

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE

LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI

Dermatovenerologická klinika FN Plzeň a LF UK



Dizertační práce

Psoriáza a přidružené choroby, jejich výskyt a vliv na léčbu

Psoriasis and comorbidities, their prevalence and impact on the treatment

Školitelka: prof. MUDr. Petra Cetkovská, Ph.D

Konzultant: prof. MUDr. Karel Pizinger, CSc.

Plzeň, 2023

MUDr. Iva Lomicová

ABSTRAKT

Pacienti s těžkou lupénkou trpí často komorbiditami, které vedou ke zkrácení délky jejich života a snížení jeho kvality, z čehož vyplývá potřeba pečlivého monitoringu těchto nemocných a léčby ve spolupráci s praktickými lékaři a dalšími specialisty. Cílem práce bylo zhodnotit pacienty s diagnostikovanou středně těžkou/těžkou psoriázou s ohledem na jejich přidružená onemocnění a tyto údaje srovnat s dostupnými celorepublikovými údaji. Specifickou podskupinou byli pacienti s malignitou v anamnéze, kde jsme se snažili sledovat bezpečnost použití biologické léčby.

Naše sledování a vyhodnocení probíhalo na 3 souborech pacientů. První soubor zahrnoval 1961 pacientů s psoriázou léčených na našem pracovišti za posledních 5 let k datu hodnocení. Druhý soubor tvořilo 268 pacientů s lupénkou, kteří dobrovolně odevzdali dotazník ve dvouletém sledovacím období. Do třetího souboru byli začleněni všichni pacienti Dermatovenerologické kliniky FN Plzeň sledovaní v Centru biologické léčby k datu exportu, tedy 141 pacientů.

Na podkladě konkrétních dat z naší klinické praxe jsme na popisovaných souborech pacientů potvrdili a prokázali v posledních letech známé asociace lupénky s kardiometabolickými komorbiditami. Dotazníkové šetření prokázalo nadváhu nebo obezitu u 74 % všech dotazovaných mužů a téměř 60 % žen, s průměrným BMI celého souboru 28,7. U pacientů z Plzeňského centra biologické léčby byla průměrná hodnota BMI 30,1 a nadváhou či obezitou trpělo 80 % mužů a 74 % žen. Zdaleka nejčastějším přidruženým onemocněním v našem souboru byla psoriatická artropatie, která postihovala 49 % pacientů z Centra biologické léčby (téměř 58 % žen, necelých 43 % mužů) a z hlediska výskytu je právě v Plzeňském centru nejvyšší v rámci celé ČR. Průměrný věk v době vzniku PsA byl 41 let, za diagnózou lupénky se PsA opoždí u našich nemocných v průměru o 15 let. Druhou nejčastější komorbiditou v obou hodnocených souborech byla arteriální hypertenze, která v dotazníkovém souboru postihovala více než 20 % respondentů a v souboru pacientů léčených biologikou 37 % nemocných. Dále 22 % pacientů z Plzeňského centra biologické léčby trpí dyslipidemií, 12 % má diagnostikovaný diabetes mellitus a 30 % pacientů jsou aktivní kuřáci. Ke dni hodnocení mělo 11 pacientů (necelých 8 %) v anamnéze malignitu. Čtyři pacienti ji vyvinuli před zahájením biologické léčby, u ostatních sedmi pacientů se malignita rozvinula v průběhu léčby biologikou a po

přechodném přerušení v biologické terapii úspěšně pokračují. Pacienti se v době vzniku rakoviny léčili s lupénkou v průměru téměř 28 let, průměrný věk v době vzniku nádorového onemocnění byl necelých 60 let a průměrné trvání biologické léčby před diagnózou karcinomu 10,5 roku. Celkový medián času pro (znovu)zahájení biologické léčby po diagnóze nádoru byl 2 roky (průměr byl necelé 4 roky). U všech nemocných došlo k markantnímu zlepšení PASI po (znovu)zahájení biologické léčby a stejně tak k významnému zlepšení kvality jejich života. Průměrné sledování pacientů v našem souboru od (znovu)zahájení biologické léčby je 3 roky a předkládaná data dokazují úspěšnost a bezpečnost použití biologické léčby také u pacientů s anamnézou malignity.

V závěru práce nabízí možná doporučení ke sledování a vyšetřování pacientů s lupénkou, neboť v současné době organizace screeningové péče o tyto nemocné není v ČR dostupná.

ABSTRACT

Patients with severe psoriasis suffer frequently from associated comorbidities and therefore might have reduced life expectancy, which explains the necessity of corresponding screening and treatment recommendations in cooperation with general practitioners and other specialists. The aim of this study was to evaluate patients with moderate to severe psoriasis regarding associated comorbidities and compare the obtained information with nationwide data. In a subgroup of patients with concomitant cancer we tried to prove the safety of biologic treatment.

Our study involved 3 groups of patients. First group included 1961 patients with psoriasis treated at our Department within last 5 years. Second group consisted of 268 patients with psoriasis, who voluntarily filled out our questionnaire during a 2-year observation period. The third group contained all 141 patients treated to date in our Centre of biologic treatment.

Based on our real-world clinical data, we proved and confirmed the known and lately discussed cardiometabolic comorbidities associated with psoriasis. The questionnaire survey demonstrated overweight and/or obesity in 74% of all male respondents and in 60% of females, with average BMI 28,7. Patients from Centre of biologic treatment in Pilsen had average BMI 30 and overweight or obese were 80% of men and 74% of women. The most common comorbidity in our survey was psoriatic arthritis, which affected up to 49 % of patients treated by biologics (almost 58 % females and 43 % males) and within the Czech Republic has the highest incidence at our very Center in Pilsen. The average age of PsA onset was 41 years and the diagnosis of PsA was 15 years delayed after the diagnosis of psoriasis. Second most frequent comorbidity in both evaluated subgroups was hypertension, which affected more than 20 % of questionnaires respondents and 37 % patients with biologic treatment. Moreover, 22 % of patients from Pilsner Centre of biologic treatment suffered from dyslipidemia, 12 % had diabetes mellitus and 30 % of patients were active smokers. To evaluation date, 11 patients (almost 8 %) had a history of malignancy. Four patients developed their tumor before the biologic treatment onset, seven patients were diagnosed cancer during the biologic therapy and after a temporary interruption their treatment was re-initiated and continues to date. At the time of cancer development, the patients were treated with psoriasis for almost 28 years, with average age

of nearly 60 years at cancer diagnosis. The average time of biologic therapy before the cancer diagnosis was 10,5 years. The median time for biologic treatment re/initiation was 2 years (average almost 4 years). All patients had a huge PASI improvement together with significant improvement in their quality of life. The average observation time after biologic treatment re/initiation in our group was 3 years and presented data confirm effective and safe use of biologics in patient with cancer history.

In closing, our paper suggests possible recommendations for the monitoring of the patients with psoriasis, as currently in the Czech Republic, the management of such patients is lacking.

PROHLÁŠENÍ:

Prohlašuji, že jsem doktorskou dizertační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz.

Fotografie použité v této práci pochází z archivu Dermatovenerologické kliniky FN Plzeň.

Plzeň, červen 2023

OBSAH

OBSAH.....	7
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	11
1 ÚVOD.....	13
1.1 Definice.....	13
1.2 Epidemiologie, patogeneze.....	13
1.3 Klinický obraz, klasifikace.....	13
1.4 Diagnostika, diferenciální diagnostika.....	16
1.5 Hodnocení závažnosti lupénky, terapeutické cíle.....	16
1.6. Lokální léčba.....	17
1.7 Fototerapie.....	18
1.8 Systémová konvenční léčba.....	19
1.8.1 Metotrexát.....	19
1.8.2 Acitretin.....	20
1.8.3 Cyklosporin A.....	20
1.8.4 Apremilast.....	20
1.9 Biologická léčba a její rizika.....	21
1.9.1 TNF- α inhibitory.....	21
1.9.2 Léky cílené proti IL-12 a IL-23.....	22
1.9.3 Léky cílené proti IL-17.....	22
1.9.4 Léky cílené proti IL-23.....	23
1.10 Komorbidity.....	23
1.11 Psoriatická artropatie.....	24
1.11.1 Definice.....	24

1.11.2 Klasifikace, klinický obraz, diagnostika	24
1.11.3 Souvislost s Pso	25
1.11.4 Léčba	25
2 CÍL DIZERTAČNÍ PRÁCE.....	27
3 METODY ZPRACOVÁNÍ	28
3.1 Soubor pacientů	28
3.2 Sběr dat	28
3.3 Dotazníkové šetření	28
3.4. Data z registru	29
3.5. Pacienti s malignitou.....	29
3.6. Statistické zpracování	30
4 VÝSLEDKY	31
4.1 Soubor pacientů s psoriázou za pětileté období.....	31
4.1.1 Situace v ČR.....	31
4.1.2. Demografická charakteristika souboru.....	33
4.1.3. Typy léčby	34
4.1.4. Meziroční tendence	35
4.2 Soubor pacientů z dotazníkového šetření	37
4.2.1 Demografická charakteristika souboru.....	37
4.2.2 Rodinná anamnéza	40
4.2.3 Fototyp	40
4.2.4 Věk v době diagnózy Pso	41
4.2.5 Typ psoriázy	41
4.2.6 Závažnost psoriázy	41

4.2.7	Dosavadní léčba	42
4.2.8	Přidružená onemocnění	43
4.2.9	Tonsilitidy.....	46
4.2.10	BMI	47
4.2.11	Alkohol	48
4.2.12	Kouření.....	48
4.2.13	Pracovní anamnéza.....	49
4.3	Souhrn pětiletého statistického hodnocení a dotazníkového šetření.....	50
4.4.	Soubor pacientů z Plzeňského centra biologické léčby	51
4.4.1	Biorep, Plzeňské centrum biologické léčby	51
4.4.2	Demografická charakteristika souboru.....	52
4.4.3	Doba diagnózy Pso, zahájení biologické léčby, délka léčby.....	53
4.4.4	Rodinná anamnéza	56
4.4.5	Systémová léčba – typy, počet, adherence k léčbě, důvod ukončení	56
4.4.6	Přidružená onemocnění	60
4.4.7	Psoriatická artropatie.....	63
4.4.8	Kardiometabolické komorbidity	65
4.4.9	BMI	67
4.4.10	Malignity	71
4.4.11	Kouření.....	75
4.5.	Souhrn hodnocení pacientů z Plzeňského centra biologické léčby	76
5	DISKUZE	77
5.1.	Screening pacientů s psoriázou	77
5.2.	Kardiometabolické komorbidity	77
5.3	Malignity.....	82
5.4	Psoriatická artropatie a další revmatologické nemoci	87

6 ZÁVĚR A VÝSTUP PRÁCE	89
LITERATURA	92
PODĚKOVÁNÍ.....	100

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ANA – Antinukleární protilátky

anti-dsDNA – Protilátky proti dvoušroubovici deoxyribonukleové kyseliny

BMI – Body mass index

BSA – Body surface area

CASPAR – Classification criteria for Psoriatic Arthritis

CyA – Cyklosporin A

ČDS JEP – Česká dermatovenerologická společnost Jana Evangelisty Purkyně

ČSÚ – Český statistický úřad

DIP – Distální interfalangeální klouby

DLQI – Dermatology Life Quality Index

DMARDs – Disease modifying antirevmatic drugs (chorobu modifikující léky)

EAS – European Atherosclerosis Society (Evropská společnost pro aterosklerózu)

ESC – European Society of Cardiology (Evropská kardiologická společnost)

HDL – High density lipoprotein

IM – Infarkt myokardu

KV – Kardiovaskulární

LE – Lupus erythematosus

MACE – Major adverse cardiovascular events (velké kardiovaskulární příhody)

MTX – Metotrexát

NMSC – Non-melanoma skin cancer (nemelanomové kožní nádory)

NSA – Nesteroidní antirevmatika

NYHA – New York Heart Association

PASI – Psoriasis Area Severity Index

PEST – Psoriasis Epidemiology Screening Tool

PsA – Psoriatická artropatie

Pso – Psoriáza

PUVA – Psoralen a UVA

RA – Rodinná anamnéza

SZÚ – Státní zdravotní ústav

TBC – Tuberkulóza

ÚZIS – Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR

1 ÚVOD

1.1 Definice

Lupénka (psoriáza) je chronické, imunitně zprostředkované systémové onemocnění, s velkým dopadem na kvalitu života pacientů, jejich fyzickou funkci a pracovní produktivitu. Závažná psoriáza zkracuje délku života nemocných až o čtyři roky a sdružuje se s řadou dalších komorbidit (13, 14, 23, 26, 60).

