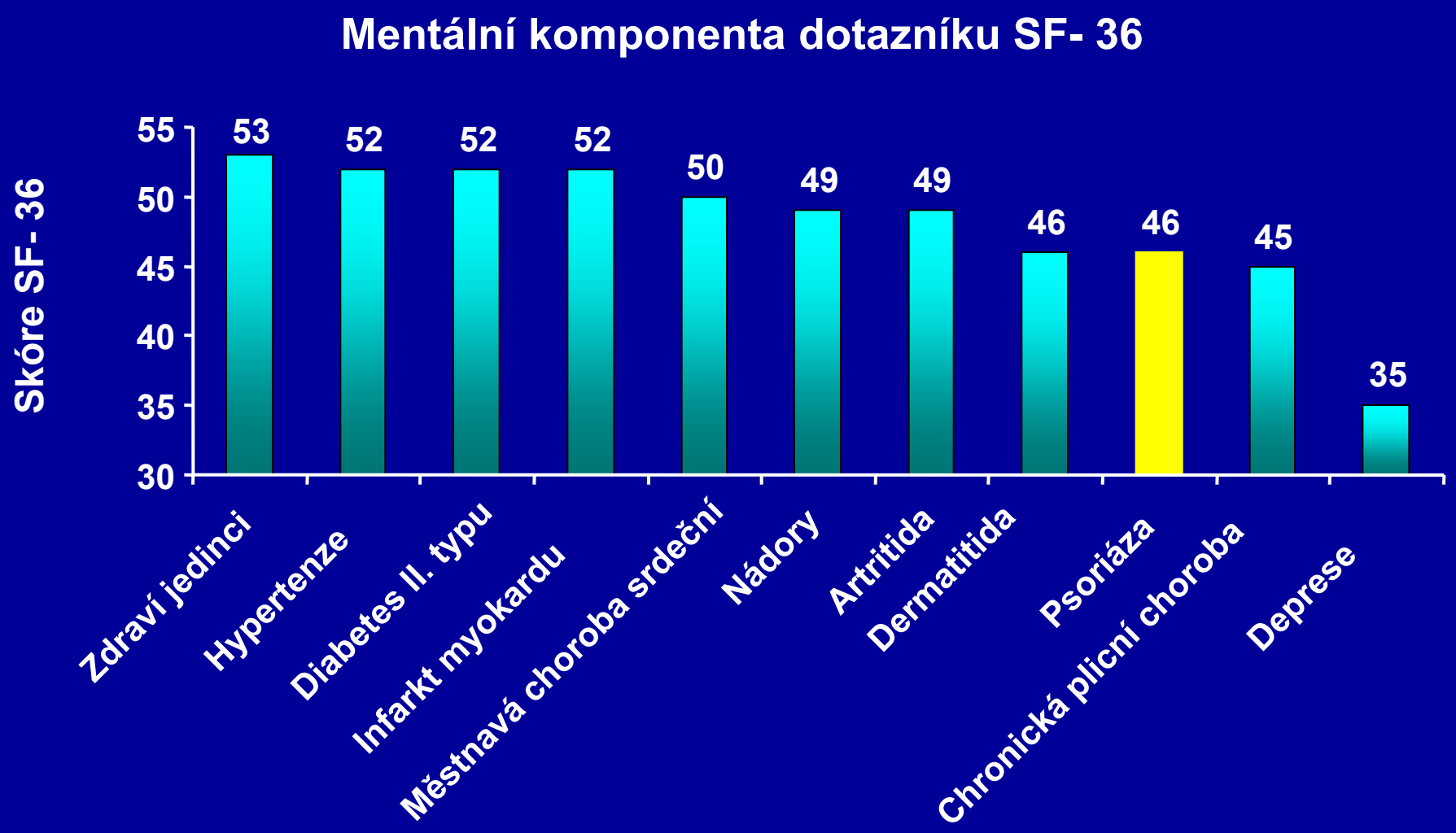
Psychologické dopady psoriázy



Russo P et al. *Australian Journal of Dermatology* 2004;45,3:155-161.

Jewett S et al. *Soc. Sc: Med* 1985;20:425-429.

Kvalita života pacientů s psoriázou ve srovnání se zdravými dospělými jedinci anebo s pacienty trpícími jiným chronickým onemocněním



Rapp SR et al. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41:401.

Genetika psoriázy

Psoriáza - multifaktoriální choroba spuštěná akcí mnoha genů iniciovanou výbavnými faktory, především vlivy prostředí

Geny vnímavosti („susceptibility“)

- specifické pro psoriázu

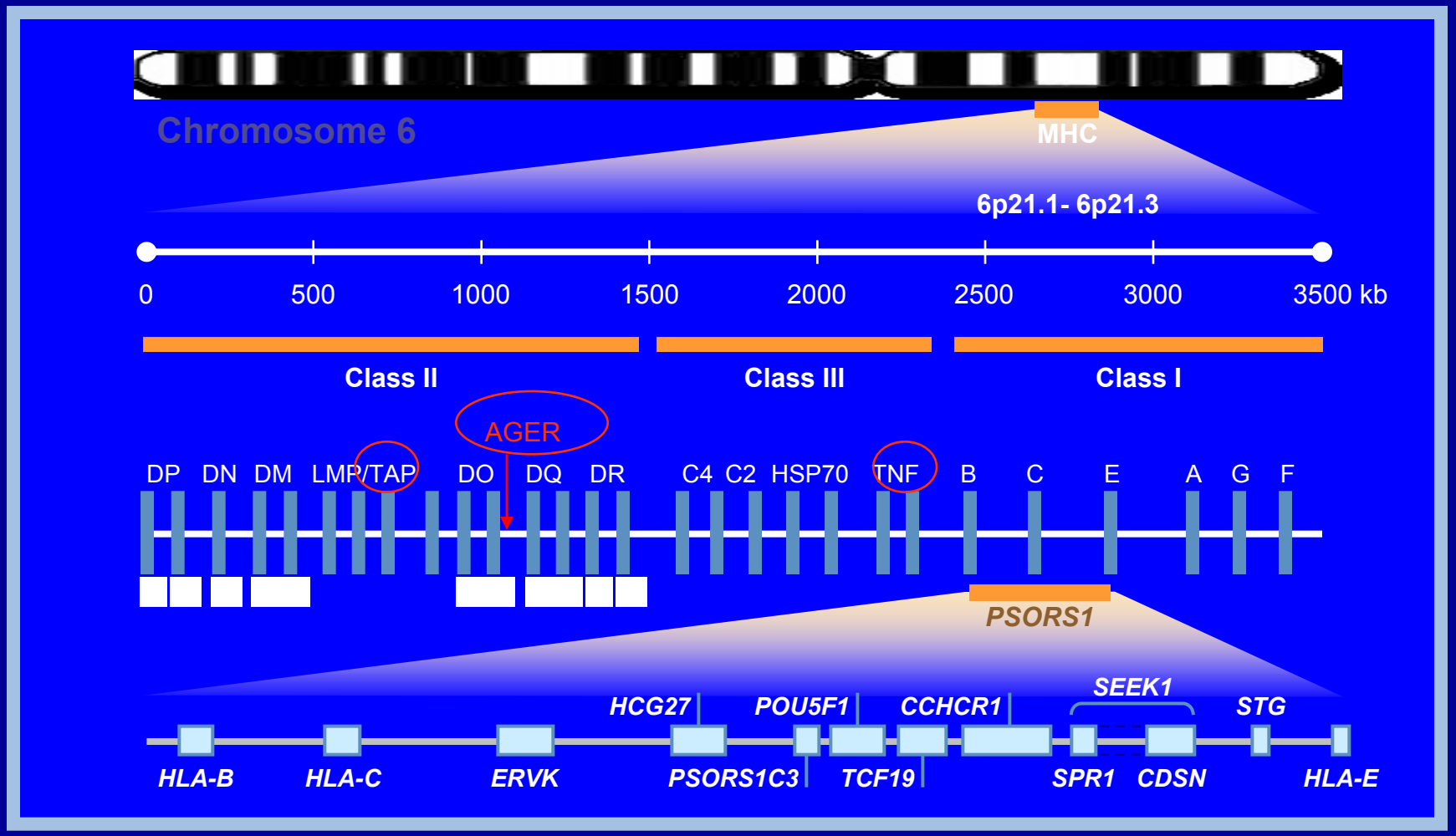
Geny závažnosti choroby

- mají pod kontrolou závažnost regulací zánětlivého procesu a imunitní odpovědi

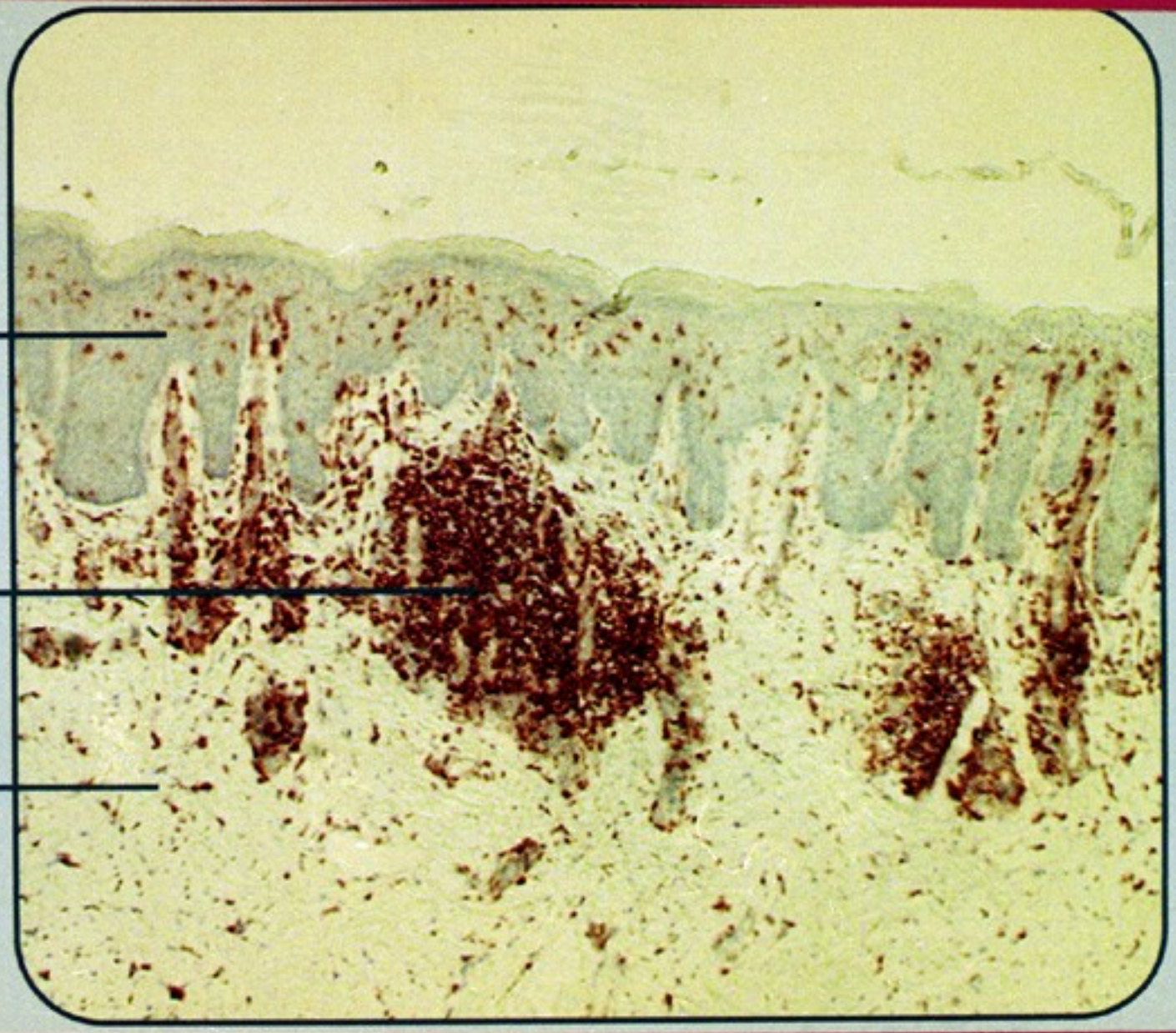
- Genetická a klinická šíře psoriázy dána různými kombinacemi těchto genů v jedné rodině.
- V psoriatických rodinách nelze zachytit jednoduché vzory dominantní nebo recesivní dědičnosti.

Až 50% genetické vnímavosti pro psoriázu je asociováno s PSORS1[1]

◆Illustration adapted from: Bowcock AM, Krueger JG. Nat Rev Immunol. 2005;5(9):699-711.



◆ Trembath RC, et al. Hum Mol Genet. 1997;6(5):813-20.