1.2 Epidemiologie, patogeneze

Psoriáza postihuje stejně obě pohlaví a nejčastěji se vyskytuje u bílé rasy, prevalence činí 2–3 % populace evropských zemí. Epidemiologicky ji lze rozdělit na 2 typy, přičemž typ I vzniká před 40. rokem věku (nejvíce 16-22 let), pacienti mívají větší sklon k nepravidelnému průběhu a generalizaci onemocnění a častěji potřebují systémovou léčbu, u většiny z nich (85 %) je pozitivita HLA-Cw6 a asi u poloviny nemocných je výskyt lupénky v rodině. Naopak typ II nebývá familiární, vzniká v pozdějším věku (nejčastěji v 57-60 letech), onemocnění mívá mírný klinický průběh a pozitivita HLA-Cw6 je nízká (15 %) (10, 13, 60).

Lupénka je vnímána jako imunitně zprostředkované zánětlivé onemocnění s účastí zejména regulačních a pomocných (Th1 a Th17) lymfocytů a s vysokou expresí prozánětlivých cytokinů jako TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-17 a IL-23. Mezi spouštěcí faktory onemocnění patří infekce, traumatizace, léky, psychický stres a klimatické vlivy. Určitou genetickou predispozici dokládají vazby na HLA a familiární výskyt. U osob bez rodinné anamnézy je riziko vzniku lupénky 1–2 %, při postižení jednoho rodiče se zvyšuje na 10–20 % a vyskytuje-li se psoriáza u obou rodičů, je riziko až poloviční (23, 26, 60).

1.3 Klinický obraz, klasifikace

Nejčastějším klinickým typem je chronická ložisková psoriáza (psoriasis vulgaris), charakterizovaná vznikem červených ložisek (obrázek 1) až ploch pokrytých stříbřitými

šupinami (obrázek 2) zejména v predilekčních oblastech – kolena, lokty, křížová oblast, kštice (obrázek 3).



Obrázek 1 - Chronická ložisková psoriáza



Obrázek 2 - Chronická ložisková psoriáza – výrazné zašupení



Obrázek 3 - Psoriáza kštice

Podle průběhu se dělí na psoriázu akutní exantematickou (*psoriasis punctata, guttata, nummularis*) a psoriázu chronickou stacionární. Příležitostně může dojít ke generalizaci projevů až do obrazu erythrodermie, lupénka může postihovat také dlaně a plosky (*psoriasis palmoplantaris*), místa vlhké zapáčky (*psoriasis inversa*) nebo nehty (*psoriasis unguium*) (obrázek 4). což může být i jediným projevem onemocnění. Specifickou formou je pustulózní psoriáza, nejčastěji palmoplantární (*pustulosis palmoplantaris*), nebo akrální (*acrodermatitis continua*), vzácně generalizovaná (*von Zumbusch*) (18).



Obrázek 4 - Psoriáza nehtů a daktylitida při psoriatické artritidě

1.4 Diagnostika, diferenciální diagnostika

Diagnóza psoriázy je dána klinickým obrazem, napomoci může projev onemocnění v typické lokalizaci, postižení nehtů a kštice, pozitivní Auspitzův fenomén u akutní lupénky (odloučení šupiny s následným bodovitým krvácením) nebo Köbnerův fenomén (tvorba psoriázy v místě traumatizace). Histologické vyšetření může potvrdit klinickou diagnózu, ale obvykle nebývá nutné (18).

Diferenciálně diagnosticky může lupénka připomínat celou řadu jiných dermatóz: pityriasis lichenoides chronica, pityriasis rubra pilaris, pityriasis rosea, mycosis fungoides, kandidóza, tinea, seboroická dermatitida, eczema nummulare, lupus erythematosus subacutus, lues secundaria, Bowenova dermatóza. Pustulózní psoriázu je třeba odlišit od pustulosis subcornealis (Sneddonova-Wilkinsonova nemoc), akutní generalizované exantematózní pustulózy, reaktivní artritidy aj. (18).

1.5 Hodnocení závažnosti lupénky, terapeutické cíle

Cílem léčby lupénky je snaha o maximální snížení rozsahu a závažnosti projevů, minimální výskyt nežádoucích účinků, zlepšení kvality života pacientů a v neposlední řadě také snaha o prevenci vzniku a rozvoje přidružených onemocnění (13, 23). Terapie lupénky

by měla být komplexní a individuální, se zahrnutím také režimových opatření (odstranění provokačních faktorů, zdravá životospráva, pohybová aktivita), někdy může prospět i psychoterapie (2, 13, 23, 24).

K hodnocení závažnosti psoriázy i léčebné odpovědi je využíván index PASI (Psoriasis Area and Severity Index), který umožňuje objektivní zhodnocení tíže (intenzita erytému, infiltrace a deskvamace) a rozsahu kožních projevů (hodnoty 0–72). Rozsah projevů se stanovuje také pomocí BSA (Body Surface Area), jež udává procentuální postižení povrchu těla měřené metodou dlaně (maximální hodnota je 100 % a pacientova dlaň odpovídá 1 %), ale nezohledňuje závažnost a je obtížně použitelné při hodnocení vícečetných drobných projevů (18).

Pro posouzení psychosociálního dopadu nemoci na život pacienta se používá DLQI (Dermatology Life Quality Index, hodnota 0–30). Čím nižší je počet bodů, tím lepší je kvalita života, přičemž více než 5 bodů odráží střední či vysoký vliv lupénky na kvalitu života (18).

Úspěšnost systémové léčby (zejména biologické) se hodnotí po ukončení indukční fáze, tj. po prvních 12–16 týdnech od jejího zahájení a následně při kontrolách v intervalu 2–3 měsíců (18). S příchodem vysoce účinných biologických preparátů je donedávné kritérium žádoucího zlepšení léčby o 50 % nebo 75 %, tj. PASI 50, resp. PASI 75, vnímáno jako nedostatečný terapeutický cíl a stanovují se cíle nové: absolutní PASI \leq 2-3 a DLQI 0/1 nebo léčebná odpověď PASI 90, resp. PASI 100 (tj. téměř úplné či úplné vymizení projevů) (2,13, 14, 23, 26).

Vždy je však třeba určit léčebné cíle společně s pacientem.

1.6 Lokální léčba

Základním pilířem léčby lupénky je lokální terapie. U mírné psoriázy představuje léčbu hlavní, u středně těžké až těžké pak léčbu doplňkovou. Účinnost lokální terapie v praxi závisí také na spolupráci pacienta (technicky správná a pravidelná aplikace). Výhodou je působení léku přímo v místě nemoci, dlouhodobá bezpečnost, dobrá snášenlivost, dostupnost i příznivá cena. Nevýhodou je (často obtěžující) nutnost pravidelného nanášení

léku. Při rozsahu postižení >10 % tělesného povrchu se již lokální léčba v monoterapii nedoporučuje (10).

V topické léčbě lupénky se uplatňují léky diferentní – kortikosteroidy, deriváty vitamínu D3, cignolin a dehty, popř. inhibitory kalcineurinu (v ČR off-label). Dále pak léky podpůrné – keratolytika a emoliencia, vhodné mycí a koupací prostředky pro kůži i vlasy.

Dehty a cignolin patří mezi starší, tradiční externa a své místo mají zejména v nemocniční či stacionární léčbě. Nejčastěji se kombinují s fototerapií (tzv. Goeckermanova a Ingramova metoda) (10, 24).

Lokální kortikosteroidy se využívají především v akutní léčbě a v léčbě psoriázy obličeje, kštice, nehtů a zapářkových oblastí. U mírných forem lupénky se uplatňují v monoterapii, u středně těžkých až těžkých forem se kombinují s nekortikosteroidními externy (analogy vitamínu D3, popř. kyselinou salicylovou) (10,18).

Analoga D3 mají ve srovnání s lokálními kortikosteroidy pomalejší nástup účinku, ale lepší dlouhodobou bezpečnost a navodí delší remisi, jsou tedy ideální pro udržovací léčbu. Používají se zejména společně s kortikosteroidy, kdy kromě zvýšení účinnosti a bezpečnosti léčby také snižují atrofogenní potenciál kortikosteroidů a díky fixní kombinaci s nimi zlepšují i compliance pacienta (10,18).

1.7 Fototerapie

Fototerapie a fotochemoterapie mají v terapii psoriázy své významné místo a řadí se na úroveň léčby systémové. U lupénky se doporučuje jako léčba první linie fototerapie úzkopásmovým UVB zářením 311 nm z důvodu vysoké účinnosti a bezpečnosti. Pro zlepšení účinnosti může být výhodná kombinace s analogy vitamínu D a kortikosteroidy i výše zmíněná kombinace s dehtem a cignolinem. Prospěšná je kombinace s perorálními retinoidy (ReUVB), s estery kyseliny fumarové, s biologickou léčbou (adalimumab, ustekinumab), apremilastem a ev. metotrexátem. UVA záření ve spojení s fotosenzibilizačně působícím psoralenem (fotochemoterapie PUVA) se v současné době v léčbě lupénky téměř neuplatňuje pro přetrvávající absenci registrovaného fotosenzibilizátoru v České Republice (13, 24, 26).