Epidermis
CD4+ T cell
Dermis

T-lymfocyty

CD4+ (helpery) a CD8+ (cytotoxické) sekretují 3 vzorce cytokinů:

1. Typ Th1: interferon-gama (IFN-gama)
   interleukin-2 (IL-2)
   tumor necrosis faktor-beta (TNF-beta)
   IL-3

   Působí proti cytokinovým účinkům 2. typu

2. Typ Th2: IL-4, IL-5, IL-10, IL-6, IL-9, IL-13

   Antagonizují 1. typ

3. Typ Th17

Aktivace T-lymfocytů

Klíčový děj

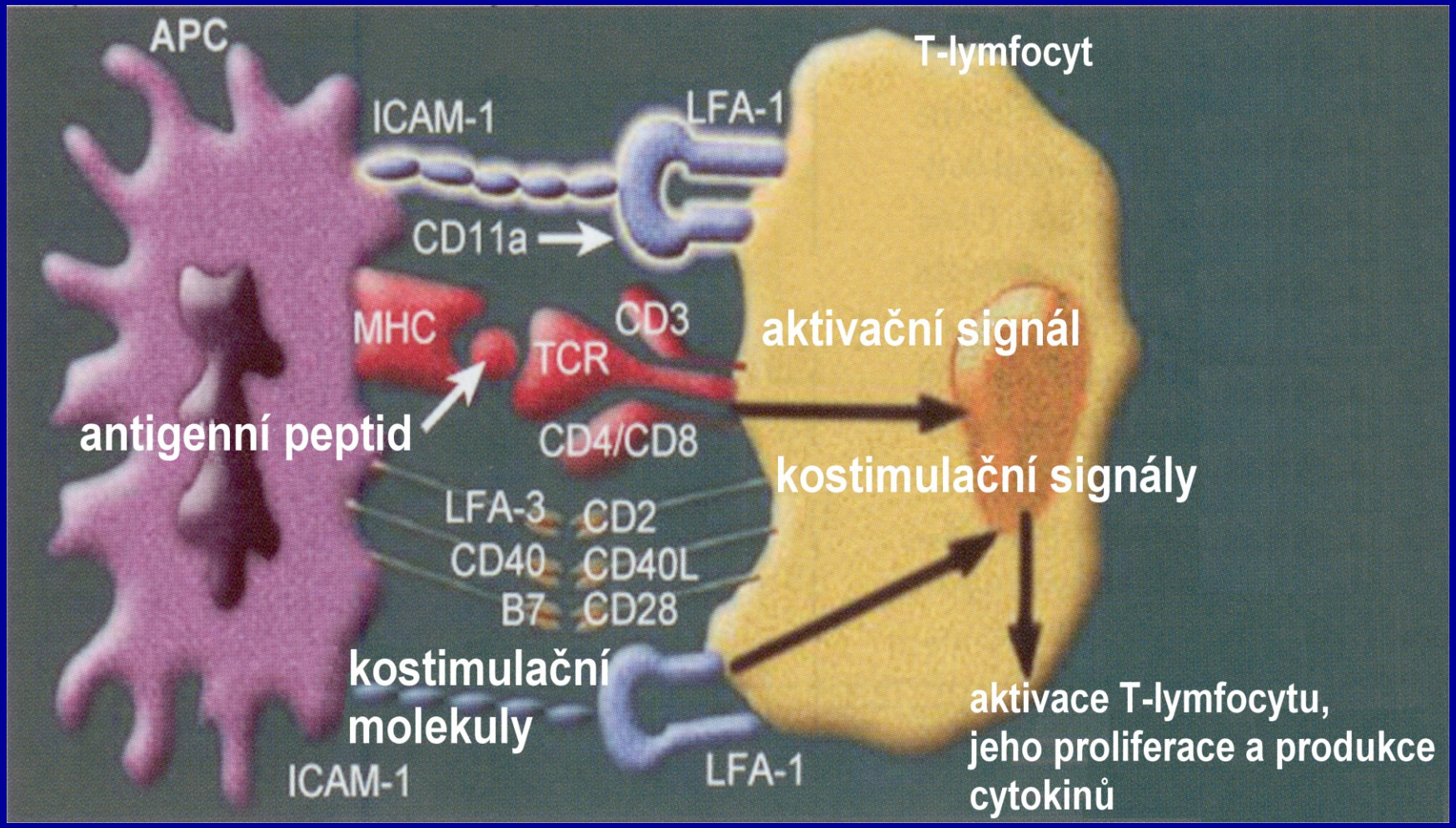
2 signální cesty: 1. Signál 1 - prezentace antigenu buňkami APC naivním T-lymfocytům

- antigen je rozpoznán lymfocyty s TCR se znakem CD3, dochází k vazbě

2. Kostimulační signál

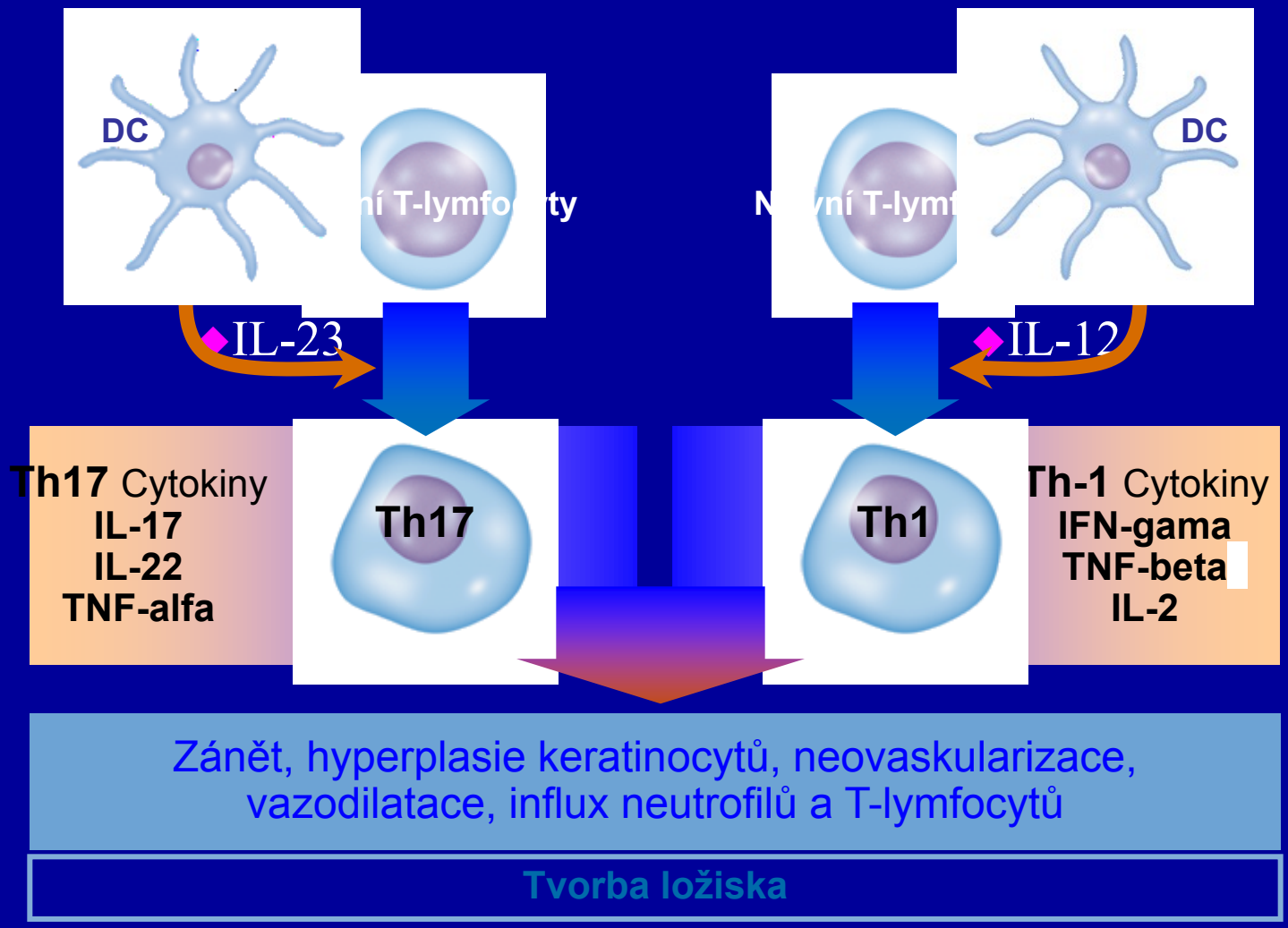
- zajišťován vazbou mezi molekulami buněčných povrchů zúčastněných buněk
- např. LFA-3/CD2, CD80/CD28, LFA-1/ICAM-1

Bez 2. signálu nedojde k aktivaci.



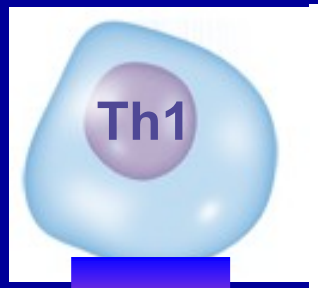
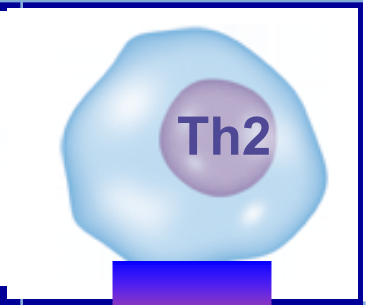
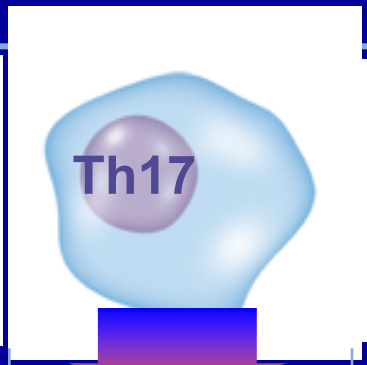
Podle Gottliebové, 2004

IL-12 a IL-23 určují prostředí pro T-helpery u psoriázy[1,2]

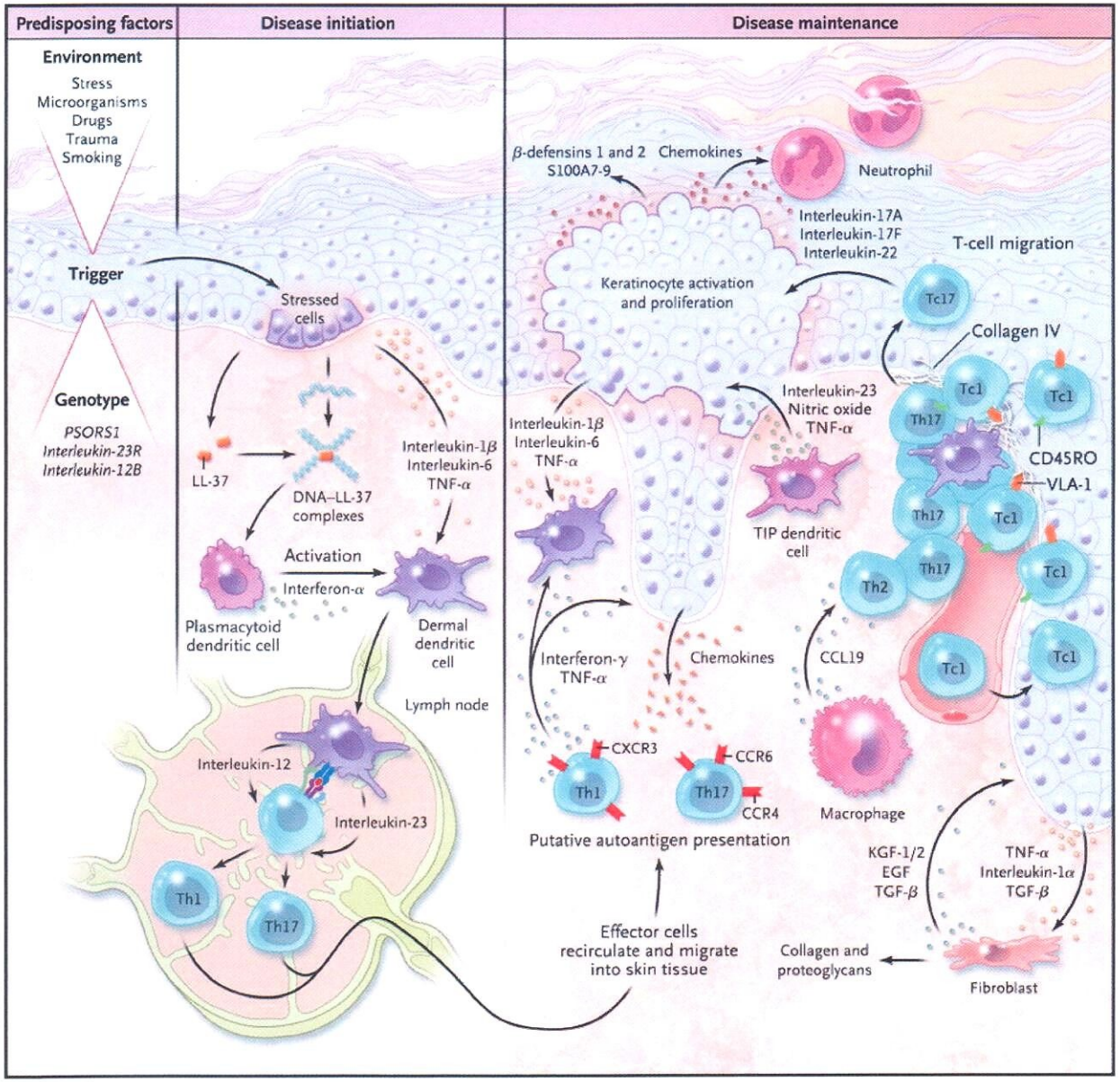


» 1. Gately MK, et al. Annu Rev Immunol. 1998; 16:495-521. 2. Wilson NJ, et al. Nat Immunol. 2007; 8:950-7.

T –lymfocyty v psoriatických plakách: Th1 a Th17 [1,2]

◆Subset				
◆Určující cytokiny[3-5]	◆**IFN-**	◆**IL-4**	◆**IL-17** ◆**IL-22**	◆**IL-10** ◆**TGF-**
◆Prokázané v psoriatických ložiscích[6]	◆Ano	◆Ne	◆Ano	◆Nízká hladina

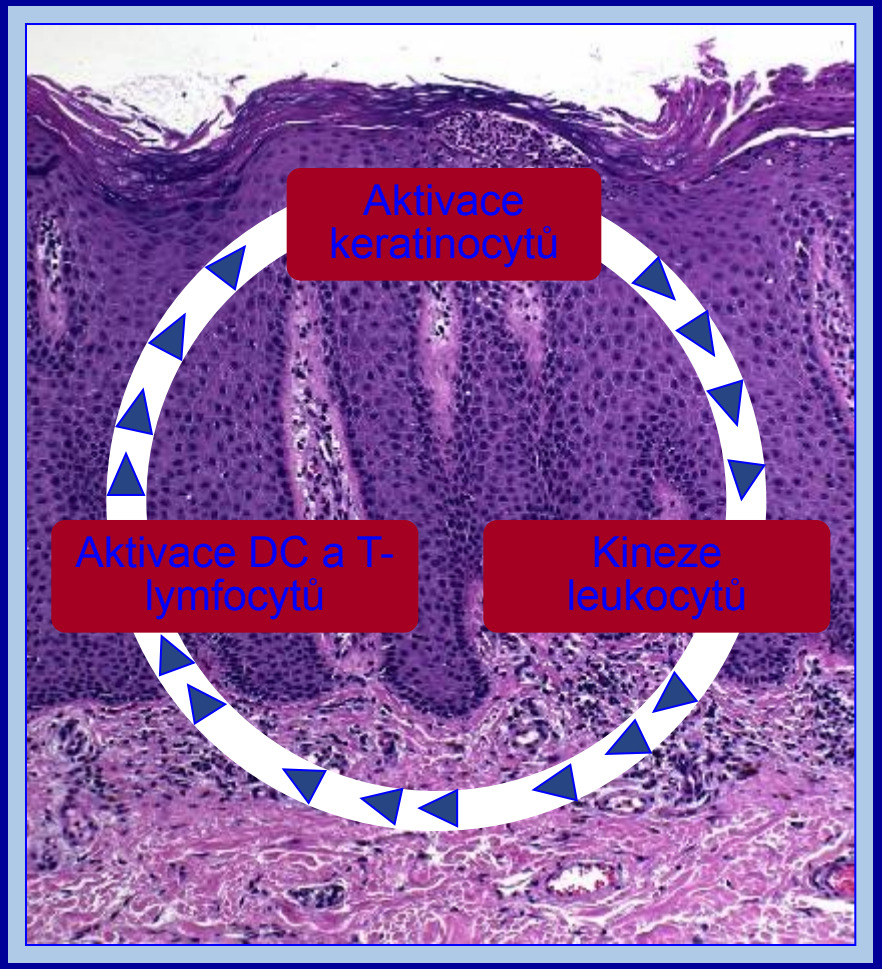
– 1. Austin LM, et al. J Invest Dermatol. 1999;113:752-9. 2. Sabat R, et al. Exp Dermatol. 2007;16:779-98. 3. Janeway CA, et al. Immunobiology. 5th ed. New York: Garland; 2001. 4. Wilson NJ, et al. Nat Immunol. 2007;8(9):950-7.5. Kagen MH, et al. Ernst Schering Res Found Workshop. 2006(56):193-209.
6. Lowes MA, et al. J Invest Dermatol. 2008. EPub 2008 Jan 17.



Nestle FO, Kaplan DH, Barker J.: N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):496-509

Infiltrace T-lymfocyty, angiogeneze a epidermální hyperplasie: circulus vitiosus u psoriázy

– **Dendritické buňky, lymfocyty a keratinocyty spolu interagují v „circulus vitiosus“ k dosažení a augmentaci zánětlivého fenotypu**



◆**Image courtesy of of Professor J Prinz.**

Nickoloff BJ, et al. J Clin Invest. 2004;113(12):1664-75.

Imunobiologie IMID („immune mediated inflammatory diseases“)

Senzitizace

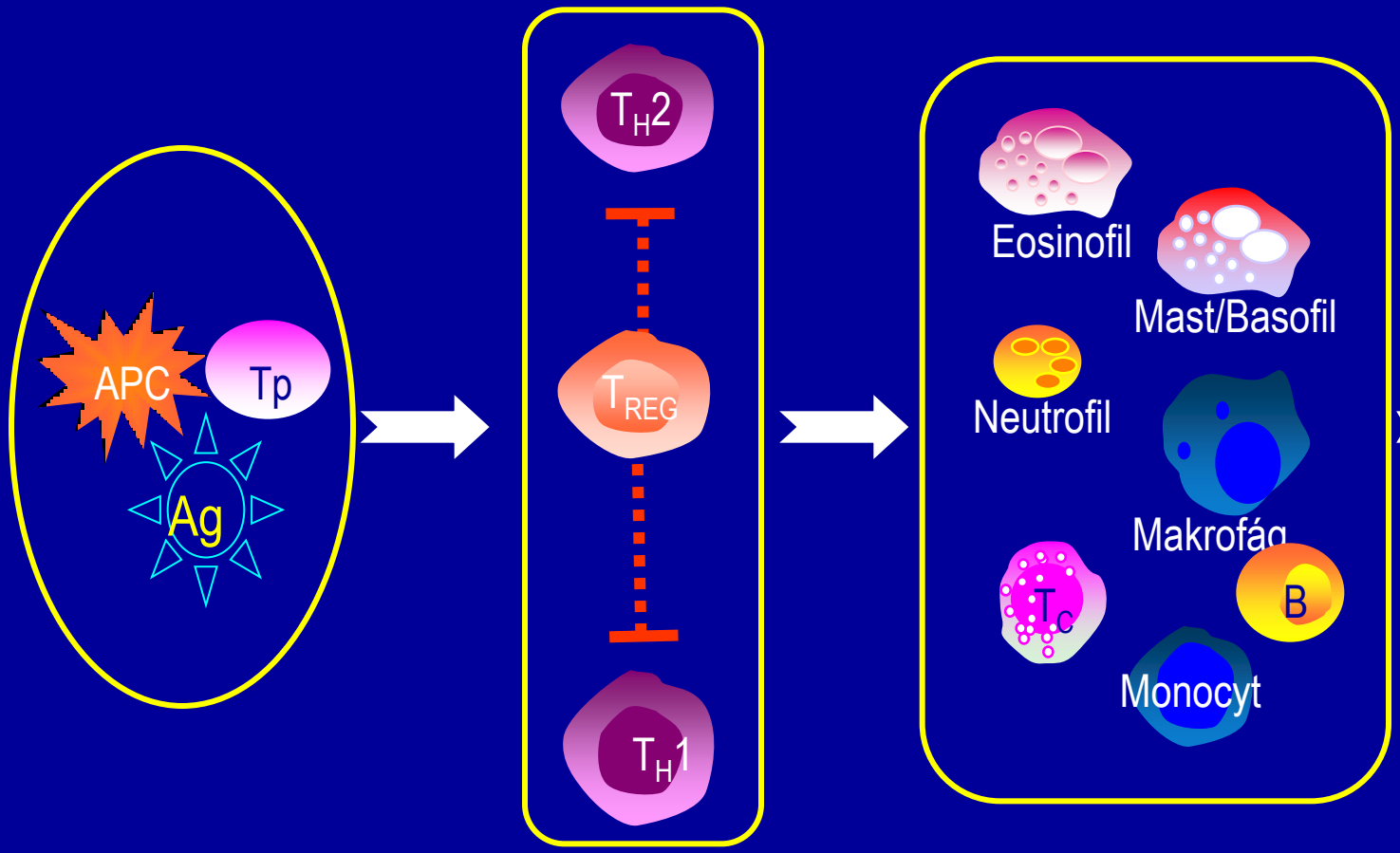
Vývoj patogenních T-buněk

Nerovnováha efektor/ supresor

Místní zánět

Tkáňové poškození

Fibróza



I.M.I.D.

- Alergie
- Ankylozující Spondylitis
- Astma
- Crohnova nemoc
- Graft Rejection
- Sclerosis multiplex
- Psoriasis
- Psoriatická Artritis
- Revmatoidní Artritis
- Sarcoidosis
- SLE
- Type I DM
- Ulcerativní Colitis
- Uveitis

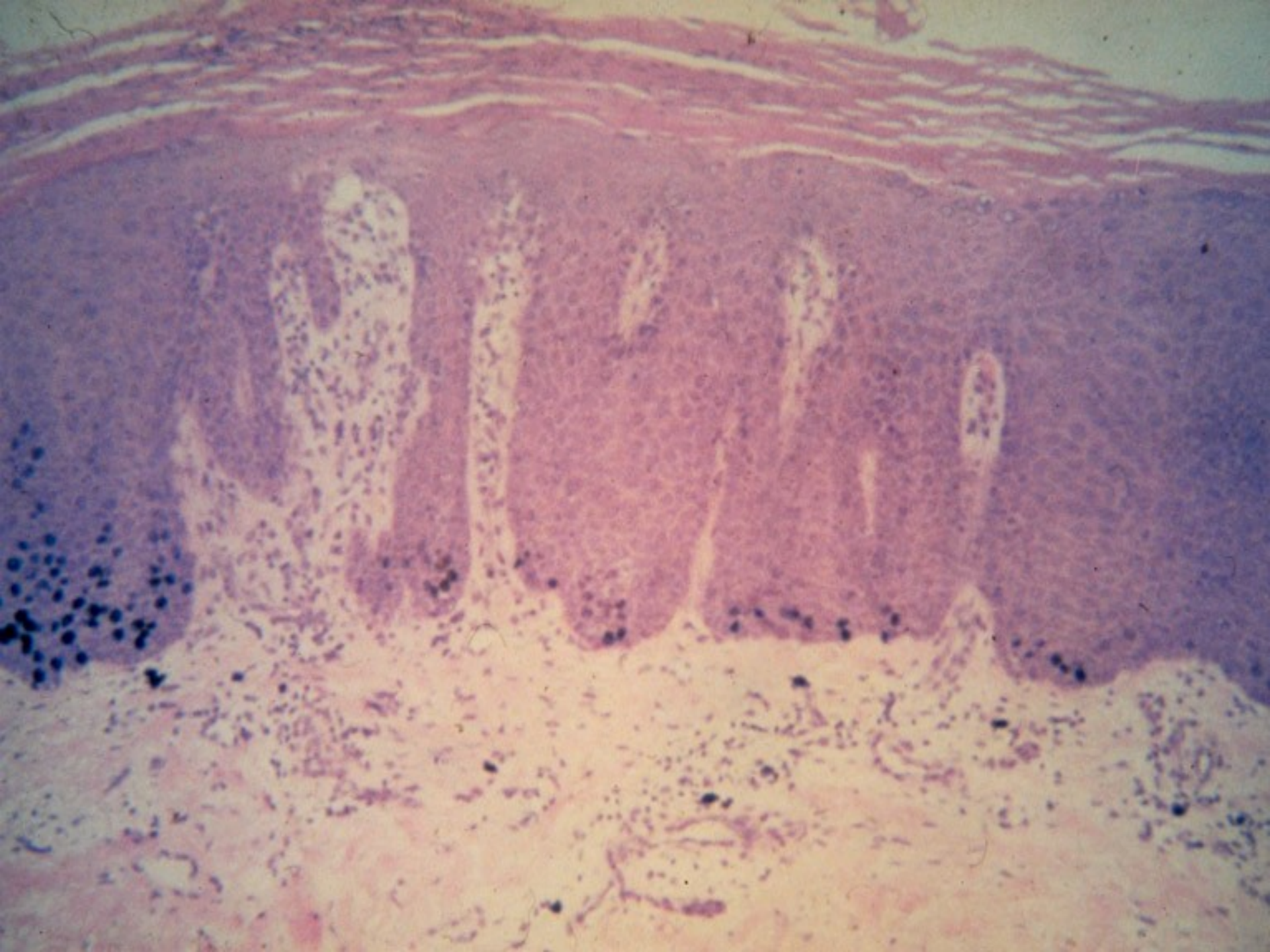
Histopatologické rysy

- **Psoriasis vulgaris**

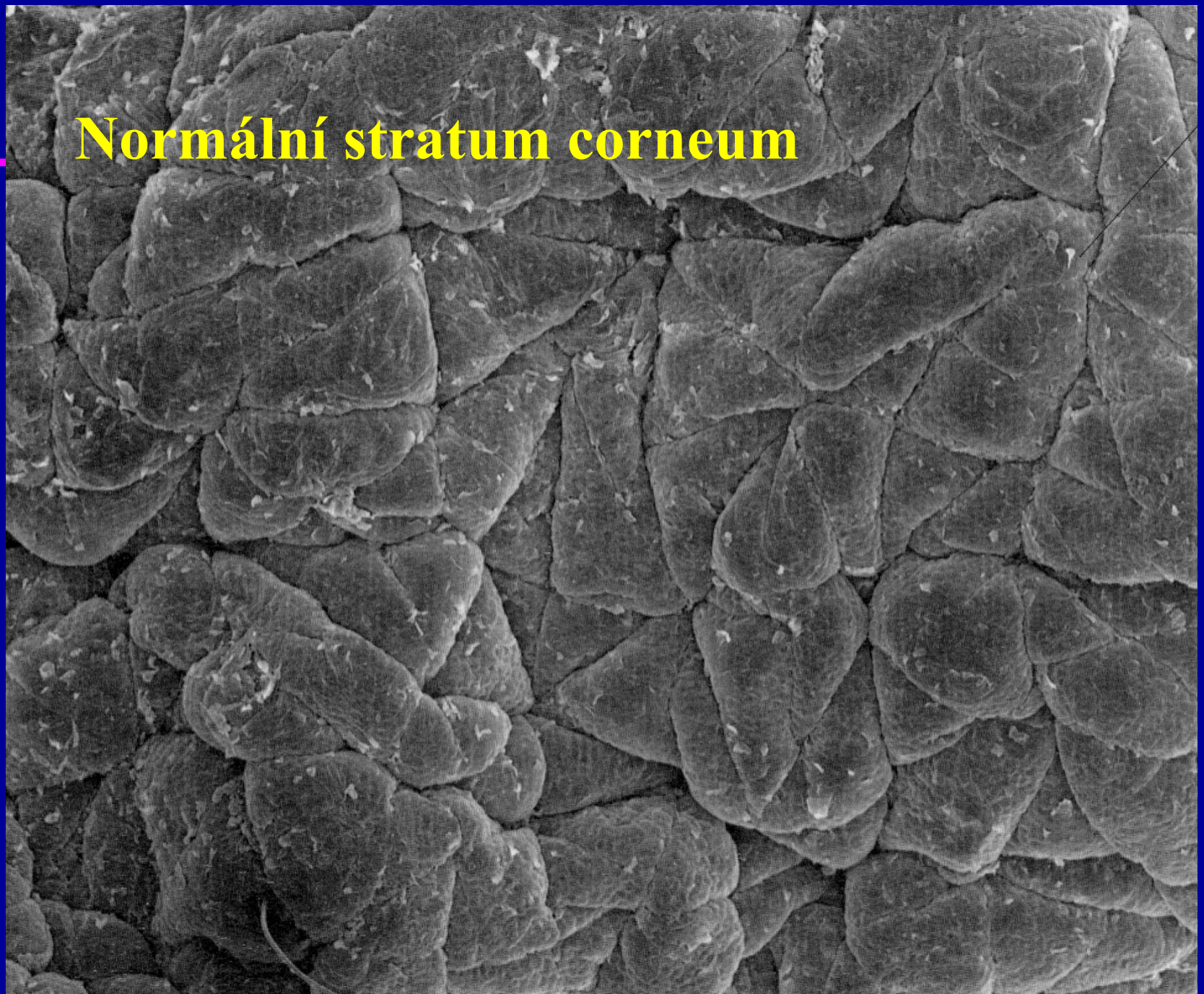
  - hyperproliferace epidermis s parakeratózou a akantózou
  - papilomatoza
  - dermální edém
  - vasodilatace v papilární dermis s neutrofily a mastocyty perivaskulárně
  - průnik polymorfonukleárů do epidermis za tvorby Munroových mikroabscesů

Histopatologické rysy

- **Psoriasis pustulosa von Zumbusch**
  - akantóza s tvorbou spongiformních „Kogojových“ pustul splýváním neutrofilních mikroabscesů