1.8 Systémová konvenční léčba

Systémová léčba je vyhrazena pro středně těžkou až těžkou psoriázu, která nereaguje na standardní lokální léčbu a fototerapii. Bývá nutná i u pacientů, kteří mají omezující postižení problematických partií (např. dlaně, plosky, kštice, genitál) a u nemocných s nestabilní lupénkou (časné exacerbace po ukončení léčby). Klasická systémová léčba zahrnuje metotrexát, aromatické retinoidy (acitretin), cyklosporin A; malou molekulu apremilast a od roku 2020 také metylester kyseliny fumarové. S ohledem na možné nežádoucí účinky celkové léčby, ale také na chronicitu choroby a výskyt komorbidit, je třeba vždy individuálně zvážit poměr rizika ku její prospěšnosti, při výběru konkrétního preparátu zvažujeme kromě klinického obrazu a závažnosti psoriázy, také věk, pohlaví, případné plánování rodičovství, komorbidity pacienta i jejich léčbu (2, 13, 23, 60). Před zahájením léčby a v jejím průběhu je nezbytný pravidelný klinický a laboratorní screening, u imunosupresivních preparátů vyloučení některých infekcí (tuberkulóza, hepatitidy), vyloučení gravidity, spolupráce s praktickým lékařem a dalšími odborníky pečujícími o pacienta (např. revmatolog) a edukace pacienta (13, 23, 60).

1.8.1 Metotrexát

Metotrexát (MTX) je nejdéle používaný lék v systémové léčbě lupénky (od roku 1971). Hodí se k terapii středně těžké až těžké ložiskové psoriázy (zejména při současném postižení kloubů); a u pacientů s erythrodermickou či pustulózní psoriázou. Působí především imunosupresivně a antiproliferačně a má optimální poměr účinnost – snášenlivost – cena. MTX se podává 1× týdně perorálně nebo parenterálně (subkutánně či intramuskulárně) a za 24 hodin po jeho užití se podává kyselina listová pro lepší snášenlivost a snížení hepatotoxicity MTX (13, 23, 26, 60).

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky patří hepatotoxicita, myelosuprese, popřípadě intersticiální pneumonie, která může postihnout až 8 % pacientů. Riziko hepatotoxicity (jaterní fibrózy či cirhózy) je zvýšené u obézních pacientů, u pacientů s hepatitidou, diabetem či s anamnézou abúzu alkoholu. Hematotoxické účinky hrozí zejména starším pacientům, s hypoalbuminemií, s ledvinnou nedostatečností a při abusu alkoholu (13, 60, 62).

1.8.2 Acitretin

Acitretin je syntetický aromatický analog kyseliny retinové, který nemá imunopresivní účinky, působí imunomodulačně, antiproliferačně, prodiferenciačně a protizánětlivě.

Indikován je u pacientů s těžkou ložiskovou psoriázou, hodí se také u pustulózní nebo erythrodermické formy (13).

Většina nežádoucích účinků je závislá na dávce a je reverzibilní, mezi nejčastější patří projevy toxicity vitamínu A, vypadávání vlasů, zvýšení jaterních testů či hyperlipidemie (především hypertriglyceridemie). Acitretin je vysoce teratogenní, z čehož vyplývá nutnost zajištění účinné kontracepce během léčby, a ještě tři roky po jejím ukončení (13, 23).

1.8.3 Cyklosporin A

Cyklosporin A (CyA) byl k léčbě lupénky schválen v roce 1993. Je indikován u nemocných se závažnou ložiskovou, ale i pustulózní a erythrodermickou psoriázou; hodí se zejména ke krátkodobé indukční terapii (3–6 měsíců), jejíž cykly je možné opakovat. Výjimečně se využívá k dlouhodobější udržovací léčbě po dobu jednoho, nanejvýše dvou let (18, 13).

Nežádoucí účinky cyklosporinu A obecně závisí na dávce léku a většina reaguje na její snížení. Pacienti léčení dříve dlouhodobě fotochemoterapií (zejména PUVA) mají při terapii cyklosporinem zvýšené riziko kožních nádorů (především spinocelulárních karcinomů) a dále může léčba cyklosporinem A ještě zvyšovat riziko infekcí, včetně oportunních (13, 23, 26, 60).

1.8.4 Apremilast

Apremilast je cílený nebiologický lék indikovaný k léčbě ložiskové psoriázy a psoriatické artritidy, jde o perorálně podávanou malou molekulu inhibitoru fosfodiesterázy 4. Od předchozích léků se odlišuje svým příznivým bezpečnostním profilem, bez nutnosti laboratorního monitorování pacienta před léčbou ani v průběhu terapie (14, 79).

V České republice je apremilast hrazen u středně těžké až těžké lupénky (PASI > 10) u dospělých, kteří již podstoupili jednu konvenční systémovou léčbu nebo fototerapii (14, 18).

1.9 Biologická léčba a její rizika

Podle současně platných doporučených postupů je biologická léčba indikována k léčbě závažné (středně těžké a těžké) ložiskové psoriázy u dospělých, kteří jsou kandidáty na systémovou léčbu; pakliže je konvenční systémová léčba neúčinná, netolerována či kontraindikována; onemocnění má velký dopad na fyzické, psychické a sociální funkce (DLQI > 10) a lupénka je rozsáhlá (BSA > 10 % nebo PASI > 10) nebo je závažná v obtížně léčitelných partiích (obličej, kštice, dlaně, plosky, genitál, nehty) (14).

Biologická terapie může být účinná taktéž u pacientů s generalizovanou pustulózní psoriázou nebo s psoriatickou erythrodermií, některá biologika mohou být použita i u dětí (14, 26, 57).

Pro léčbu lupénky jsou aktuálně schváleny biologické léky ze čtyř skupin, které se mezi sebou liší zejména mechanismem působení, způsobem užívání, rychlostí nástupu účinku i účinností a určitým způsobem také spektrem nežádoucích účinků (14).

1.9.1 TNF- α inhibitory

Zástupci ze skupiny anti-TNF- α (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab) jsou nejdéle registrovanými, ověřenými a účinnými léky v léčbě psoriázy i psoriatické artritidy. Mechanismus jejich působení je v porovnání s modernějšími preparáty méně selektivní, z čehož vyplývá obecně zvýšené riziko infekcí. Jedná se především o infekce horních cest dýchacích, méně infekce dolních cest dýchacích, kožní infekce (erysipel a herpes zoster) nebo infekce močových cest. Vzácně se mohou vyskytnout infekce závažné či oportunní. Mezi klinicky nejvýznamnější patří riziko reaktivace hepatitidy B či C a tuberkulózy (TBC). Aby nedošlo k rozvoji TBC, je třeba pátrat po latentní či aktivní TBC před zahájením terapie TNF- α inhibitory, během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení (14, 18, 26, 69). Dalšími významnými nežádoucími účinky jsou infuzní reakce (infliximab), cytopenie, lékově navozený lupus erythematosus nebo vzácně demyelinizační onemocnění

a vznik či zhoršení srdečního selhání. TNF- α inhibitory jsou tedy kontraindikovány u pacientů se středně těžkým až těžkým srdečním selháním (stupeň III–IV podle New York Heart Association – NYHA). Neléčená hepatitida B, anamnéza lymforetikulární malignity a preexistující roztroušená skleróza jsou relativními kontraindikacemi. U adalimumabu došlo v roce 2021 ke změnám úhradových kritérií a je možné léčbu zahájit již po selhání lokální léčby a fototerapie (14, 18). Certolizumab s ohledem na svou strukturu neprochází přes placentu, dle posledních studií by tedy mohl představovat potenciálně bezpečnou léčbu v graviditě (14, 57, 60). U nemocných s lupénkou léčených TNF- α inhibitory je popsán vyšší výskyt nemelanomových kožních nádorů (především spinocelulárního karcinomu), a to zejména pokud dříve absolvovali fotochemoterapii PUVA a léčbu cyklosporinem A. Všichni pacienti by tedy měli být zapojeni do screeningových programů nádorových onemocnění. (14, 57).

1.9.2 Léky cílené proti IL-12 a IL-23

Interleukiny-12 a–23 (IL-12, IL-23) sdílejí společnou proteinovou podjednotku p40 (IL-23 vedle společné podjednotky obsahuje také unikátní podjednotku p19). Jediným představitelem skupiny inhibitorů IL-12/IL-23 je ustekinumab, jehož nejčastějším nežádoucím účinkem jsou infekce, ty závažné jsou však vzácné (14).

1.9.3 Léky cílené proti IL-17

Inhibitory IL-17 (bimekizumab, brodalumab, ixekizumab, secukinumab) jsou moderní, vysoce účinné léky s velmi dobrým účinkem na psoriázu i psoriatickou artritidu, jejich podávání však může zvýšit riziko infekcí, především slizničních či kožních kandidóz. Ty jsou zpravidla nezávažné až středně závažné, odpovídají na standardní terapii a nevyžadují přerušování biologické léčby. Při léčbě inhibitory IL-17 (zejména brodalumabem), byly zaznamenány případy exacerbace či nového vzniku Crohnovy choroby, vzácněji byla hlášena také neutropenie (většinou mírná, přechodná a reverzibilní) nebo hepatotoxicita (14, 57, 60).

1.9.4 Léky cílené proti IL-23

Podle posledních výzkumů se zdá být cytokin IL-23 v patogenezi psoriázy tím nejvýznamnějším a inhibitory IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) jsou zatím nejmodernějšími biologickými léky pro léčbu lupénky, které se vyznačují velmi vysokou účinností a dobrou snášenlivostí. Jejich nejčastějšími nežádoucími účinky jsou infekce (podobně jako u ostatních biologik) (14, 26, 62).

Tabulka 1 - Biologická léčba schválená k léčbě Pso

Biologická léčba schválená k léčbě Pso	
Inhibitory TNF α	Adalimumab, Certolizumab, Etanercept, Infliximab
Inhibitory IL-12/23	Ustekinumab
Inhibitory IL-17	Bimekizumab, Brodalumab, Ixekizumab, Secukinumab
Inhibitory IL-23	Guselkumab, Risankizumab, Tildrakizumab
Malá molekula	Apremilast

1.10 Komorbidity

Řada odborných publikací v posledním desetiletí potvrzuje asociaci lupénky s některými komorbiditami, z nichž nejčastější a nejvýznamnější jsou psoriatická artritida, kardiovaskulární onemocnění, obezita, hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus a deprese (28, 52, 76). Tato přidružená onemocnění vedou k dalšímu zhoršení kvality života a jsou u nemocných důvodem jeho zkrácení (76). Komorbidity a jejich léčba také ovlivňují výběr vhodné celkové medikace (52, 77). Prognóza pacientů s chronickou závažnou psoriázou se významným způsobem zlepšila se zavedením biologické/cílené léčby, která je zaměřena proti jednotlivým molekulám uplatňujícím se na vzniku zánětlivého procesu.

1.11 Psoriatická artropatie

1.11.1 Definice

Psoriatická artritida (PsA) je chronické zánětlivé onemocnění s odlišnou klinickou i rentgenovou manifestací a velmi variabilním průběhem. Zahrnuje různé formy od mírných nedestruktivních oligoartikulárních až po těžké mutilující artritidy vedoucí k invaliditě a vyšší mortalitě (34, 73, 75, 76). PsA sdílí některé charakteristické klinické rysy (psoriáza, entezitida, sakroiliitida, spondylitida, uveitida), genetické pozadí a rodinnou anamnézu s větší skupinou spondylartritid, kam řadíme také ankylozující spondylitidu (Bechtěrevova choroba), reaktivní artritidy a enteropatické artritidy. S ohledem na to, že PsA postihuje nejen klouby a kůži, ale i úpony, měkké tkáně celého prstu a axiální skelet, se v poslední době mluví spíše o „psoriatické nemoci“ než jen o „psoriatické artritidě“ (75).

1.11.2 Klasifikace, klinický obraz, diagnostika

Dosud nejčastěji používaná klasifikace dle Molla a Wrighta z roku 1971 rozděluje psoriatickou artritidu z hlediska kloubního postižení na pět podtypů: asymetrická oligoartikulární, symetrická polyartikulární, s postižením distálních interfalangeálních (DIP) kloubů, mutilující a axiální (73). Toto dělení PsA však nezohledňuje jiné klinické manifestace než artritidu, proto se v současnosti používají spíše kritéria CASPAR (zahrnující také psoriázu, daktylitidu a postižení nehtů), která umožňují stanovit diagnózu časně i pokročilé PsA komplexně, s vysokou specificitou i senzitivitou (75). Mezi další relativně časté extraartikulární projevy PsA patří uveitida, jejíž výskyt do jisté míry závisí na délce a typu PsA (36), pohybuje se však dle dostupné literatury v rozmezí 2-9 % (63, 91). Zvýšená je u PsA také incidence nespecifických střevních zánětů, podle různých zdrojů až 4x (37) a podobně jako lupénka se také PsA sdružuje s komorbiditami zahrnujícími obezitu, metabolický syndrom, kardiovaskulární onemocnění a úzkost či depresi (71). Ke screeningu PsA lze využít pomoci jednoduchého dotazníku PEST (Psoriasis Epidemiology Screening Tool). PEST zahrnuje pět otázek pátrajících po otoku kloubů, otoku a bolestivosti celého prstu, přítomnosti artritidy, dolíčkách na nehtech a bolesti pat, z nichž tři a více kladných odpovědí svědčí pro možnou přítomnost psoriatické artritidy.

1.11.3 Souvislost s Pso

PsA je nejčastější a nejdéle známou komorbiditou psoriázy, jejíž výskyt u pacientů s psoriázou se podle dostupné literatury udává 6–42 % a u každého nemocného s lupénkou je třeba na ni myslet (34, 73, 76). PsA pozitivně koreluje s trváním lupénky, obecně však není přímý vztah mezi tíží kožních a kloubních projevů (2,4). Až v 75 % případů se PsA objevuje po vzniku psoriázy, a to v průměru za 10 let od prvních kožních příznaků (34, 73). Naopak přibližně u 10–20 % případů artritida psoriázu předchází a zpoždění manifestace lupénky trvá měsíce až roky. U 11–15 % pacientů se obě jednotky objevují současně, tedy v průběhu jednoho roku (73). Psoriatická artritida se častěji vyskytuje u pacientů s postižením nehtů, kštice, intergluteální a perianální oblasti (76). Také je její vyšší incidence u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, pozitivitou HLA B7 nebo HLA B27 (33). Postižení nehtů má až 80 % pacientů s PsA a nehtová psoriáza bývá spojena s postižením příslušného distálního interfalangeálního kloubu (75).

1.11.4 Léčba

V posledním desetiletí se více zdůrazňuje nutnost včasné léčby, neboť PsA může vyústit v permanentní kloubní postižení. Podaří-li se onemocnění včas diagnostikovat, je možné zahájit cílenou léčbu, která významně zlepšuje příznaky PsA a zabraňuje radiografické progresi s příslušnými funkčními dopady (75,76). Terapii PsA je možné rozdělit do 3 úrovní. Podobně jako u lupénky je v léčbě také třeba zohlednit často přítomné komorbidity.

1. Úroveň – nesteroidní antirevmatika (NSA) a intraartikulární glukokortikoidy (GK).
2. Úroveň – konvenční syntetické choroby modifikující léky (DMARDs), kam patří zejména metotrexát, alternativou jsou leflunomid, sulfasalazin či cyklosporin
3. Úroveň – biologická léčba.

Biologická léčba je obecně indikována u pacientů, kteří nedostatečně odpovídali na léčbu DMARDs v průběhu 3–6 měsíců nebo ji netolerovali. Indikace k jejímu zahájení jsou specifikovány v Doporučeních pro léčbu psoriatické artritidy vydaných v roce 2016 Českou revmatologickou společností. Konkrétní typy aktuálně schválených biologických preparátů udává tabulka 2.

Tabulka 2 – Biologická léčba schválená k léčbě PsA

Biologika k léčbě PsA	
Inhibitory TNF α	Infliximab, Etanercept, Adalimumab Golimumab, Certolizumab
Inhibitory IL-12/23	Ustekinumab
Inhibitory IL-17	Secukinumab, Ixekizumab
Inhibitory IL-23	Risankizumab, Guselkumab

2 CÍL DIZERTAČNÍ PRÁCE

Nemocní s těžkou psoriázou trpí často přidruženými chorobami, které vedou ke zkrácení délky jejich života a snížení jeho kvality, proto je nezbytný jejich pečlivý monitoring ve spolupráci s praktickými lékaři a dalšími odborníky. Cílem práce bylo zhodnotit pacienty s diagnostikovanou středně těžkou/těžkou lupénkou s ohledem na jejich komorbidity a tyto údaje porovnat podle věkových skupin, podle pohlaví a podle předchozí anamnézy s publikovanými celorepublikovými údaji/údaji ve světě. Specifickou podskupinou byli pacienti s malignitou v anamnéze, kde jsme se snažili zmapovat bezpečnost použití biologické/cílené léčby. Vzhledem k aktuální absenci organizace screeningové péče o pacienty s lupénkou přináší práce v závěru možná doporučení ke sledování a vyšetřování těchto nemocných.

3 METODY ZPRACOVÁNÍ

3.1 Soubor pacientů

Sledovaný soubor tvoří pacienti z Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice v Plzni a Lékařské fakulty v Plzni.

3.2 Sběr dat

1. Provedli jsme statistické hodnocení demografických dat a terapie všech pacientů s psoriázou ošetřených na našem pracovišti za pětileté období 1.9.2017-1.9.2022, jednalo se o 1961 pacientů.
2. Ve dvouletém období 1.12.2014-30.11.2016 proběhlo na našem pracovišti dobrovolné dotazníkové šetření u pacientů s lupénkou. Z celkového počtu 726 ošetřených pacientů s danou diagnózou v uvedeném období odevzdalo vyplněný dotazník 268 pacientů. Odpovědělo tedy téměř 37 % všech dotazovaných.
3. Statisticky jsme zhodnotili údaje souboru všech pacientů se středně těžkou/těžkou lupénkou zařazených do Plzeňského centra biologické léčby k březnu 2022, což bylo 141 pacientů.

3.3 Dotazníkové šetření

Dotazník byl rozdělen na dvě části. První část sestávala z 8 otázek a vyplňoval ji pacient, druhou část se 4 otázkami vyplňoval po odevzdání ošetřující lékař dermatolog. V úvodu dotazník zahrnoval tyto charakteristiky pacienta: pohlaví, věk, národnost, výšku, váhu.

Respondenti odpovídali na následující otázky:

1. Měl někdo v rodině lupénku? (ano, ne, nevím)
2. V kolika letech se u Vás poprvé objevila lupénka?
3. Pracujete? (ano – v jaké oblasti, ne, starobní důchod, invalidní důchod, mateřská dovolená, student)
4. Kouříte? (ne, ano – jak dlouho/kolik cigaret denně)

5. Konzumujete alkohol? (ne/vůbec, ano/denně, příležitostně).
6. Trpíte častěji na angíny? (ne, ano – jak často, jsem po operaci mandlí)
7. Bolí Vás klouby/máte ráno oteklé či ztuhlé prsty?
8. Léčíte se s jinou nemocí/jakou?

Ošetřující dermatolog vyplnil následující otázky:

1. Fototyp pacienta
2. Typ psoriázy (akutní exantematická, chronická stacionární, pustulózní)
3. Závažnost psoriázy (mírná/PASI ≤ 10 , středně těžká až těžká/PASI > 10 , postižení nehtů, postižení kůže)
4. Dosavadní léčba psoriázy (lokální, fototerapie, systémová – retinoidy/cyklosporin/MTX/jiná).

3.4 Data z registru

Údaje týkající se anamnézy, klinického vyšetření, sledování terapie včetně její účinnosti, bezpečnosti a adherence k léčbě u všech našich pacientů jsou při zahájení biologické léčby či apremilastu a dále v pravidelných intervalech zadávány do registru biologické léčby Biorepu v rámci Plzeňského centra biologické léčby. Výstupy z registru tedy předkládají reálný profil nemocných s lupénkou léčených biologickými preparáty na našem pracovišti.

3.5 Pacienti s malignitou

V retrospektivním sledování v rámci našeho centra pro biologickou léčbu jsme zvláště vyhodnotili dospělé pacienty se středně těžkou/těžkou lupénkou a anamnézou malignity (vyjma nemelanomových kožních nádorů) v období od května 2005 do prosince 2022 včetně.

Pacienti byli rozděleni do tří podskupin:

- 1) Nemocní, kteří pro maligní onemocnění vzniklé v průběhu léčby biologickou léčbu ukončili.
- 2) Nemocní, kteří měli nádorové onemocnění v anamnéze již před zahájením biologické/cílené léčby

3) Pacienti, u nichž se objevilo maligní onemocnění během léčby a dále v léčbě pokračovali.

Z celkového počtu 185 pacientů léčených biologickými preparáty v daném období mělo 14 pacientů (7,6 %) v anamnéze nádorové onemocnění. Deset pacientů z našeho celého souboru (5,4 %) vyvinulo malignitu během biologické léčby. U 3 pacientů byla biologická léčba z tohoto důvodu ukončena a do našeho dalšího sledování jsme je již nezahrnuli.

3.6 Statistické zpracování

Vzhledem k charakteru práce byla použita popisná statistika se sumarizací a numerizací dat za využití kontingenčních tabulek tříděných podle pohlaví, věku a jiných parametrů.