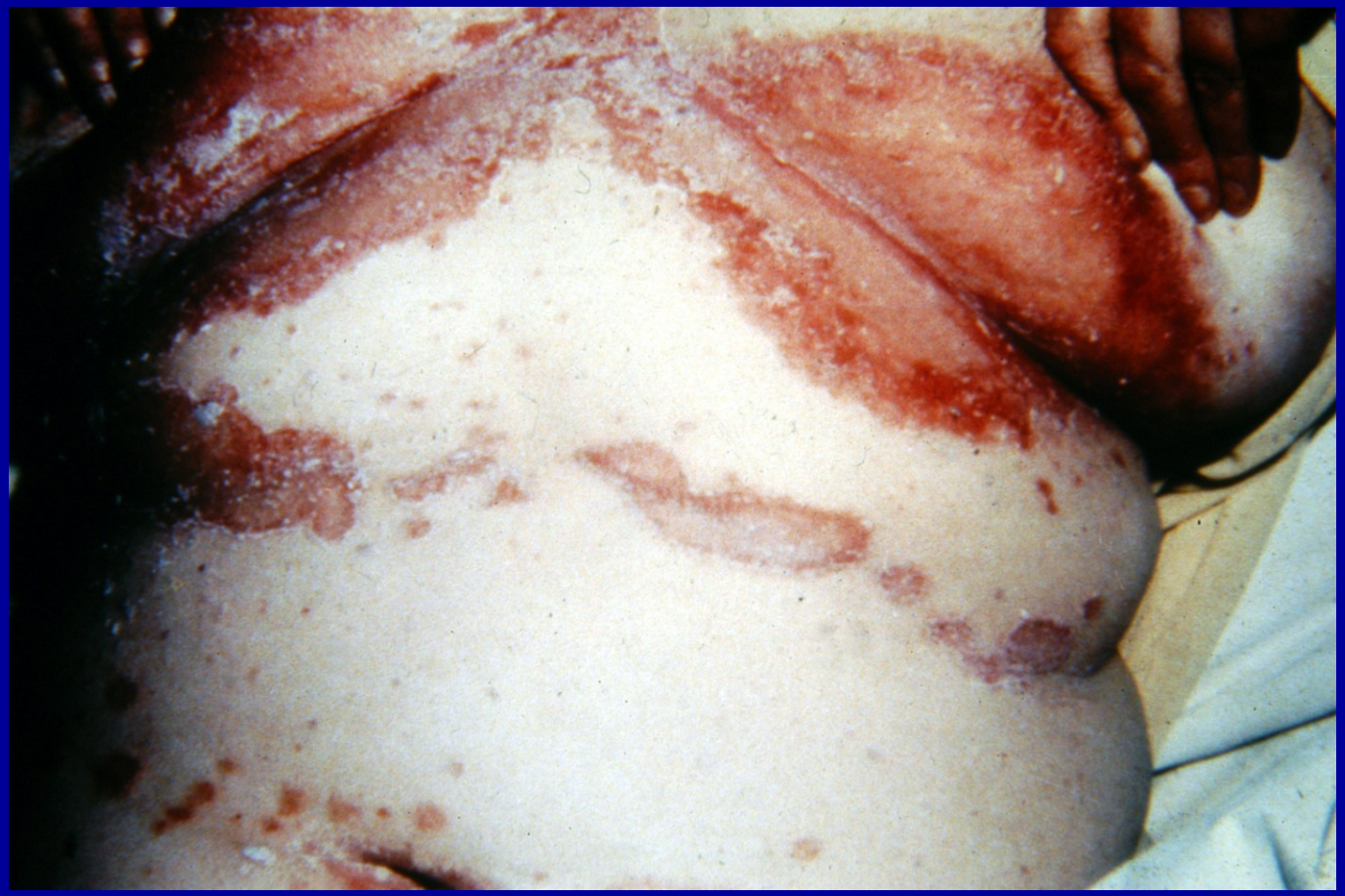
Normální stratum corneum



Stratum corneum u psoriázy

Typy psoriázy

- *Chronická forma* v obvyklých predilekcích
- *Chronická forma* v místech zapářkové lokalizace - *psoriasis inversa*
- *Kombinace* obvyklé chronické s inverzní
- Chronická forma v *palmoplantární* oblasti
- *Akutní výsevová* generalizovaná forma (často přítomen Koebnerův fenomén)



Typy psoriázy

- **Psoriatická erytrodermie**

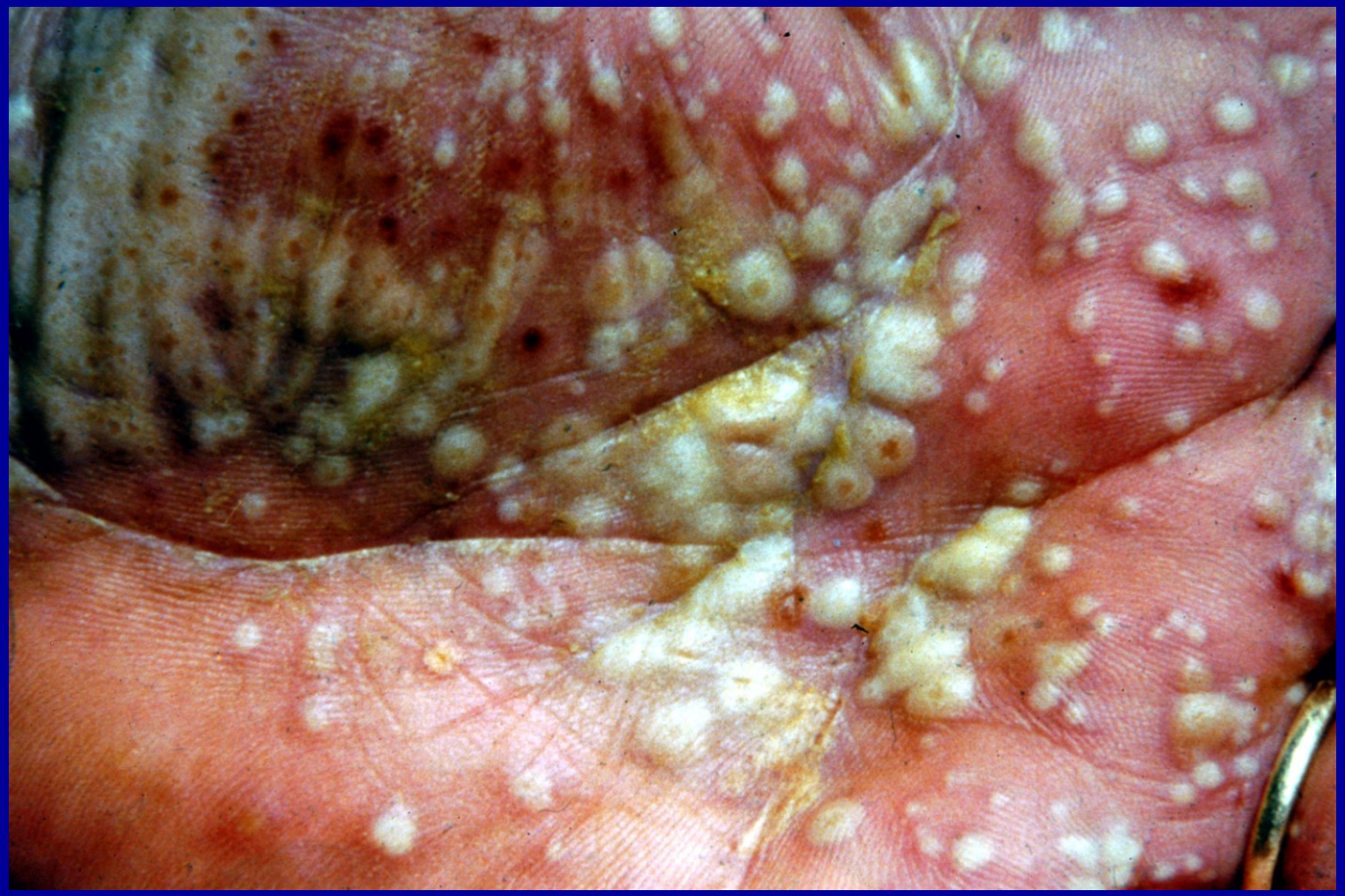
  - *exfoliativní* - s rychlým vznikem, horečkami, lymfadenopatií

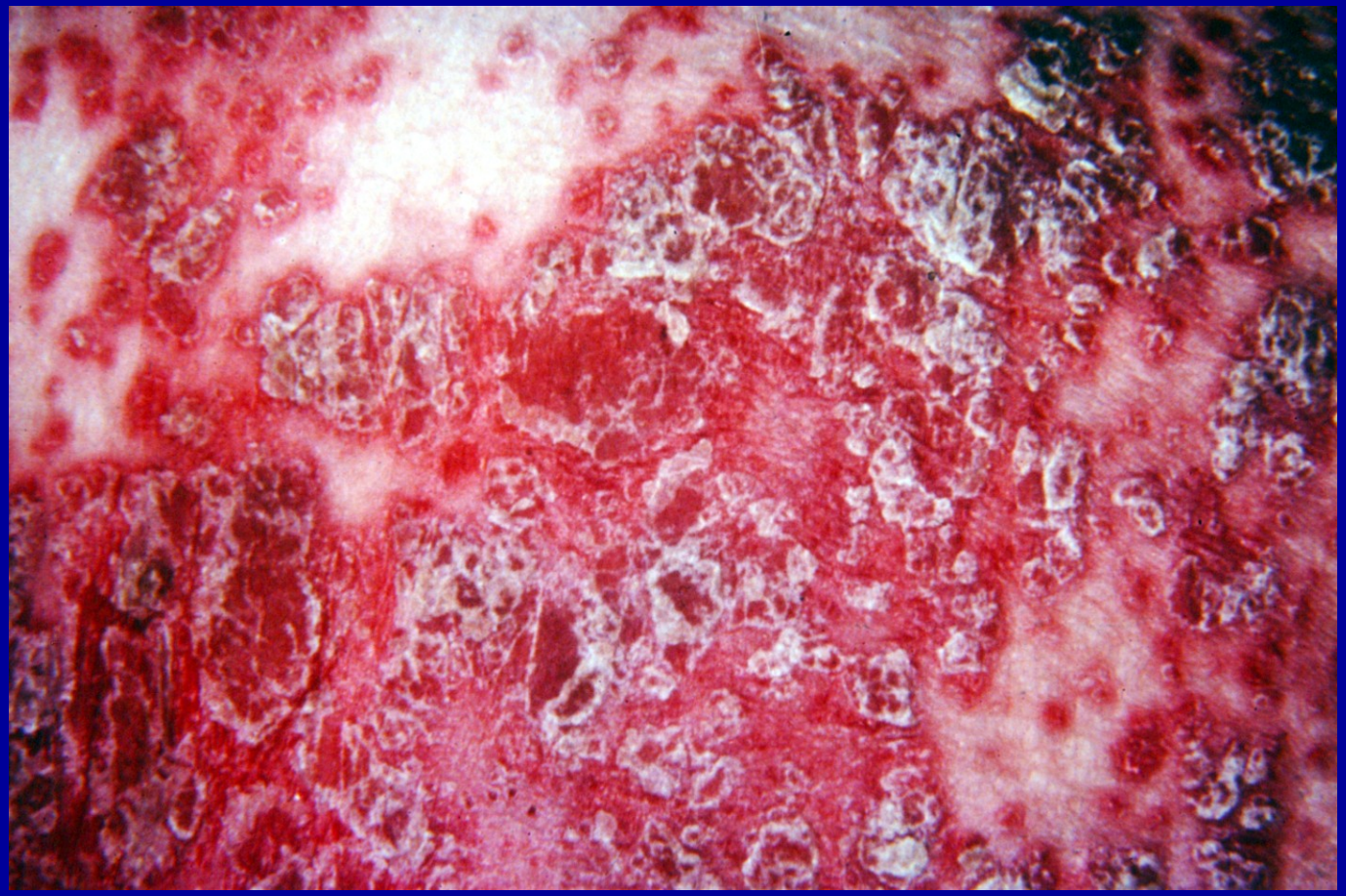
  - *s chronickým průběhem* - se zatížením kardiovaskulárního systému, negativní dusíkovou bilancí, tepelnou nestabilitou

- **Pustulózní psoriáza**

  - *psoriasis pustulosa gener. Zumbusch*

  - *lokalizovaný typ*





Typy psoriázy

- Psoriáza nehtů
- Psoriáza arthropatická
- Jiné formy či oblasti postižení

Základní milníky v léčbě psoriázy od konce 19. století

1888 Soli arzénu perorálně
kamenouhelný dehet
anthralin

1900 X-záření

1923 ultrafialové záření

1924 UVR + kamenouhelný dehet
(Goeckermanova kůra)

1947 vitamin A perorálně

Základní milníky v léčbě psoriázy od konce 19. století

1950 kortikosteroidy perorálně

1951 kortikosteroidy místně

1951 Aminopterin - antagonista kys. listové

1953 UVR + anthralin (Ingramova kůra)

1958 methotrexát

1970 etretinát

1974 psoraleny + UVA (PUVA)

Základní milníky v léčbě psoriázy od konce 19. století

1978 minutová terapie anthralinem

1985 deriváty D3 vitaminu

1986 cyklosporin

2. polovina 80. let - „Narrow band lamp“

Počátek 90. let retinoidy pro místní terapii psoriázy.

Další vývoj

Místní léčba u psoriázy

- **V léčbě výsevové psoriázy:**

  zklidňující místní terapie

  - např. indiferentní pasty a steroidní externa nižších tříd účinku

Místní léčba u psoriázy

V léčbě chronicko stacionární psoriázy:

- keratolytika
- emoliencia
- kortikosteroidy
- kamenouhelný dehet a jiné dehty
- anthralin a příbuzné látky
- deriváty D3 vitaminu
- antimikrobiální terapie
- některá nesteroidní antiflogistika
- retinoidy pro místní terapii psoriázy

KS v místní terapii psoriázy

- KS se váží na cytoplasmatické KS receptory, tento komplex proniká do buněčného jádra s vazbou na DNA a ovlivněním transkripce a ovlivněním syntézy biologicky aktivních proteinů, např. cytokinů – IL-1,2,6, IFN gama, TNF alfa
- KS inhibují vaskulární permeabilitu, dermální edém a migraci zánětlivých buněk do kůže, suprimují funkce fibroblastů, endotelií a leukocytů

KS v místní terapii psoriázy

KS v místní léčbě psoriázy nepostradatelné

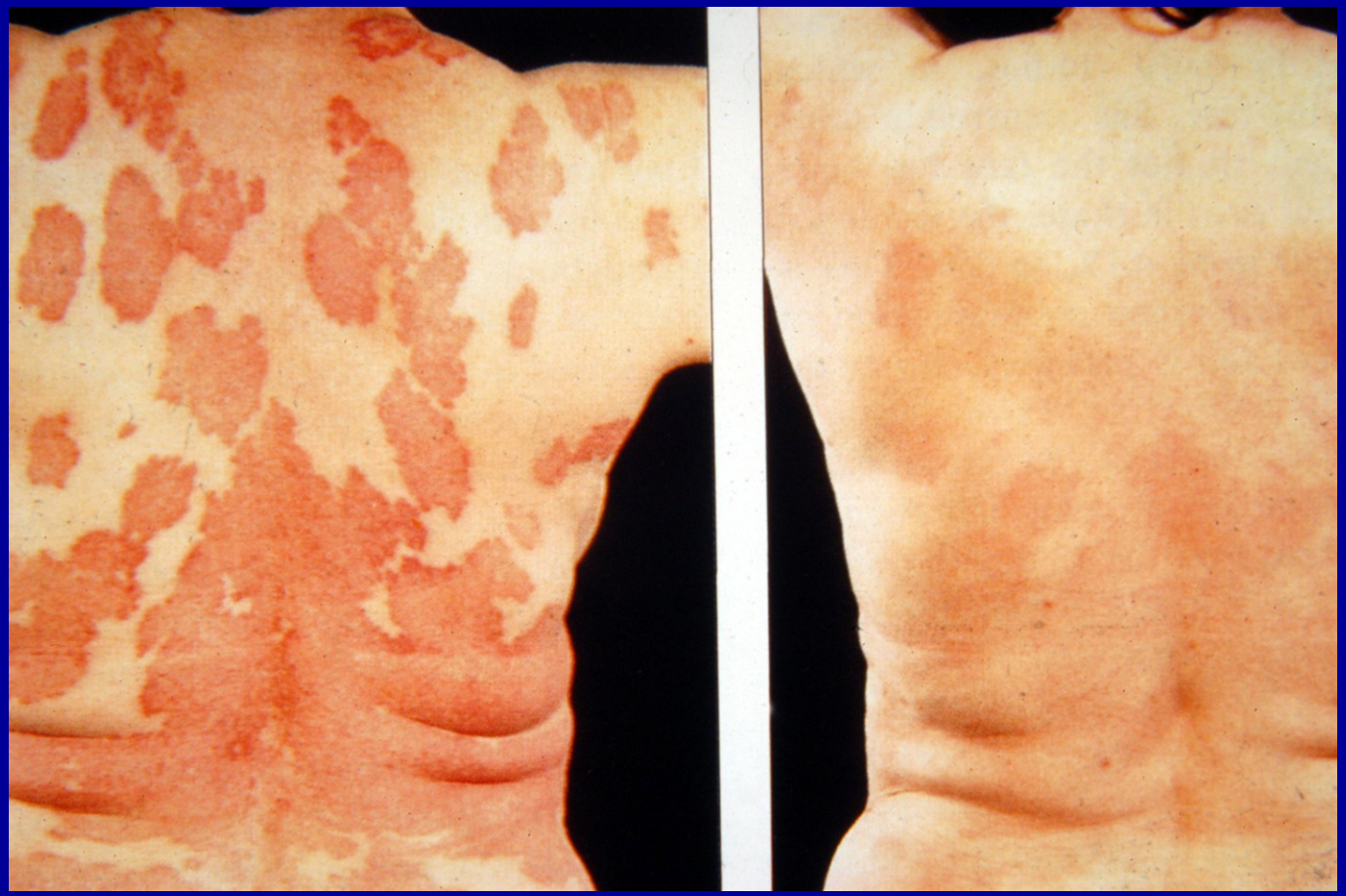
U akutních výsevů a v některých anatomických lokalizacích zvláště

Kosmetická přijatelnost, cena a dostupnost

Deriváty D3 vitaminu v místní aplikaci

- **Antiproliferativní efekty**
- **Exprese VDR** (receptoru pro D-vitamin)
- **Imunomodulační účinky**

  - snížení produkce IL-1, TNF [redacted] IL-6 monocyty
  - v psoriatické kůži - snížení počtu polymorfonukleárů, T- lymfocytů
  - snížení produkce IL-8 keratinocyty
  - zvýšení produkce IL-10 T-lymfocyty



Pacient, 1962 (psoriáza 3 roky)

výchozí stav před léčbou Daivobetem

po 1 měsíci terapie

Tazaroten

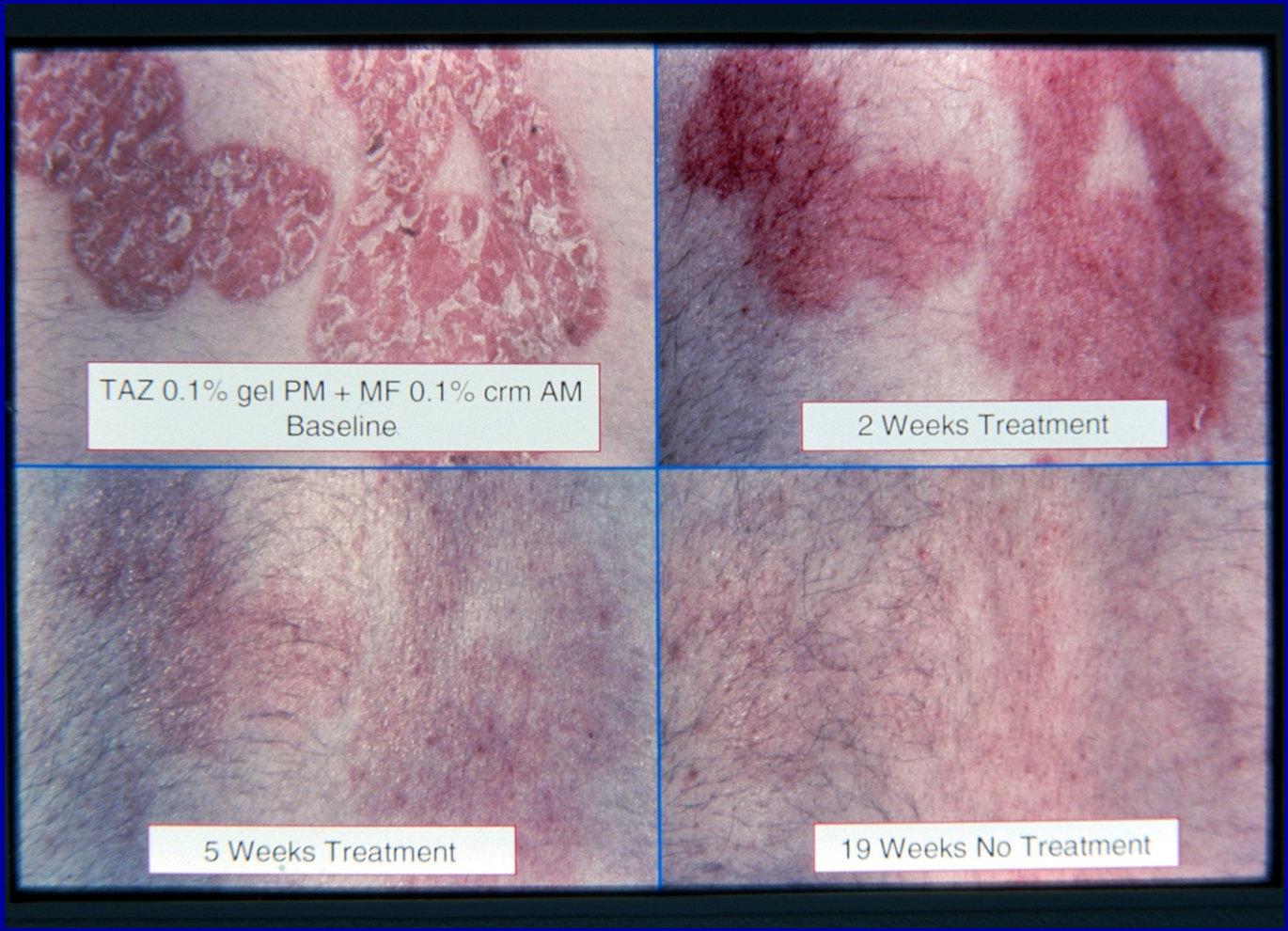
Neizomerizovatelný acetylovaný retinoid pro místní aplikaci

Agonista RAR

Účinky na úrovni zásahu do genové transkripce

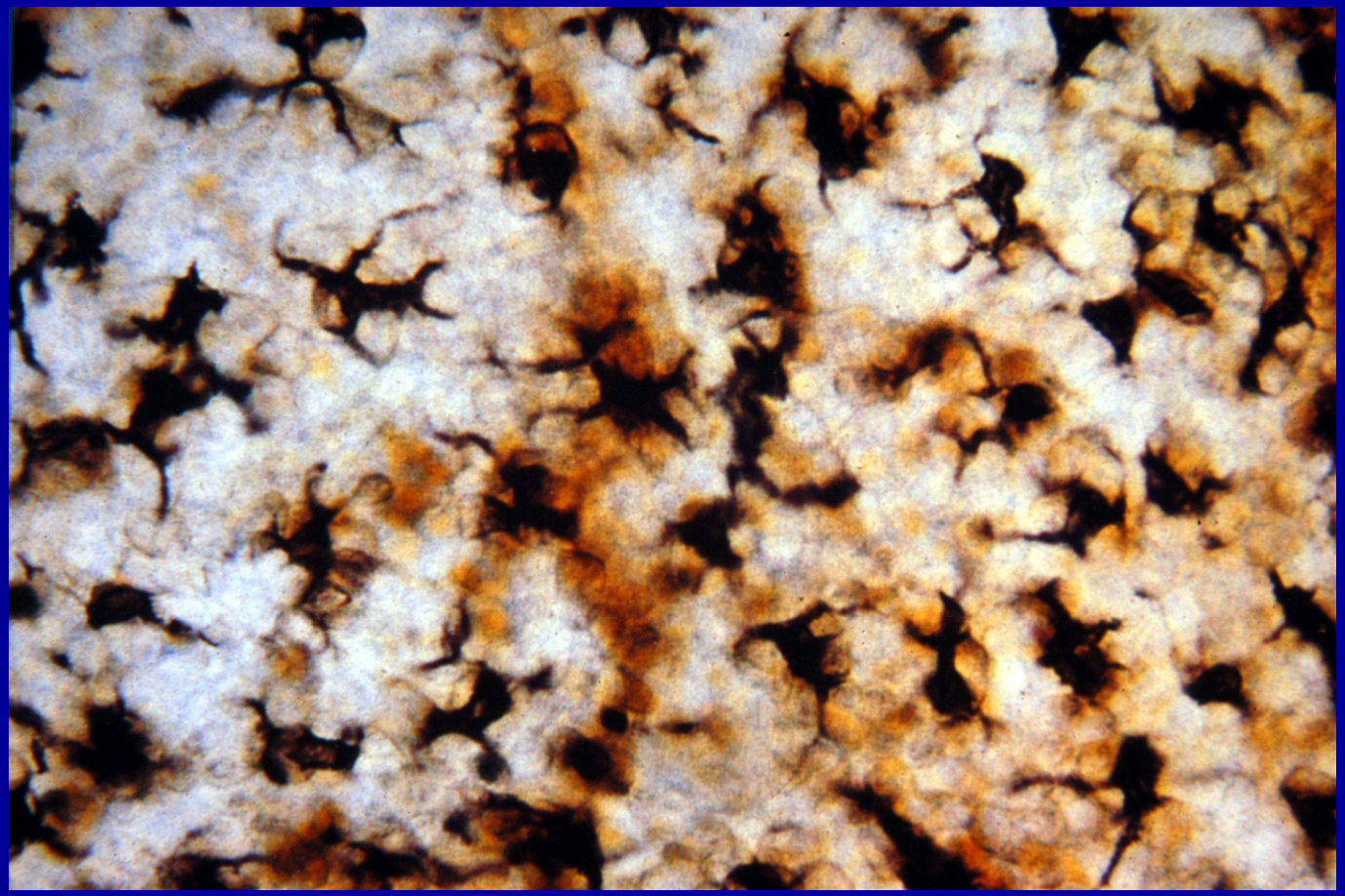
Pro lehké až středně těžké formy psoriázy v typické predilekci

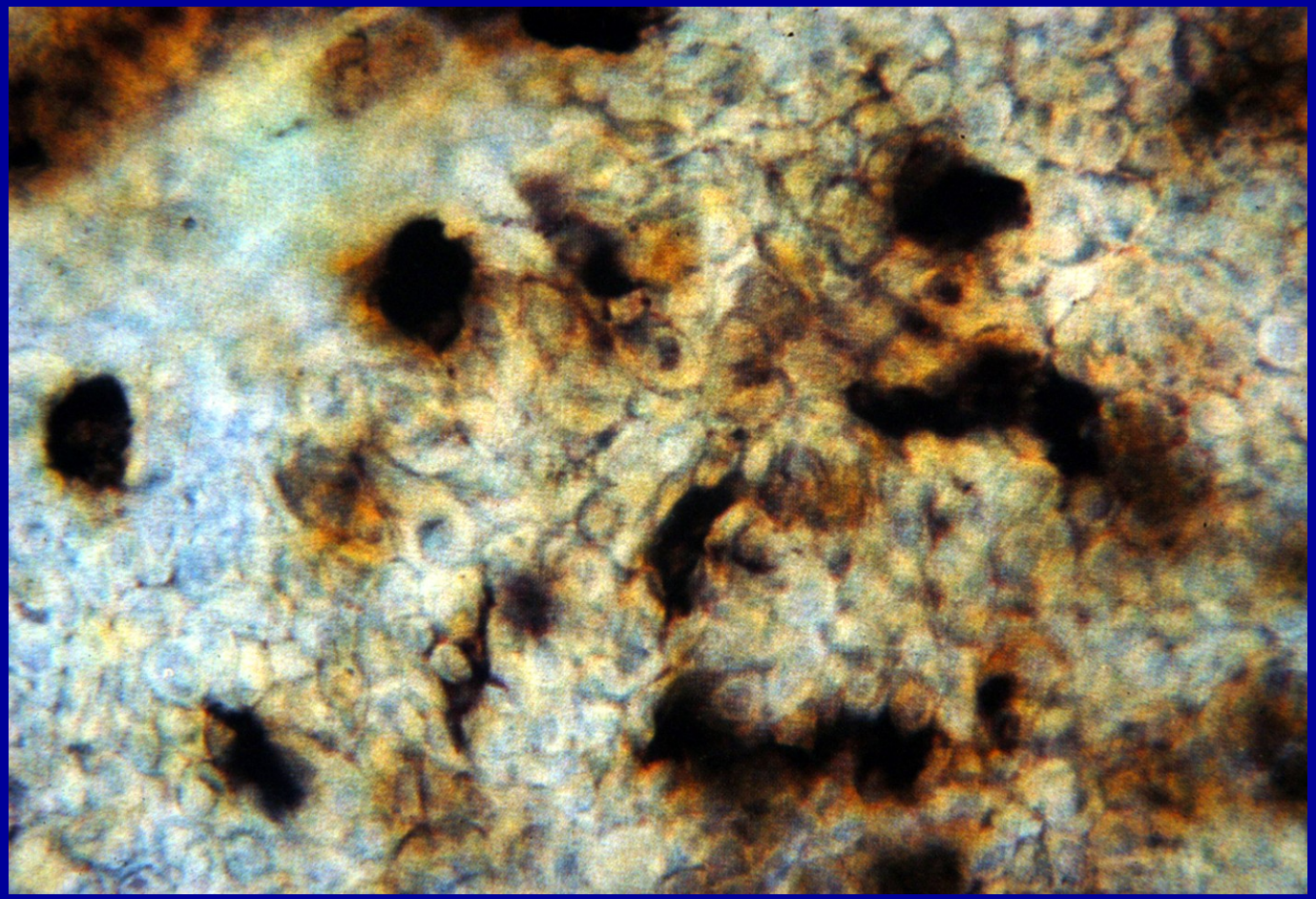
Vhodná kombinace s KS, nejlépe mometazonem furoátem


TAZ 0.1% gel PM + MF 0.1% crm AM
Baseline
2 Weeks Treatment
5 Weeks Treatment
19 Weeks No Treatment