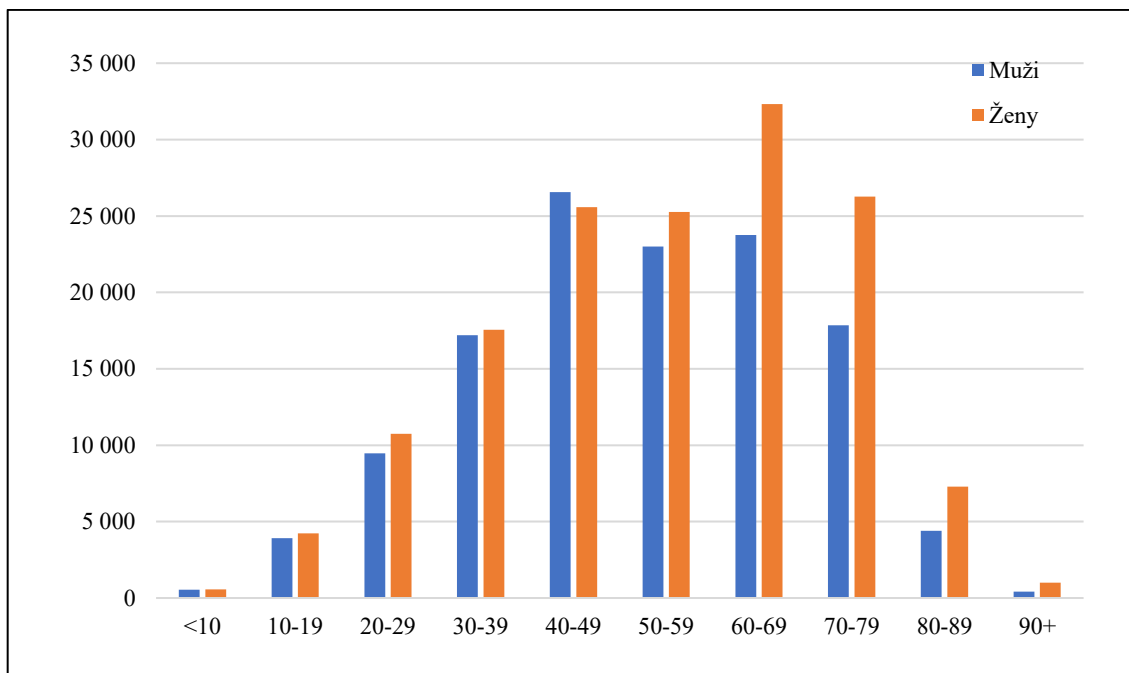
4 VÝSLEDKY

4.1 Soubor pacientů s psoriázou za pětileté období

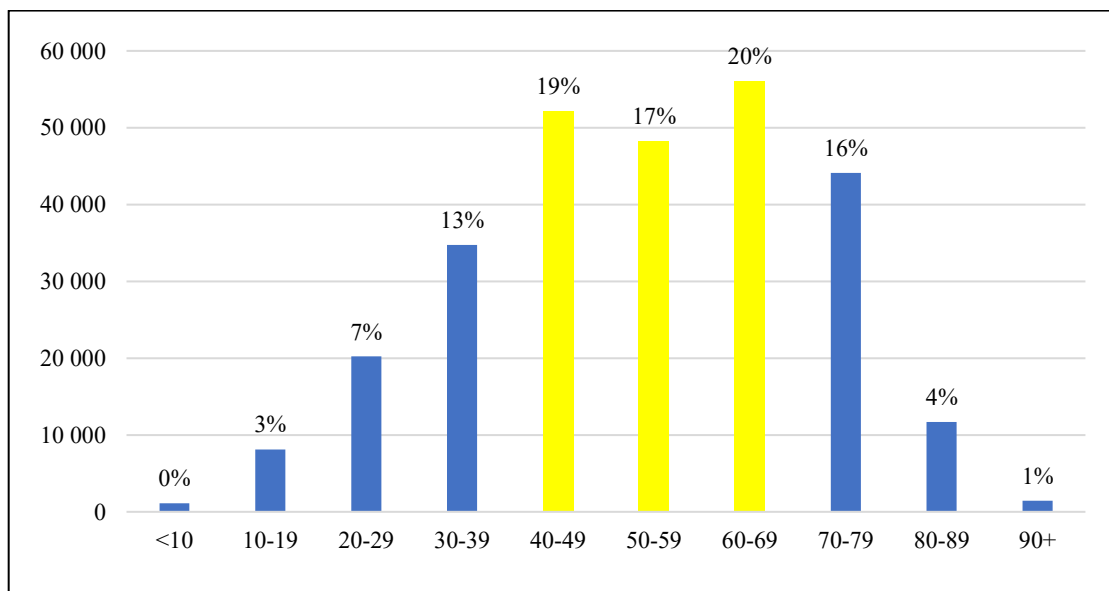
4.1.1 Situace v ČR

Přesné stanovení prevalence lupénky je obtížné a v různých zeměpisných oblastech se významně liší od prakticky nulového výskytu na Taiwanu po 8,5 % v Norsku (65). Specifická data pro řadu zemí však nejsou známá.

V České republice dle současných aktuálních dat z ČSÚ a ÚZIS prevalence pacientů s lupénkou čítá 2,6 % v posledních 10 letech. Jedná se tedy řádově o necelých 278 000 pacientů. Data získaná z ÚZIS však obsahují pouze pacienty, kteří jsou pojištěni v rámci veřejného zdravotního pojištění a čerpali zdravotní péči z důvodu diagnózy lupénky. Dalších více než 19 600 pacientů čerpalo ve stejném období zdravotní péči z důvodu psoriatické artropatie a někteří z nich jistě měli i psoriázu. Také lze předpokládat, že existuje významný podíl těch pacientů, kteří nenavštěvují lékaře pravidelně nebo dokonce vůbec, což by ve skutečnosti mohlo znamenat ještě vyšší prevalenci než literaturou udávané předpokládané 2-3 % populace (89). Celorepubliková prevalence lupénky v závislosti na pohlaví dle ÚZIS je vyšší u žen (54 %) a muži nepatrně převažují pouze ve věkové kategorii 40-49 let. Průměrný věk žen byl 52,3 let a průměrný věk mužů 51 let.



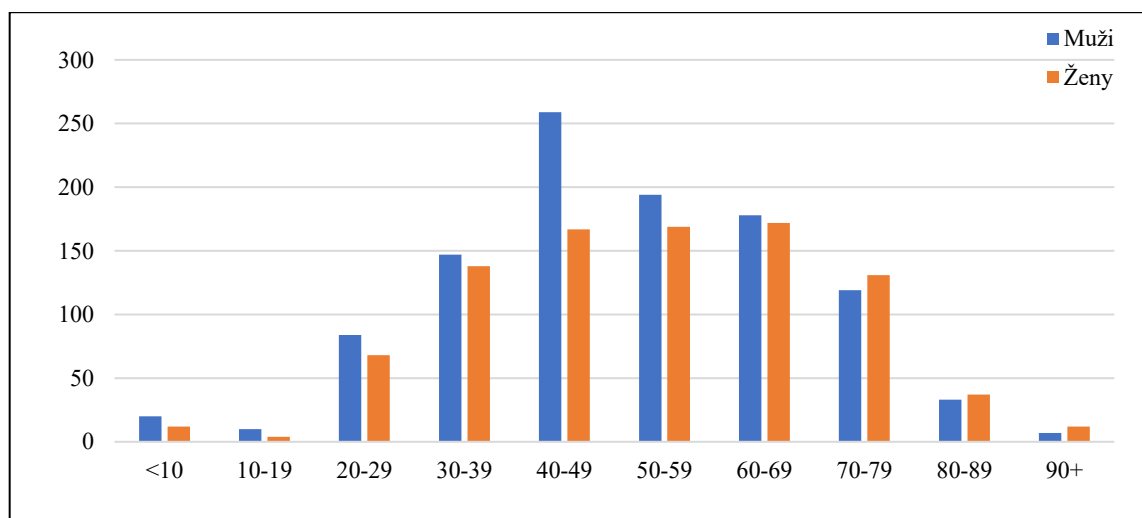
Obrázek 5 – Pacienti léčení s lupénkou podle věku a pohlaví celá ČR



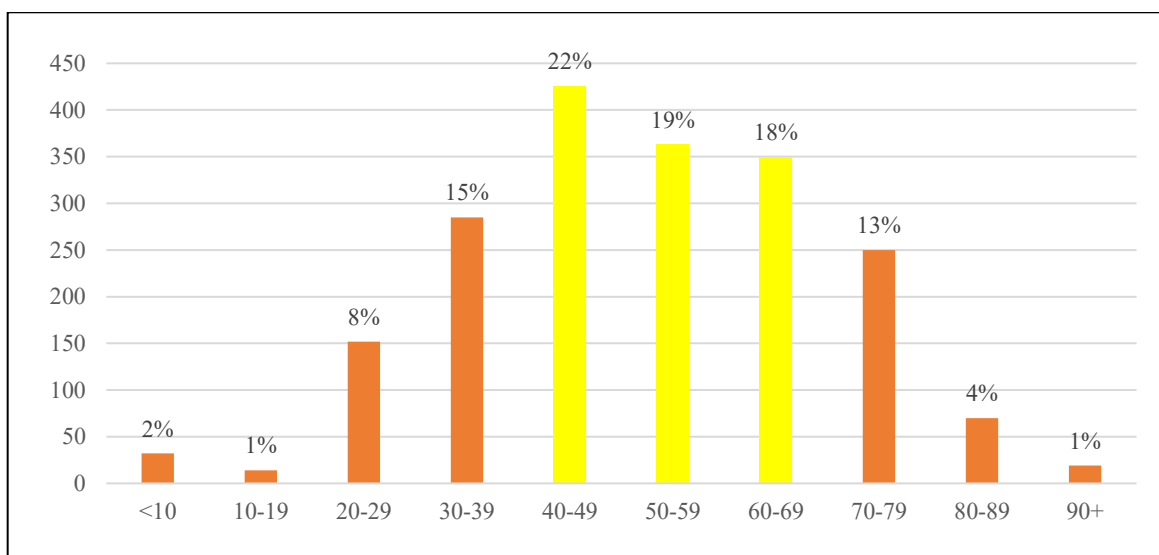
Obrázek 6 - Rozložení pacientů podle dekády věku ČR

4.1.2 Demografická charakteristika souboru

Do našeho souboru bylo zařazeno celkové množství 1961 pacientů s diagnózou lupénky. Z hlediska pohlaví nadpoloviční většinu tvořili muži - 54 % vs. 46% ženy, ženy převažovaly pouze ve věkových kategoriích nad 70 let. Průměrný věk žen byl o 2 roky vyšší než průměrný věk mužů (53 let vs. 51 let).



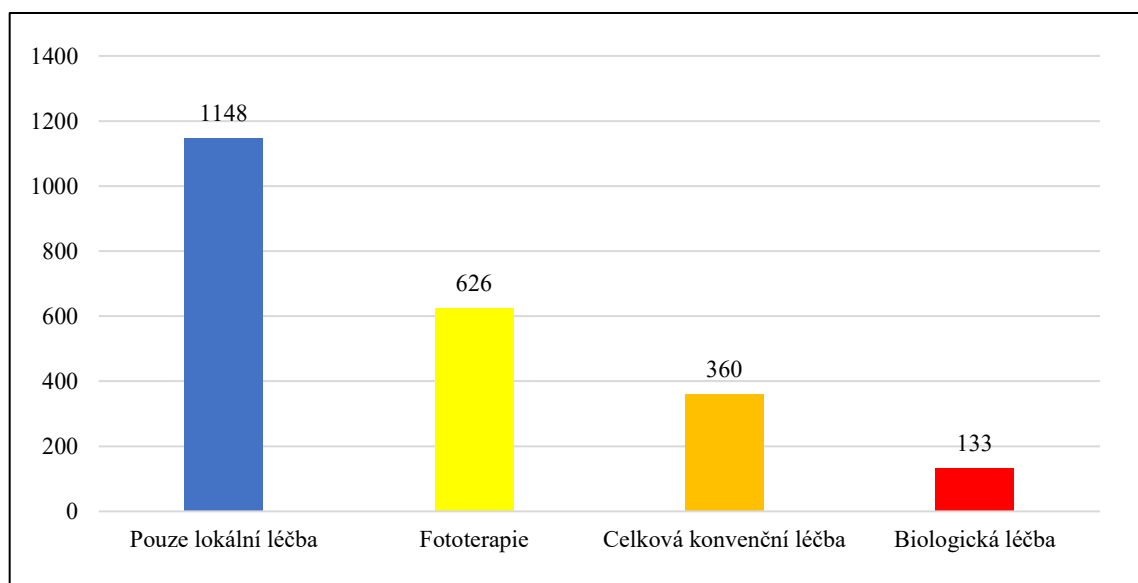
Obrázek 7 - Pacienti léčení s lupénkou podle věku a pohlaví FN Plzeň



Obrázek 8 - Rozložení pacientů podle dekády věku FN Plzeň

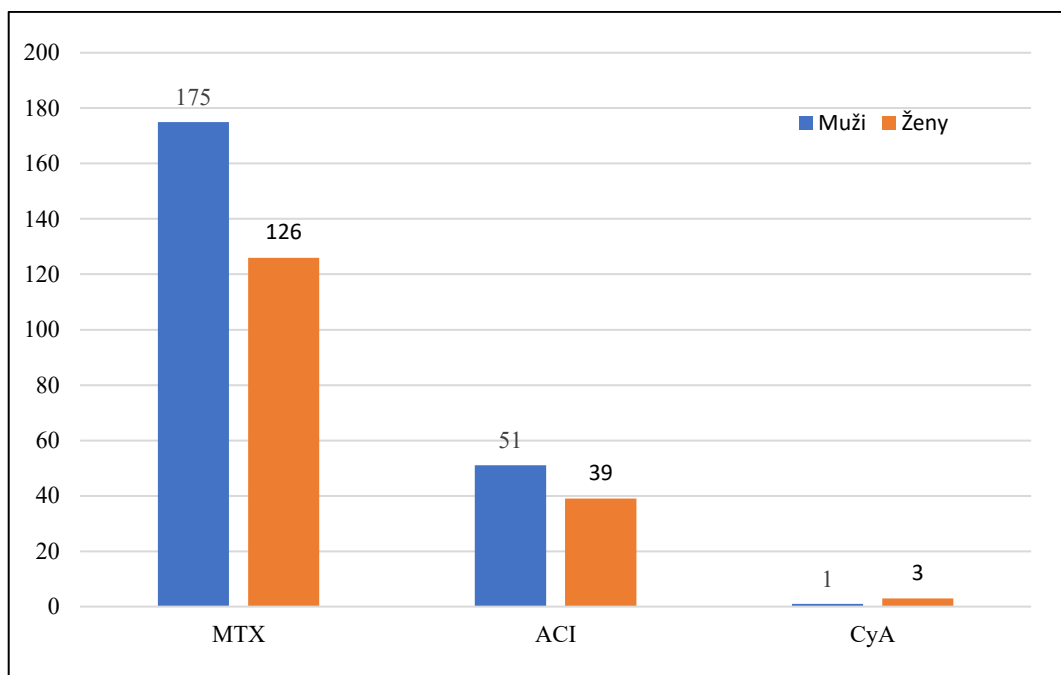
4.1.3 Typy léčby

Při hodnocení léčby se ukázalo, že téměř 60 % pacientů z celkového souboru mělo pouze lokální léčbu, která je vyhrazena jen pro lehkou formu lupénky a u pacientů se středně těžkou/těžkou lupénkou slouží pouze jako doplňková terapie (12, 13, 62).



Obrázek 9 – Pacienti podle typu léčby

Celkem 360 pacientů (18 %) bylo léčeno konvenční systémovou léčbou (metotrexát, retinoidy, cyklosporin), z čehož u 10 % pacientů byl ordinován více než jeden preparát z důvodu netolerance či nedostatečného účinku léčby. Většině pacientů z této skupiny (76 %) byl ordinován metotrexát, celkově opět s většinou mužů (175 mužů vs. 126 žen). Převaha metotrexátu nad ostatními preparáty kopíruje celoevropský trend a je v souladu s evropskými doporučeními k celkové léčbě lupénky. Jedná se o preparát známý, na trhu dlouhodobě dostupný, ekonomicky příznivý, který má navíc pozitivní vliv na projevy psoriatické artritidy, což je nejčastější komorbidita psoriázy (13, 62). Retinoidy byly ordinovány u 23 % pacientů léčených klasickou celkovou terapií, z čehož opět převažovali muži (51 mužů vs 39 žen). Jejich nižší obliba u žen ve fertilním věku se dá vysvětlit mimo jiné kontraindikací v období plánování rodičovství, neboť gravidita není možná po celou dobu léčby a ještě 3 roky po jejím ukončení (13). Podle očekávání byl cyklosporin, který je určen pouze ke krátkodobé terapii (13) ordinován jen u 4 pacientů (1 %).

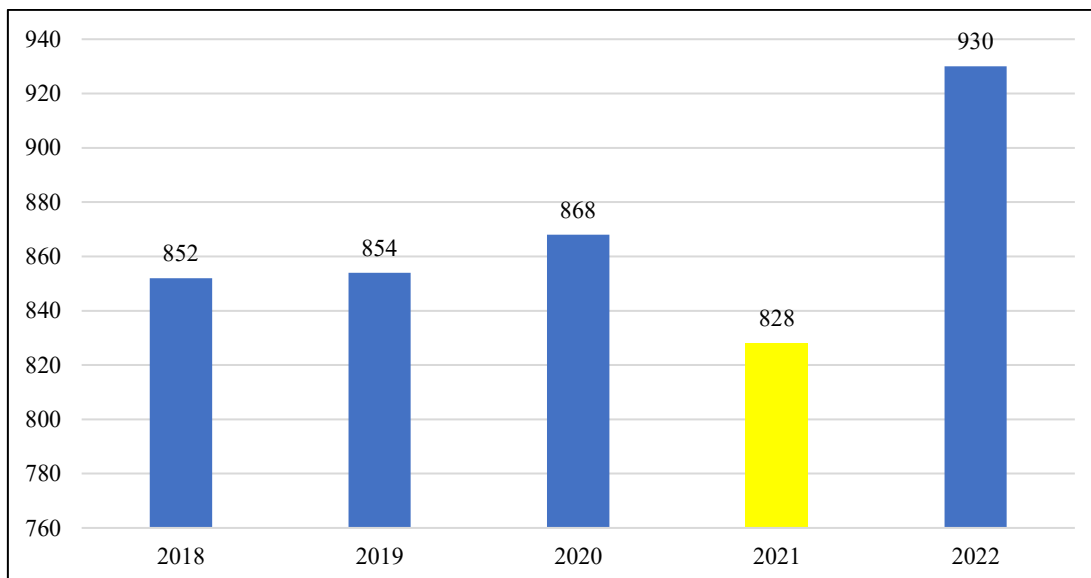


Obrázek 10 – Pacienti léčení konvenční systémovou léčbou

133 pacientů (7 %) bylo léčeno biologickými preparáty, které mohly být podávány dle v té době platných indikačních kritérií až po selhání alespoň dvou dostupných konvenčních léčebných možností. Fototerapie je považována za systémovou léčbu a touto léčbou bylo léčeno celkem 626 pacientů, tedy 32 % všech pacientů.

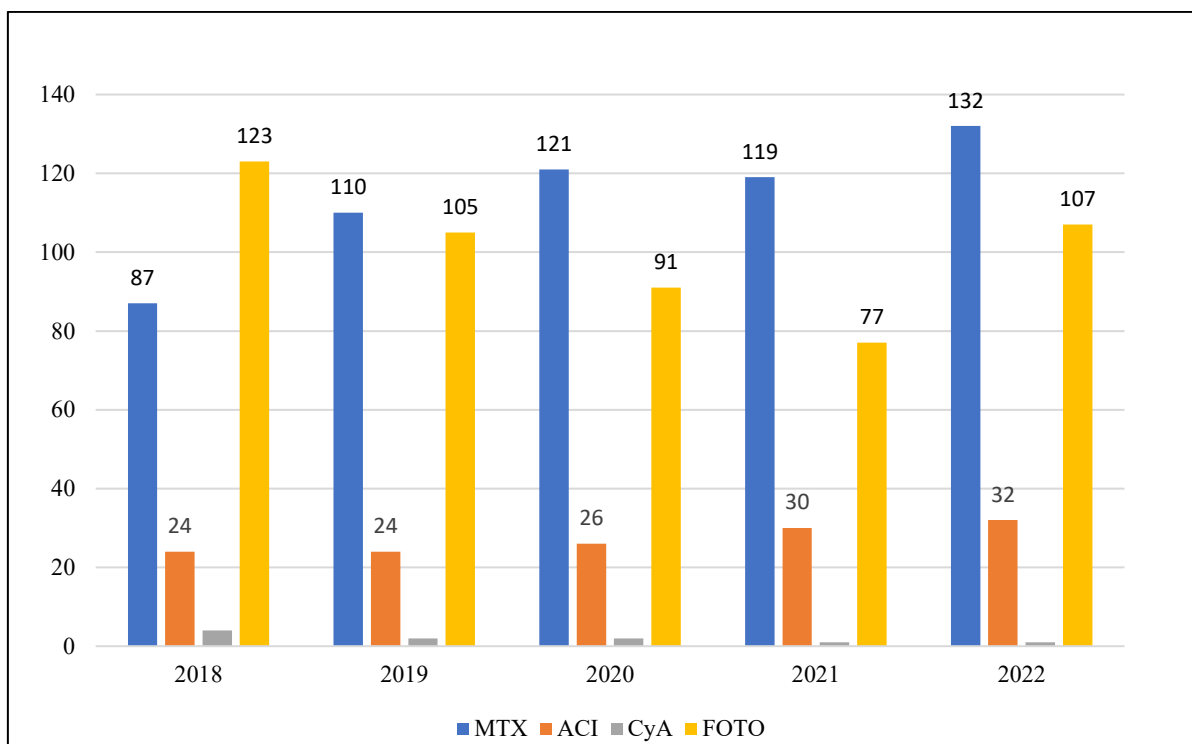
4.1.4 Meziroční tendence

Meziroční srovnání celkově ošetřených pacientů s psoriázou dokládá, že se jedná o jejich postupný nárůst, přičemž velkou výjimkou byl přelom roku 2020/2021 z důvodu pandemie covid-19, kdy bylo řadu měsíců naše lůžkové oddělení podobně jako fototerapie uzavřeno a kožní ambulance fungovaly pouze v omezeném režimu, a to především pro akutní pacienty.



Obrázek 11 – Pacienti v jednotlivých letech

Tato opatření by jistě mohla vysvětlit i meziroční pokles počtu pacientů ošetřených fototerapií, naopak od roku 2022 dále má počet ošetření světloléčbou na našem pracovišti výrazně vzestupnou tendenci. Zvyšuje se také počet pacientů léčených MTX (i s ohledem na narůstající celkový počet pacientů).