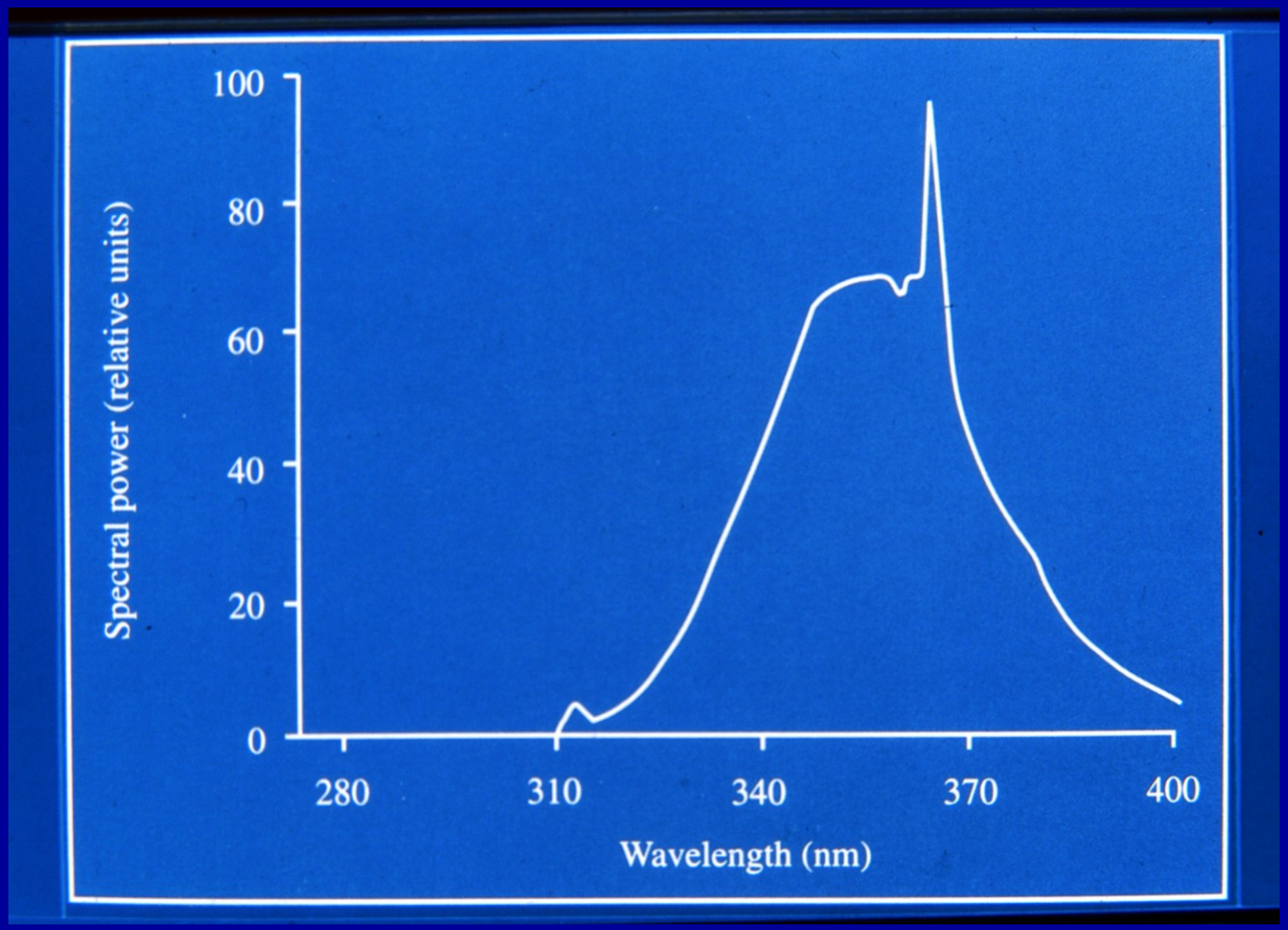
Fototerapie a fotochemoterapie

- Lampy emitující UVB - převážně vysokotlaké rtuťové výbojky, širokopásmé a úzkopásmé (úzký pruh UVB)
- SUP - selective ultraviolet phototherapy
- Fotochemoterapie - psoraleny + UVA (PUVA)
- Fotodynamická fototerapie?

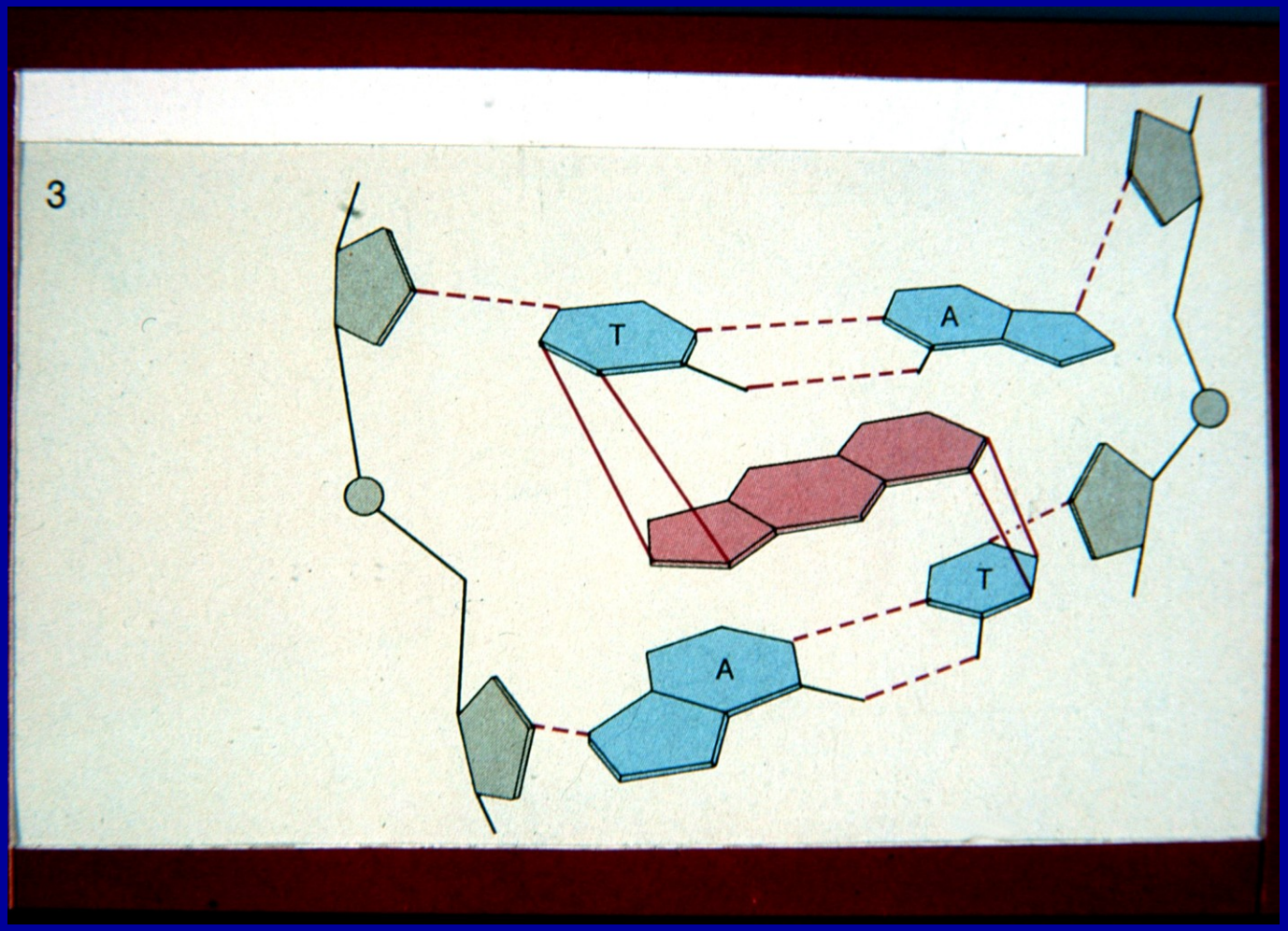


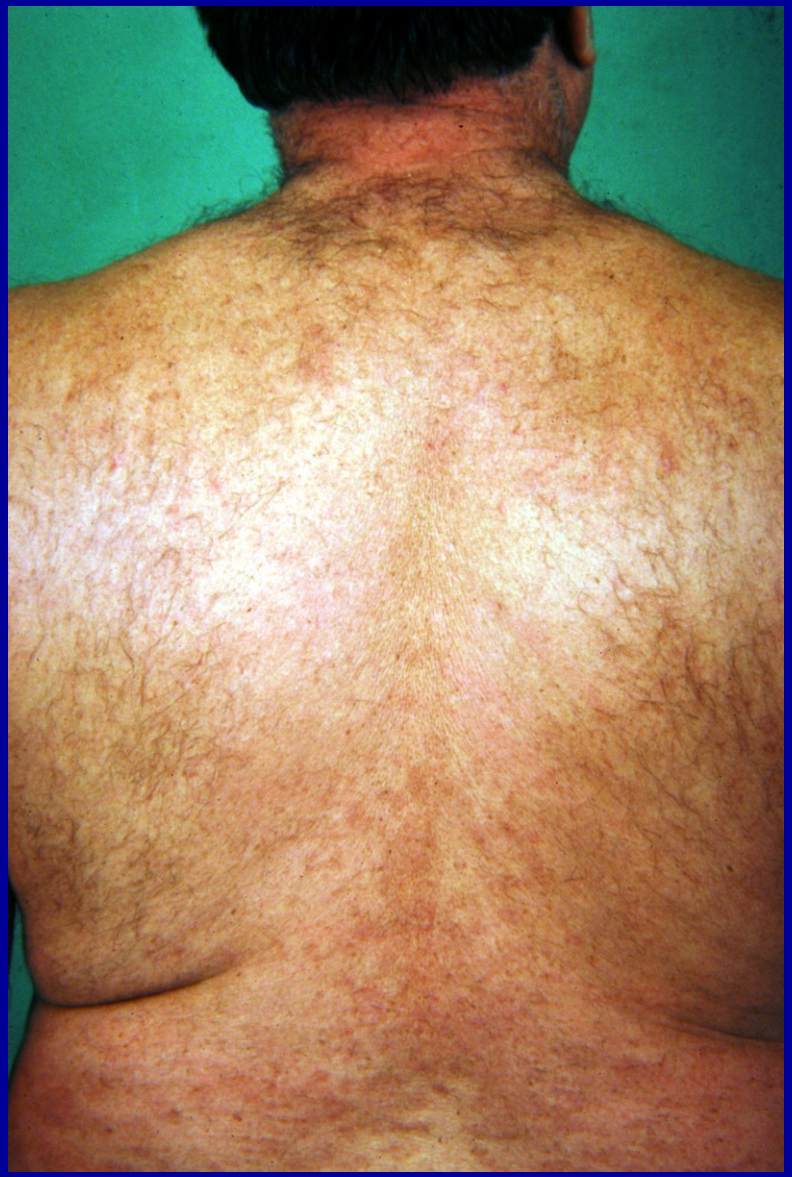


Fotochemoterapie - PUVA

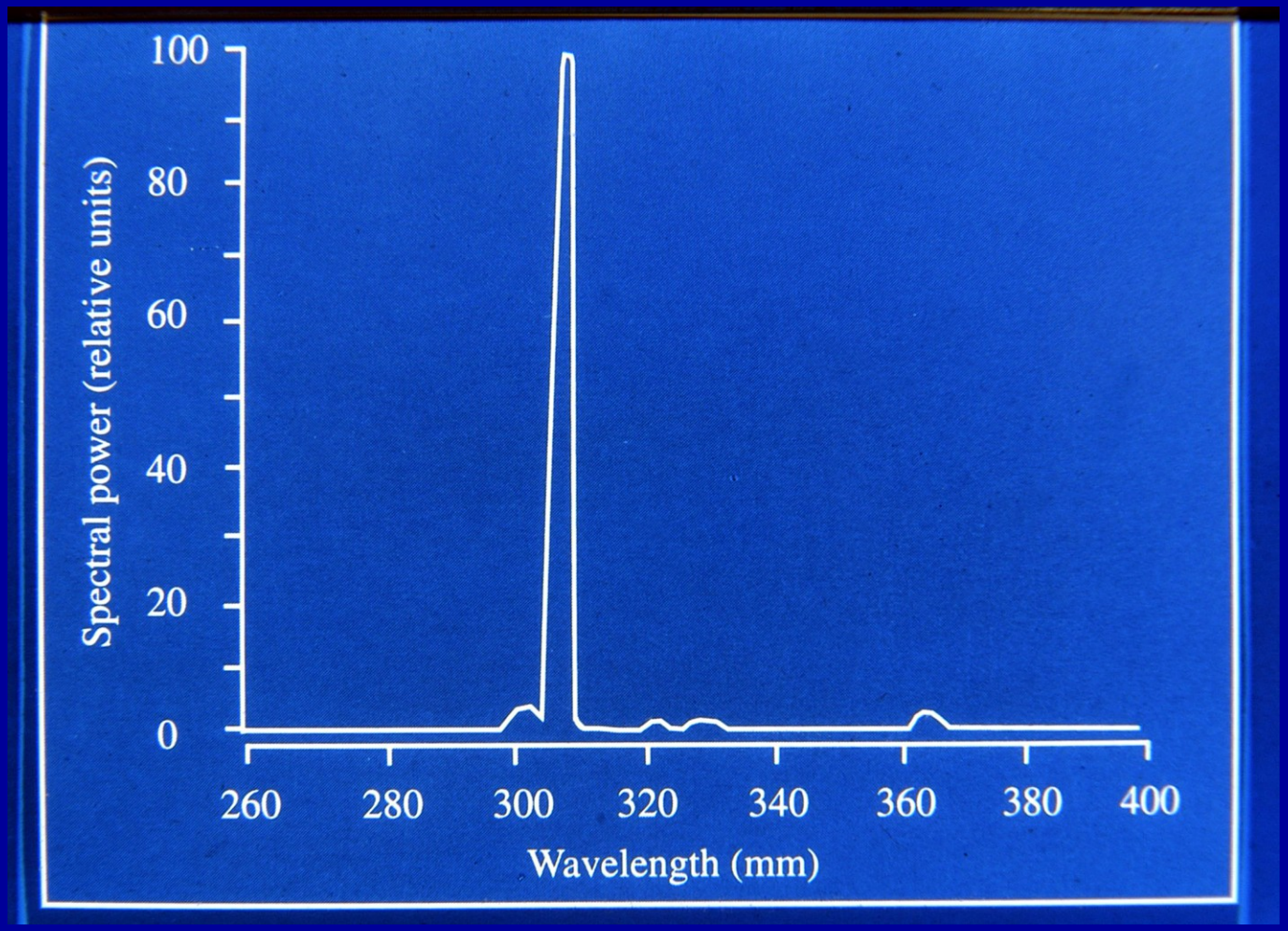


Fotochemoterapie - PUVA





UVB – „Narrow band lamp“



Celková terapie

- **Kortikosteroidy**

  - vzhledem k riziku rebound fenoménu nutno indikovat např. pro psoriatickou arthritis

- **Antibiotika**

  - k eliminaci fokálních ložisek infekce

Celková terapie - antimetabolity

- **Methotrexát** - antagonista kyseliny listové
- **Hydroxyurea** - purinový analog
- **6-Thioguanin** - purinový analog

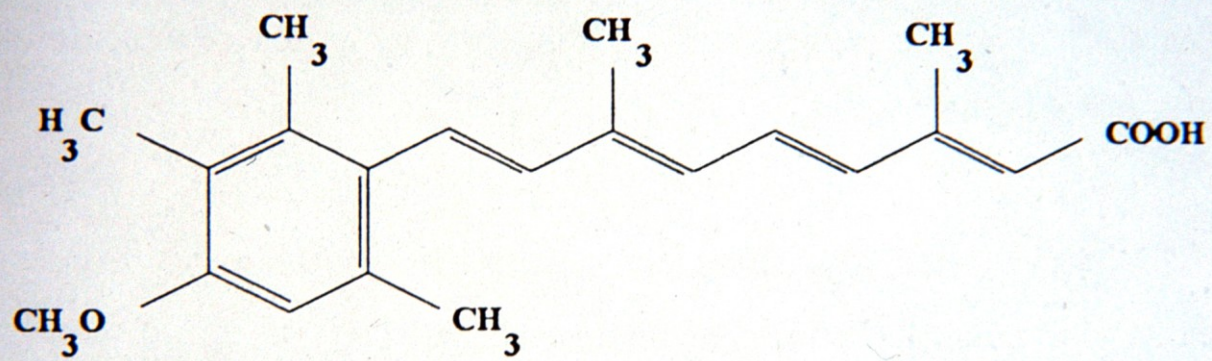
Celková terapie

- **Retinoidy:** acitretin (Neotigason)
  isotretinoin (Roaccutane)
- **Imunosupresiva:** Cyklosporin A (Neoral)
  Tacrolimus

Retinoidy

Acitretin

- Metabolit etretinátu
- Kratší biologický poločas - 60 hodin
- Možná zpětná konverze na etretinát malým množstvím alkoholu
- Účinek již na velmi bazální úrovni transkripce genů


CH3
CH3
CH3
H3C
COOH
CH3O
CH3

Imunosupresiva

Cyclosporin A

- Inhibuje především produkci IL-2, cytokinu zásadního pro aktivaci a proliferaci T-lymfocytů
- Vedlejší účinky v podobě renální dysfunkce a hypertenze

Další možnosti léčby

- **Psychologicko psychiatrické doplnění terapie**
- **Balneoterapie, thalassoterapie**
- **Další fyzikální formy terapie**

Léčba psoriázy

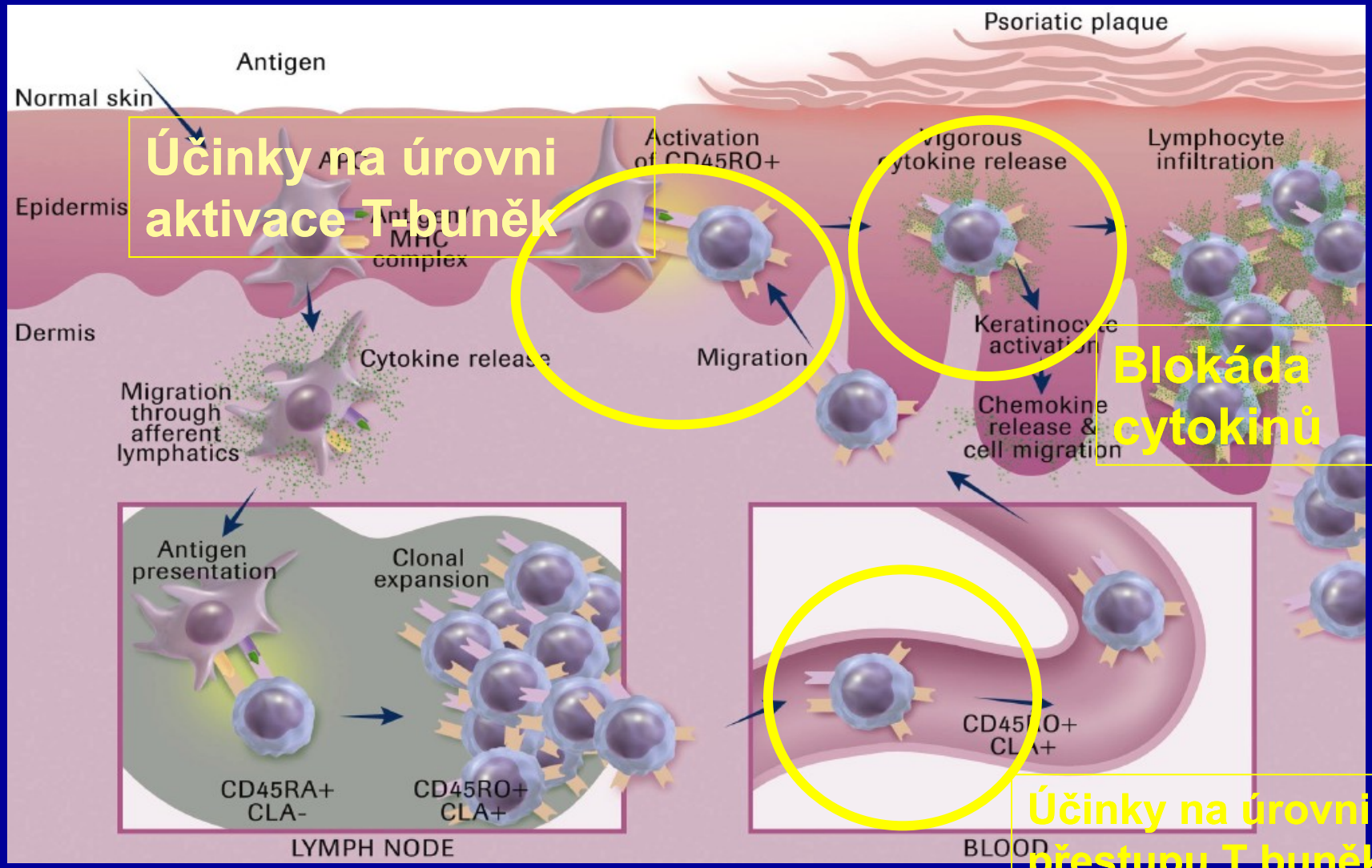
Vzrůstající závažnost

Místní léčba
Emoliencia
Keratolytika
Deltanoidy
Anthralin
Kortikosteroidy
Dehet
Tazaroten

Fototerapie
Přímé slunce
UVB širokopásmé
UVB úzkopásmé
UVB v kombinaci
PUVA
PUVA v kombinaci

Systémová léčba
Acitretin
Methotrexát
Cyklosporin
Sulfasalazin
Hydroxyurea
Takrolimus
Azathioprin

Můžeme najít specifický cíl v rámci imunitní odpovědi u psoriázy?



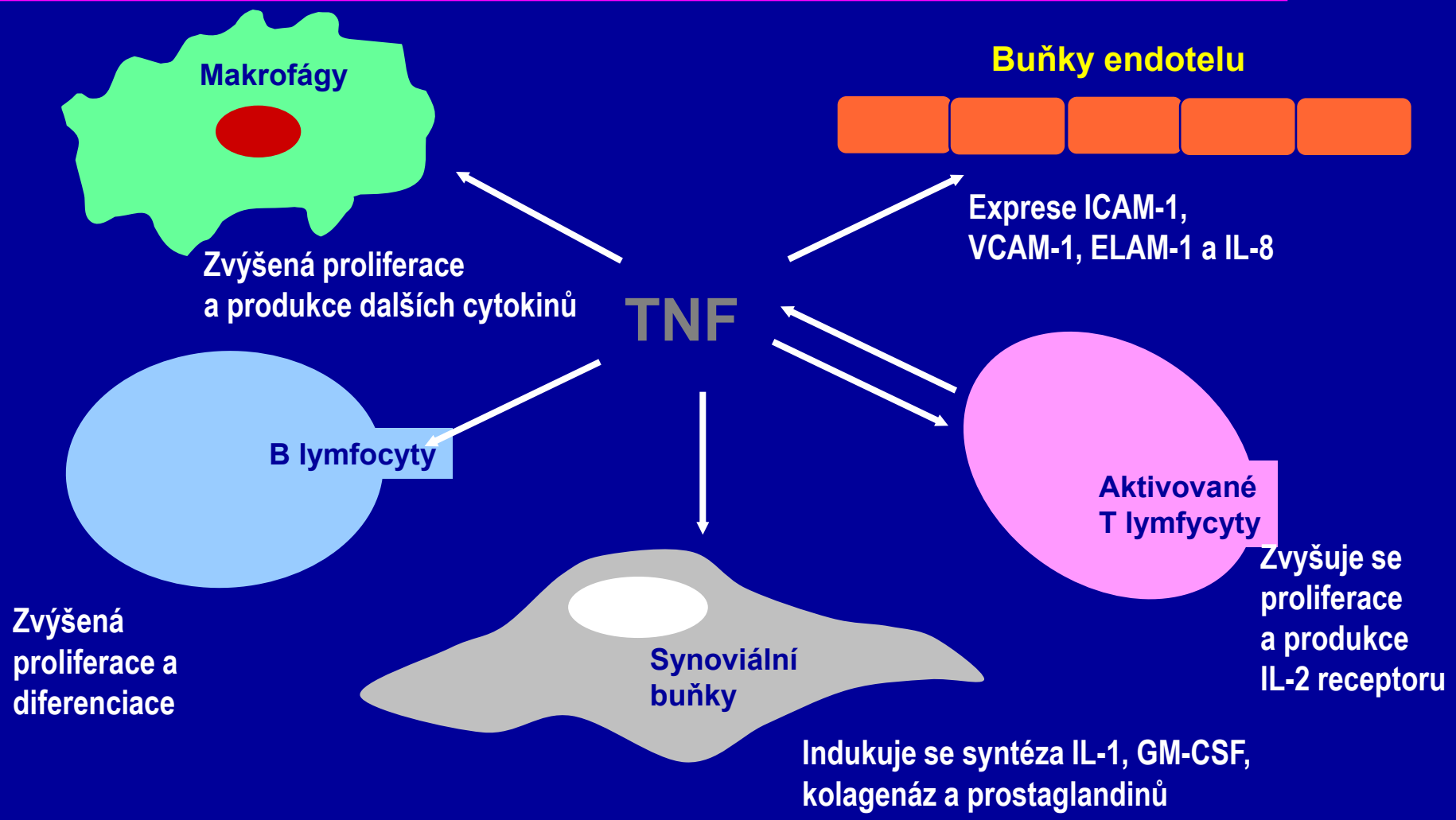
Účinky na úrovni aktivace T-buněk

Blokáda cytokinů

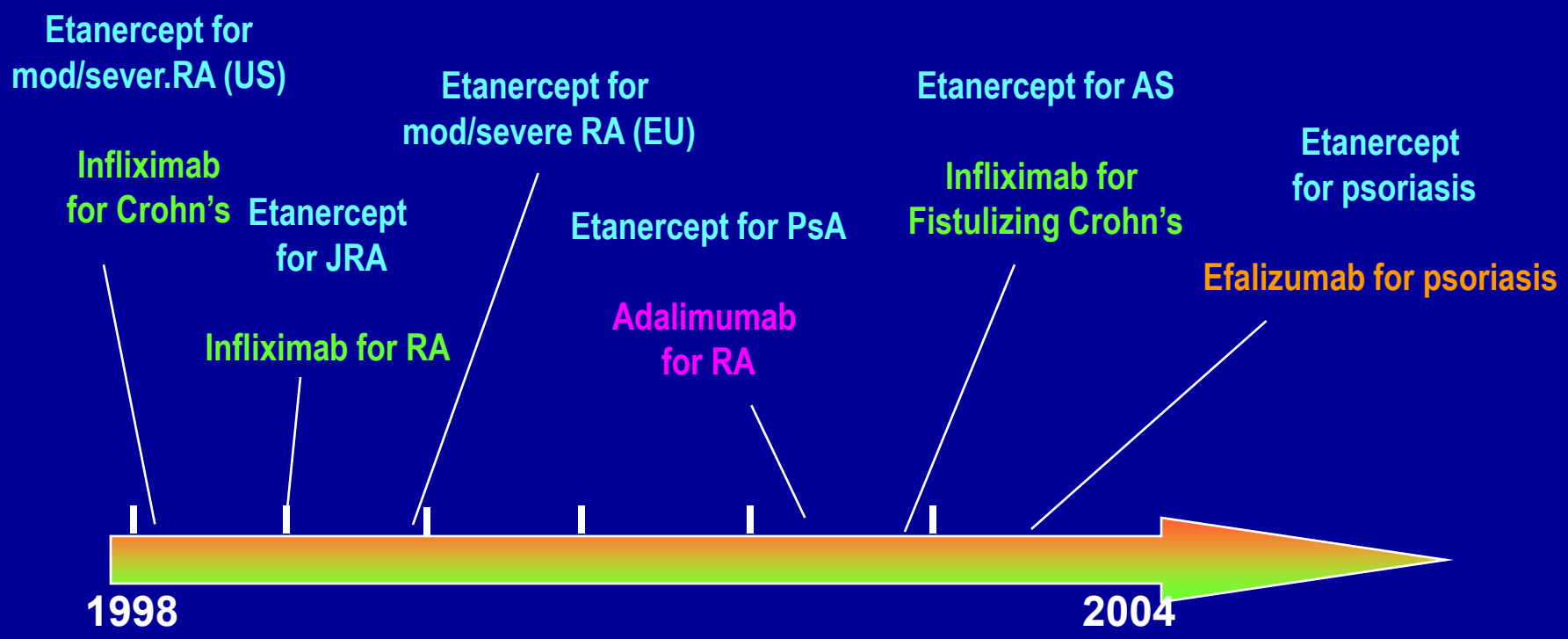
Účinky na úrovni přestupu T buněk z dermálních cév

Prinz JC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:257-70.