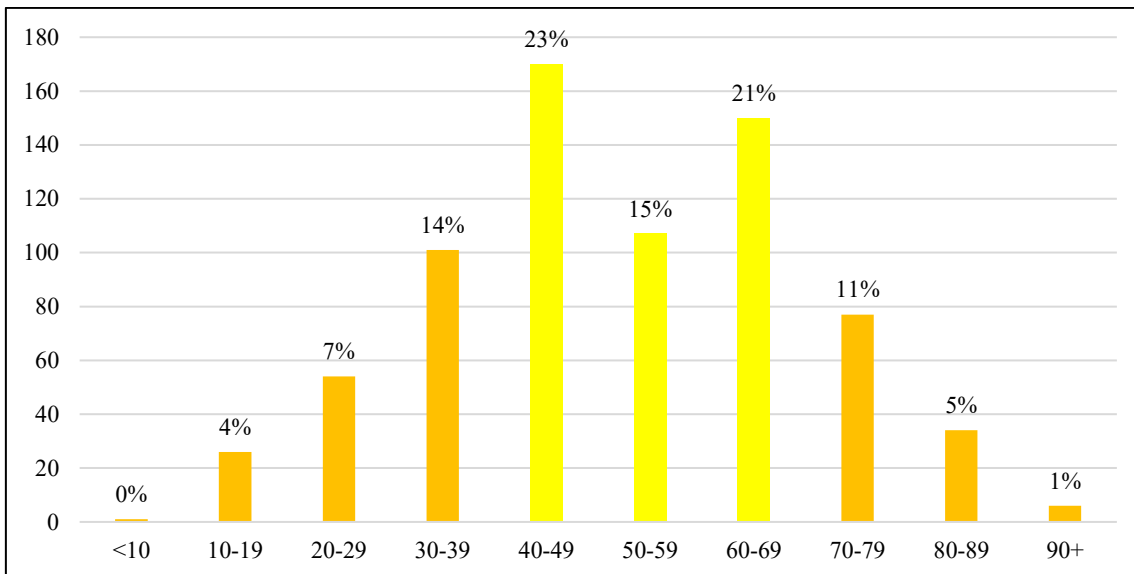


Obrázek 12 - Pacienti léčení systémovou léčbou v jednotlivých letech

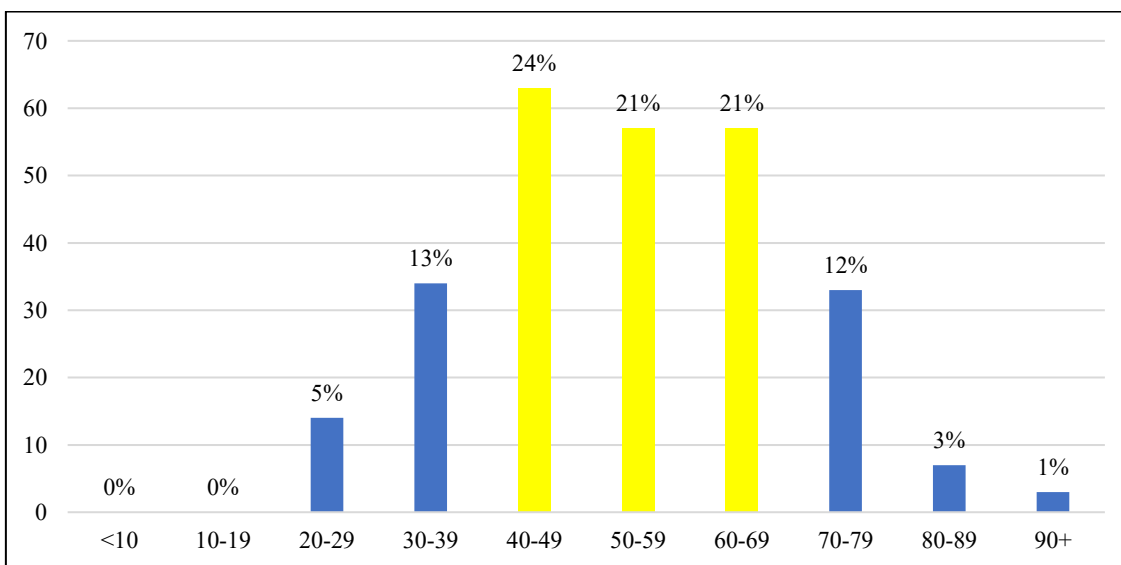
4.2 Soubor pacientů z dotazníkového šetření

4.2.1 Demografická charakteristika souboru

Z celkového počtu 268 respondentů tvořili v našem souboru nadpoloviční většinu (59,7 %) muži - 160 mužů vs. 108 žen (40,3 %), jejichž věkové rozložení přibližně odpovídalo původnímu souboru 726 pacientů (všichni nemocní s lupénkou ošetření na našem pracovišti v daném období) a také víceméně kopíruje celorepublikové údaje pacientů léčených s lupénkou dle ÚZIS. Nejvíce pacientů se nacházelo ve věkové kategorii 40-69 let, nejmladšímu pacientovi bylo 22 let, nejstaršímu 93.

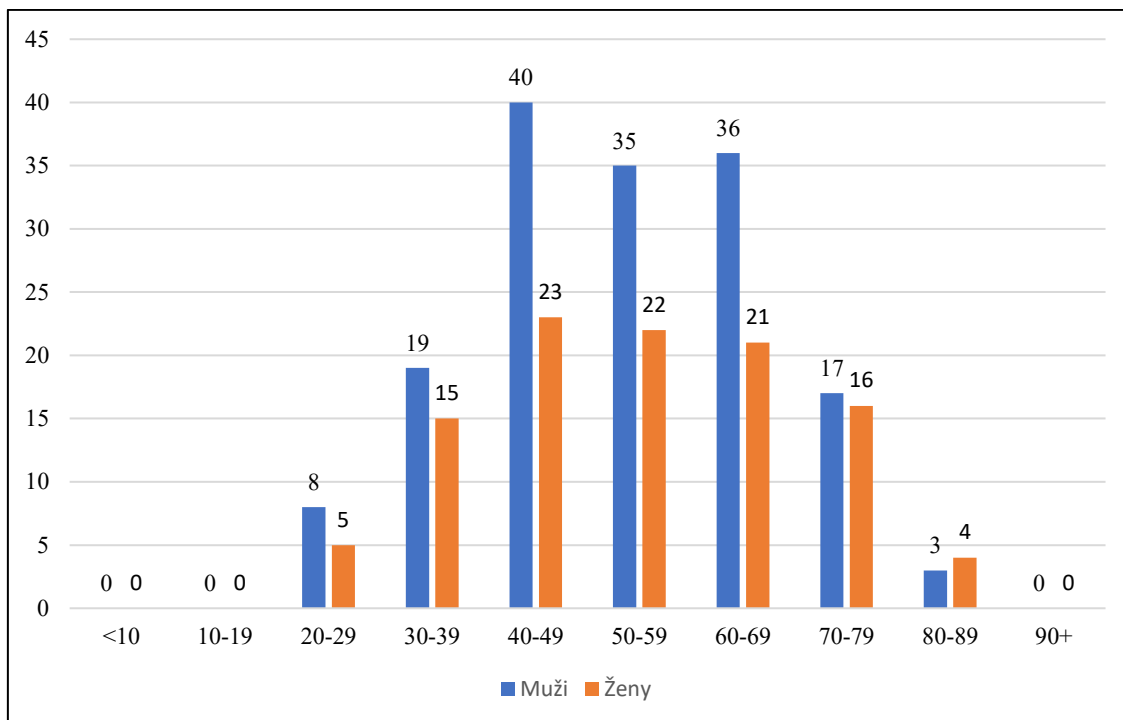


Obrázek 13 - Pacienti podle dekády věku celkem FN Plzeň



Obrázek 14 - Respondenti podle dekády věku

Pro zajímavost ještě uvádíme obrázek zastoupení obou pohlaví v jednotlivých věkových kategoriích.



Obrázek 15 - Respondenti podle věku a pohlaví

Národnostně se jednalo dle očekávání o poměrně homogenní skupinu s naprostou převahou Čechů (téměř 96 %), blíže viz tabulka 3. Tento údaj mohl být ještě umocněn tím, že cizinci, kteří hůře rozumí česky (Vietnamci, Ukrajinci) dotazník nevyplnili nebo neodevzdali.

Tabulka 3 - Rozdělení pacientů dle národnosti

Národnost	Počet respondentů
česká	257
slovenská	7
vietnamská	2
ukrajinská	1
německá	1

4.2.2 Rodinná anamnéza

Z celkového počtu respondentů (232), kteří znali a uvedli rodinnou anamnézu (RA), ji 82 (35 %) pacienti měli pozitivní a 150 (65 %) negativní. Ale i v naší populaci se potvrdilo, že pozitivní rodinná anamnéza u pacientů pozitivně koreluje s nízkým věkem nástupu onemocnění, neboť 74 pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou (90 % všech pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou) měli lupénka diagnostikovanou ve věku do 40 let.

Tabulka 4 - Rozdělení pacientů dle rodinné anamnézy

Hodnocení pacienti	počet	procenta
Celkem	232	100 %
Negativní RA	150	65 %
Pozitivní RA	82	35 %
Pozitivní RA a věk ≤40	74	32 %
Pozitivní RA a věk > 40	8	3 %

4.2.3 Fototyp

Většina pacientů měla fototyp 3 (52 %) a fototyp 2 (44 %), 8 pacientů mělo fototyp 4 a pouze u dvou respondentů se vyskytl fototyp 1.

Tabulka 5 - Rozdělení pacientů dle fototypu

	Počet respondentů	Procenta
Celkem	248	100 %
Fototyp 1	2	0,8 %
Fototyp 2	110	44,4 %
Fototyp 3	128	51,6 %
Fototyp 4	8	3,2 %

4.2.4 Věk v době diagnózy Pso

Průměrný věk žen v době diagnózy lupénky v našem souboru byl o téměř 3 roky vyšší než průměrný věk mužů (28 vs. 25 let), celkový průměrný věk v době diagnózy byl 26,5 roku. Diagnóza lupénky trvala v průměru 27 let a tento údaj se mezi pohlavími také mírně lišil (téměř 26 let u žen vs. necelých 28 let u mužů).

V našem souboru mělo do 40 let diagnostikovanou lupénku 82 % pacientů s průměrným věkem v době diagnózy lupénky 20,5 roku. Ze skupiny mužů se jednalo o 131 všech respondentů (89 %) s průměrným věkem necelých 22 let, zatímco ve skupině žen mělo diagnózu lupénky do 40 let stanovenou 76 respondentek (73 %) s průměrným věkem téměř 19 let. Naopak jen 18 % pacientů mělo nástup lupénky až po 40. narozeninách, průměrný věk stanovení diagnózy byl u mužů téměř 54 let vs. necelých 55 let u žen.

4.2.5 Typ psoriázy

Typově, zcela dle očekávání, převažovala u nemocných chronická forma lupénky, kterou trpělo celkem 234 (94 %) pacientů, u nichž byl údaj vyplněn. Akutní exantematická forma se vyskytla u dvanácti respondentů a pustulózní psoriázu měli v daném období dva pacienti. U 20 nemocných nebyl údaj vyplněn.