TNF jako klíčový cytokin u psoriázy



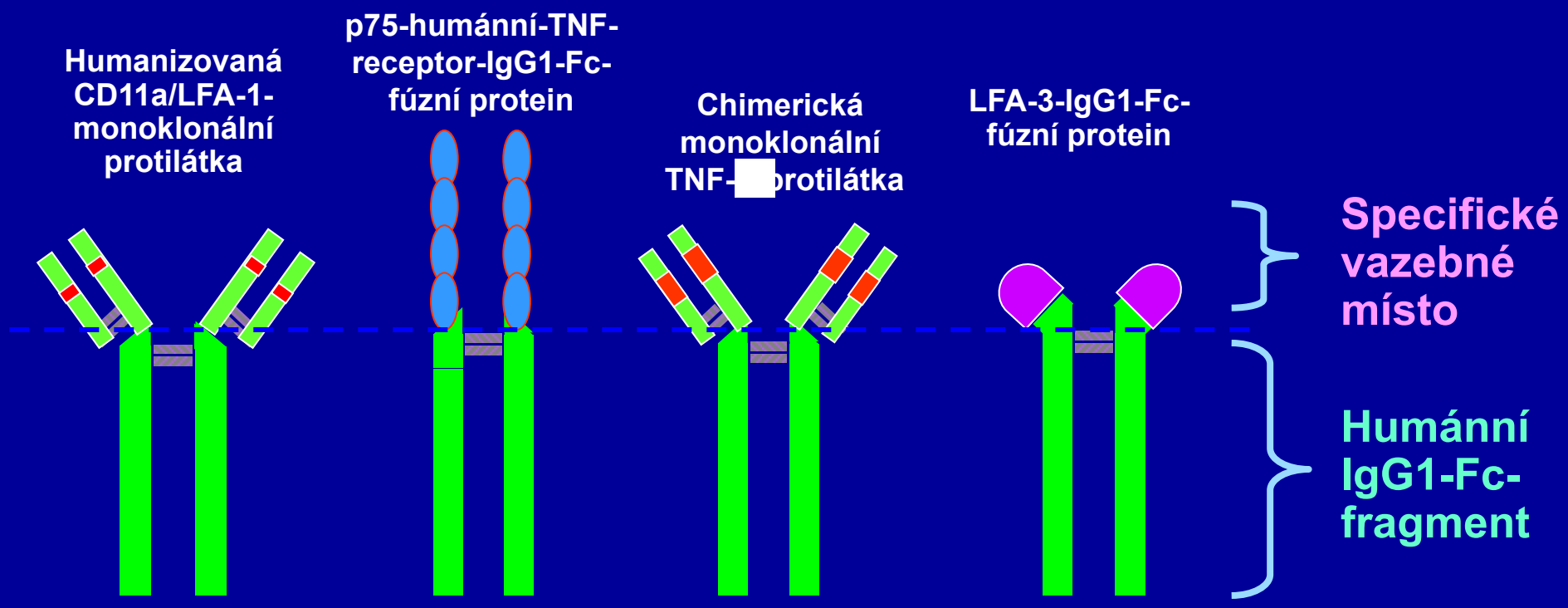
Zavedení biologických léků



Počet léčených pacientů	
Infliximab	>500,000
Etanercept	>280,000
Adalimumab	>75,000

Enbrel® etanercept

Biologická léčba, specificky zacílená na imunitní děje u psoriázy



Efalizumab
(*Raptiva*®)

-umab
humanizovaná

Etanercept
(*Enbrel*®)

-cept
receptor

Infliximab
(*Remicade*®)

-ximab
chimerická

Alefacept
(*Amevive*®)

Enbrel
etanercept

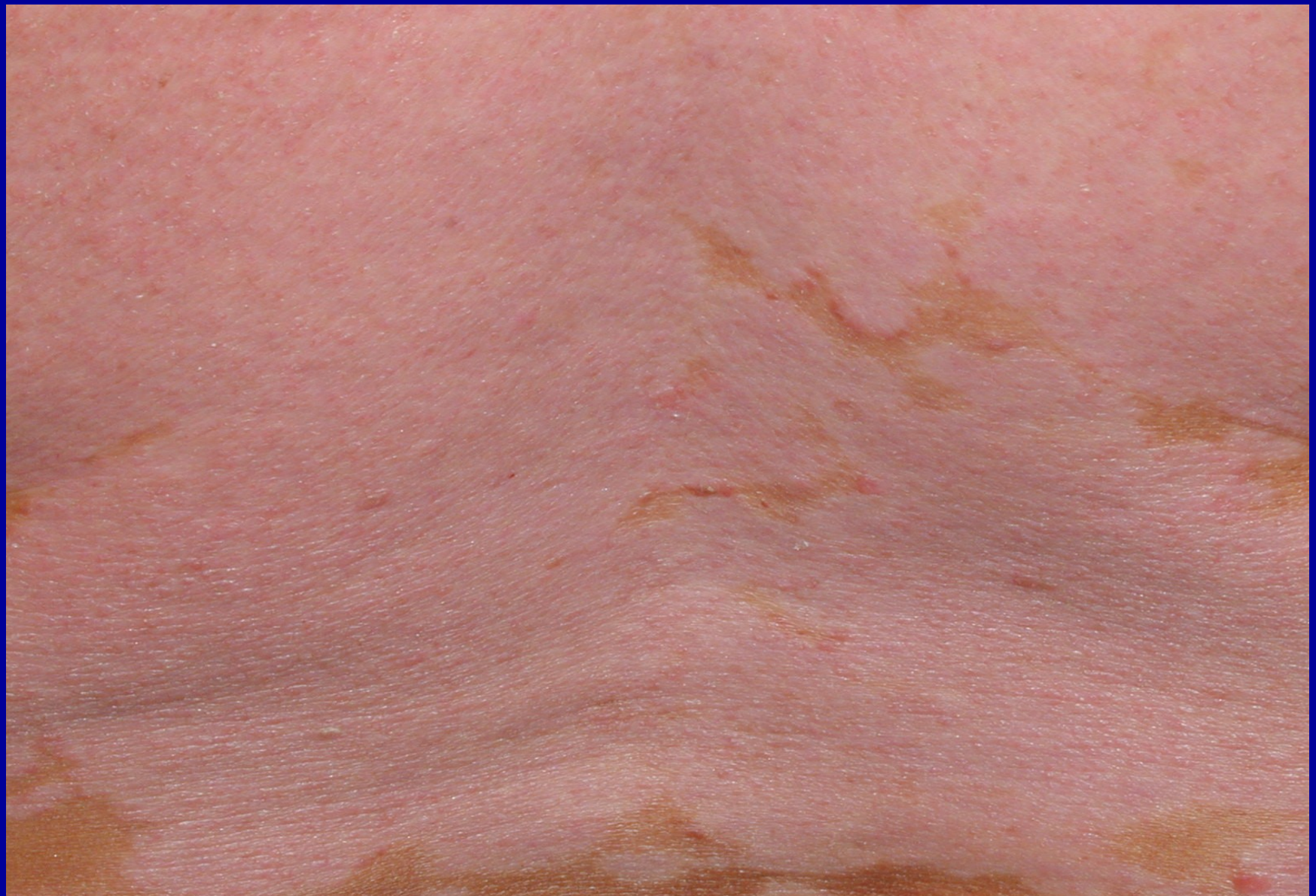
Před léčbou

Před léčbou

Před léčbou

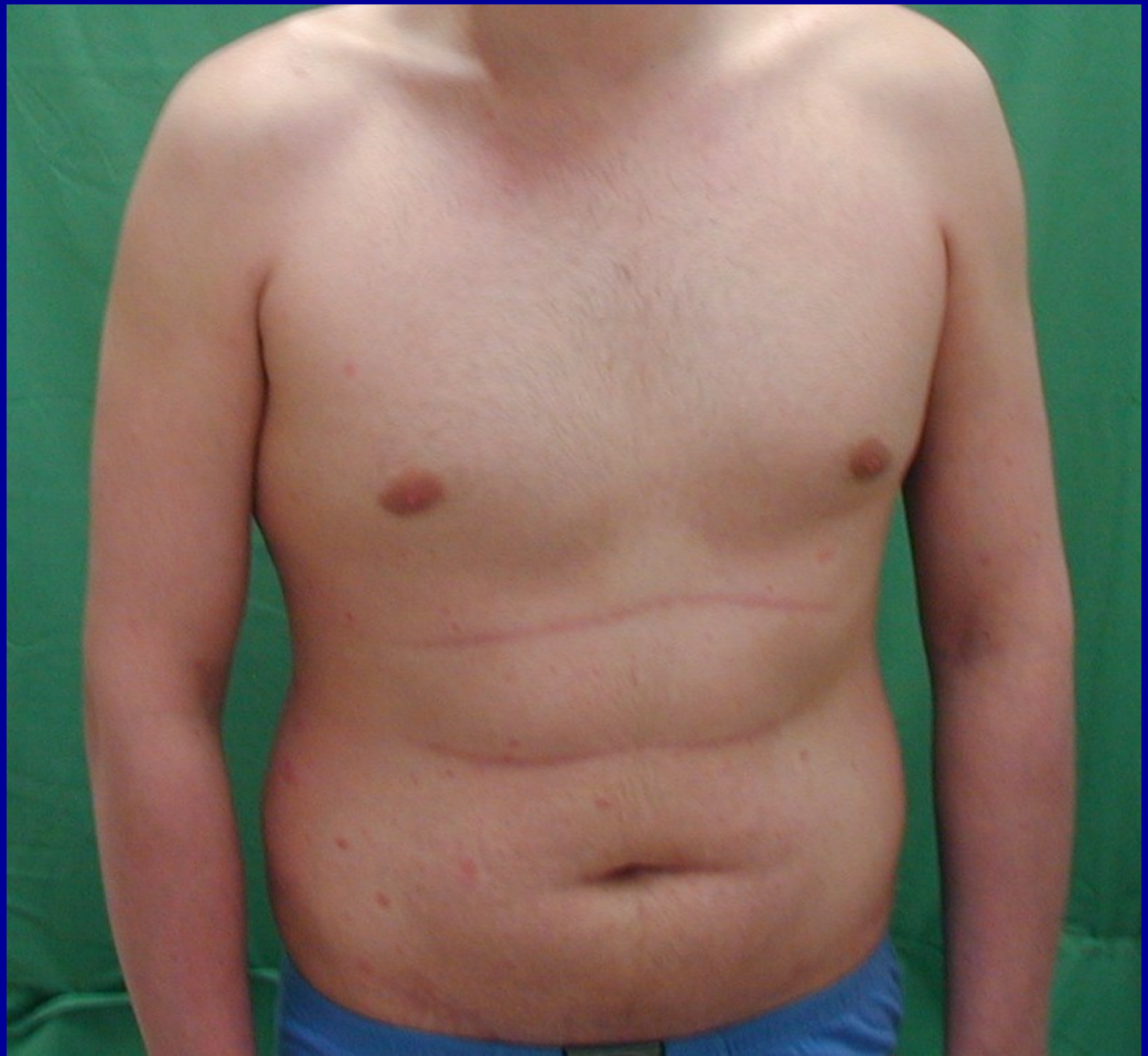
Po 4 týdnech léčby

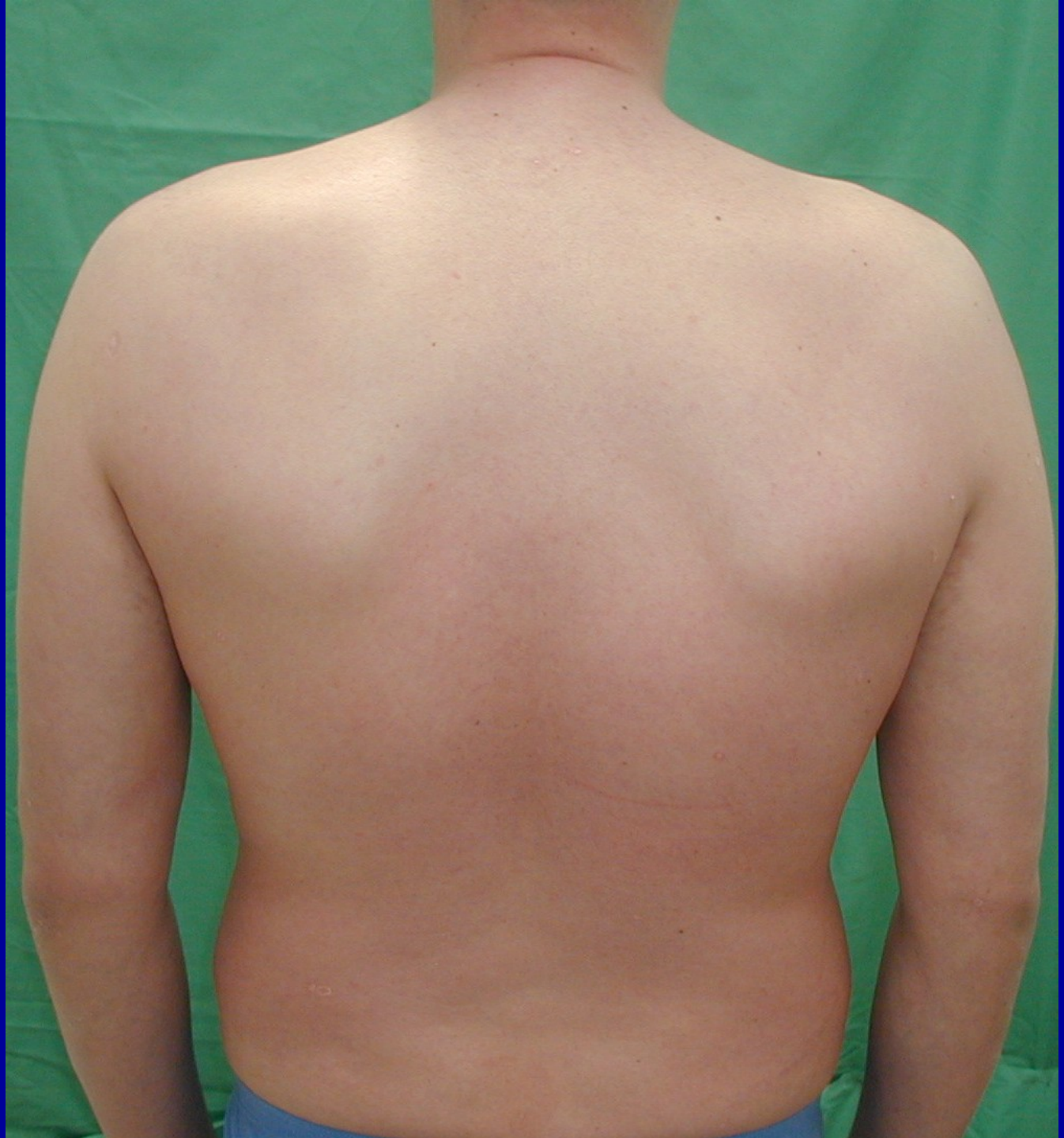
Po 4 týdnech léčby



Po 24 týdnech léčby

Po 24 týdnech léčby





Před léčbou 2.5.2007

V rámci terapie Etanercept 2x týdně
50 mg s.c.18.8.2007

26.2.2008

před léčbou infliximabem

15.4.2008

27.11.2008

Závěr

- Klasické i současné terapeutické přístupy, včetně nových kreativních kombinací zasahují na třech známých úrovních do patogenezy psoriázy.
- I. Normalizují epidermální proliferaci
- II. Normalizují abnormální keratinizaci ve smyslu adekvátní diferenciace keratinocytů
- III. Likvidují zánět

Závěr

- Dermatology často používané terapeutické kombinace s individualizovaným přístupem k pacientovi tedy odrážejí složitost této patogenezy.

Buchdruckerei
MARKUS KRAL