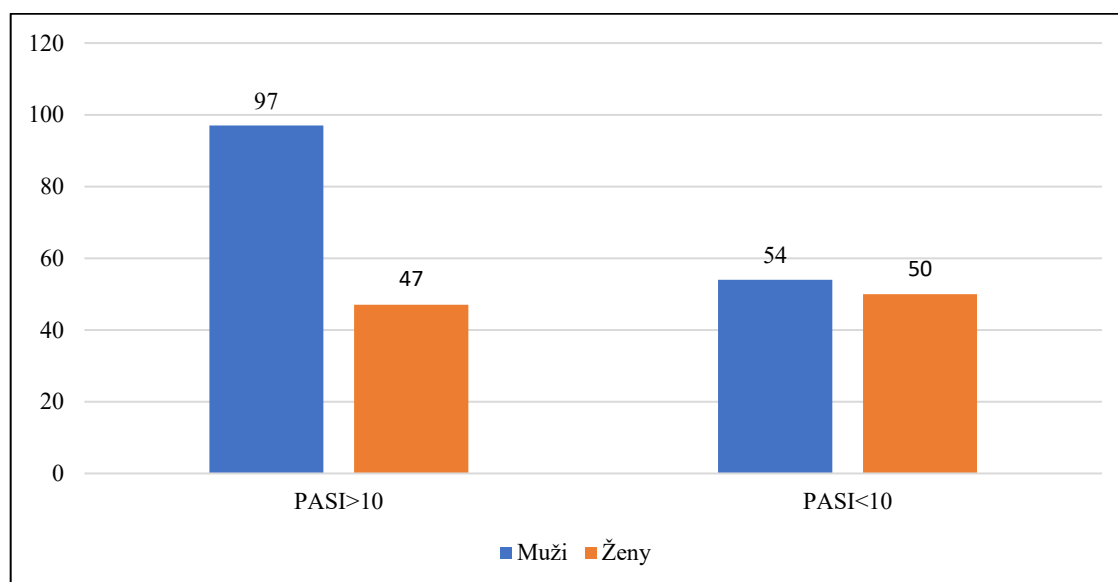
Tabulka 6 - Rozdělení pacientů dle typu psoriázy

	Počet respondentů	Procenta
Celkem	248	100 %
Akutní exantematická Pso	12	4,8 %
Chronická stacionární Pso	234	94,4 %
Pustulózní Pso	2	0,8 %

4.2.6 Závažnost psoriázy

Z celého souboru mělo 144 pacientů (téměř 58 %) středně těžkou a těžkou lupénku, většinu opět tvořili muži (více než 67 %). Tento (zdánlivě vyšší) údaj pacientů s PASI nad

10 by mohl být vysvětlen tím, že zřejmě častěji dotazník odevzdali pacienti hospitalizovaní na našich lůžkách (tedy s těžší formou lupénky), kteří měli více času dotazník vyplnit a odevzdat. Podobně tak pacienti s celkovou léčbou, kteří byli častěji ambulantně kontrolováni. Naopak se v našem souboru potvrzují závěry průzkumu MAPP publikovaného v roce 2016, které dokládají, že pacienti s mírnou psoriázou se ošetřují jen emoliencii nebo neošetřují vůbec a na návštěvy k dermatologovi nedocházejí (47). Zajímavostí pak bylo, že ve skupině mužů, tvořili pacienti se středně těžkou a těžkou lupenkou nadpoloviční většinu (64 %), zatímco ve skupině žen byla nemocných se středně těžkou a těžkou psoriázou necelá polovina (48,5 %).



Obrázek 16 - Počty pacientů podle hodnot PASI

Sto dvacet čtyři pacientů (46 %) mělo postiženou také kštici a 84 pacientů (31 %) mělo postižené nehty. Celkově byla kštice a nehty více postižena ve skupině pacientů s PASI nad 10 (téměř 60 % a 47 %).

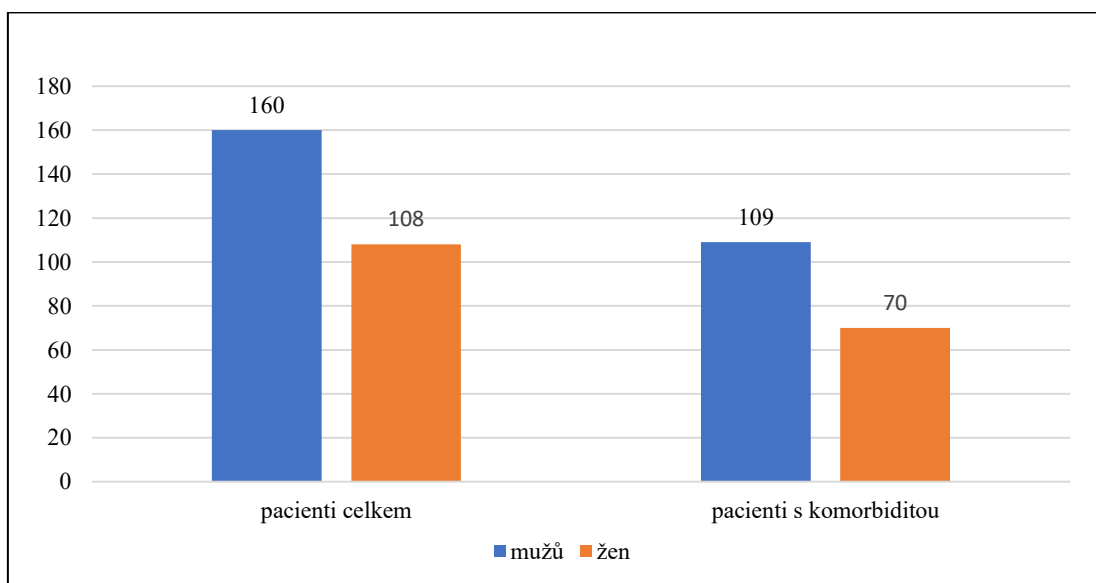
4.2.7 Dosavadní léčba

Z léčebného hlediska mělo 57 pacientů (36 %) celkovou léčbu (MTX, retinoidy, cyklosporin, biologickou léčbu) a 144 pacientů (54 %) fototerapii. Pouze lokální léčbu

mělo 15 % pacientů. S ohledem na to, že vzorek respondentů zahrnoval téměř 60% pacientů se středně těžkou a těžkou lupénkou, se dá z výše uvedených údajů usuzovat určité „podlčení“ pacientů, které je v poslední době často diskutované v dermatologické obci a týká se tedy také našeho pracoviště. Domníváme se však (a také to potvrzují dotazníková data), že u nás je tento „rozdíl“ tvořen především pacienty léčenými fototerapií, kteří mají značný rozsah postižení a fototerapie má u nich dostatečný a dlouhodobý efekt.

4.2.8 Přidružená onemocnění

Ze všech vyhodnocených pacientů mělo 66,8 % pacientů (109 mužů a 70 žen) současně s lupénkou alespoň jedno jiné přidružené onemocnění, ve skupině žen se jednalo o téměř 65 % všech respondentek a u mužů o 68 %.



Obrázek 17 - Pacienti s alespoň jednou komorbiditou

Zdaleka nejčastěji byly zastoupeny bolesti kloubů, jimiž trpělo celkem 132 pacientů, což je 49,3 % všech dotázaných, a bolesti kloubů tak tvořily 73,7 % všech komorbidit. Jejich výskyt byl o dost vyšší ve skupině žen, které byly postiženy v téměř 54 %, zatímco u mužů se bolesti kloubů vyskytovaly u 46 % respondentů. Předpokládáme, že s ohledem na

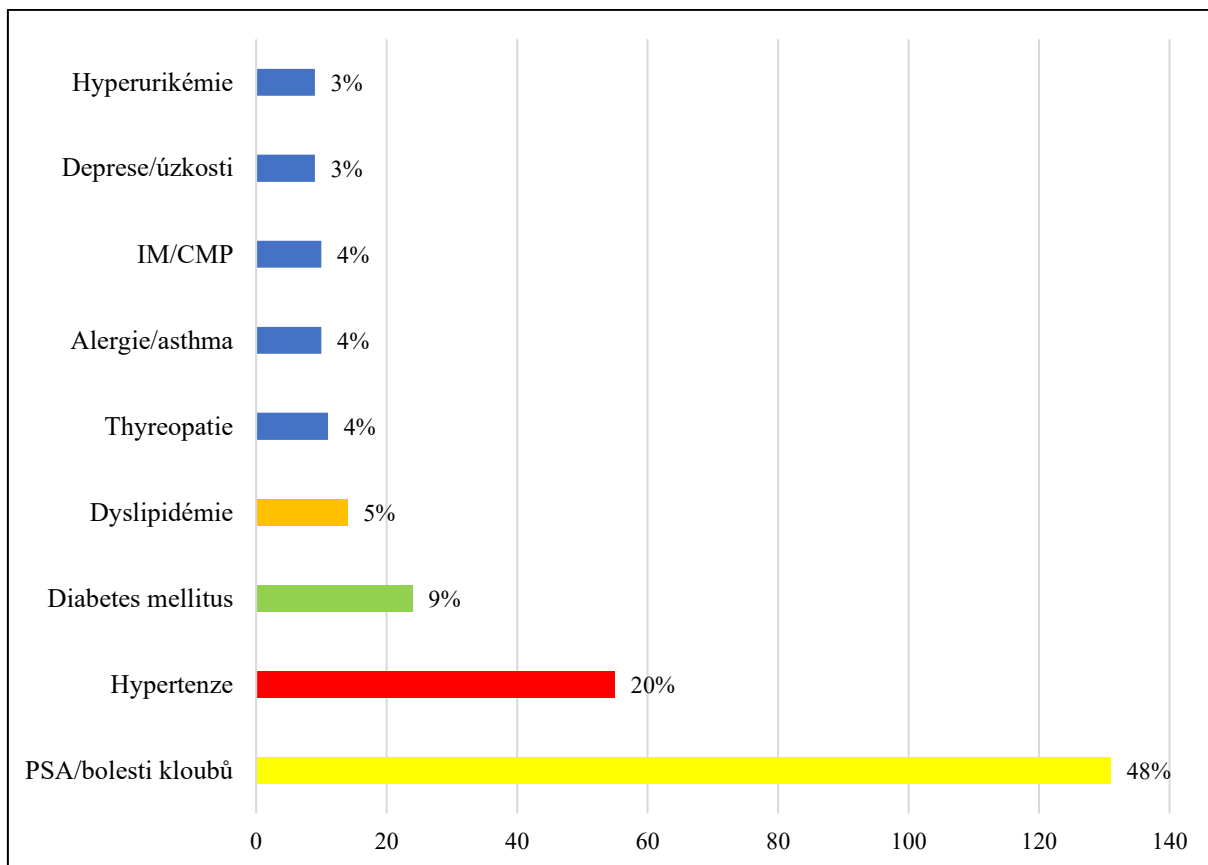
blízkou spoluprací s revmatology, většina pacientů, kteří udávali bolesti kloubů, byli již na revmatologii vyšetřeni a měli stanovenou diagnózu psoriatické artritidy. Tento údaj se však nacházel v subjektivní části dotazníku, proto nelze automaticky bolestivost kloubů za tuto diagnózu zaměňovat.

Tabulka 7 - Pacienti s bolestmi kloubů

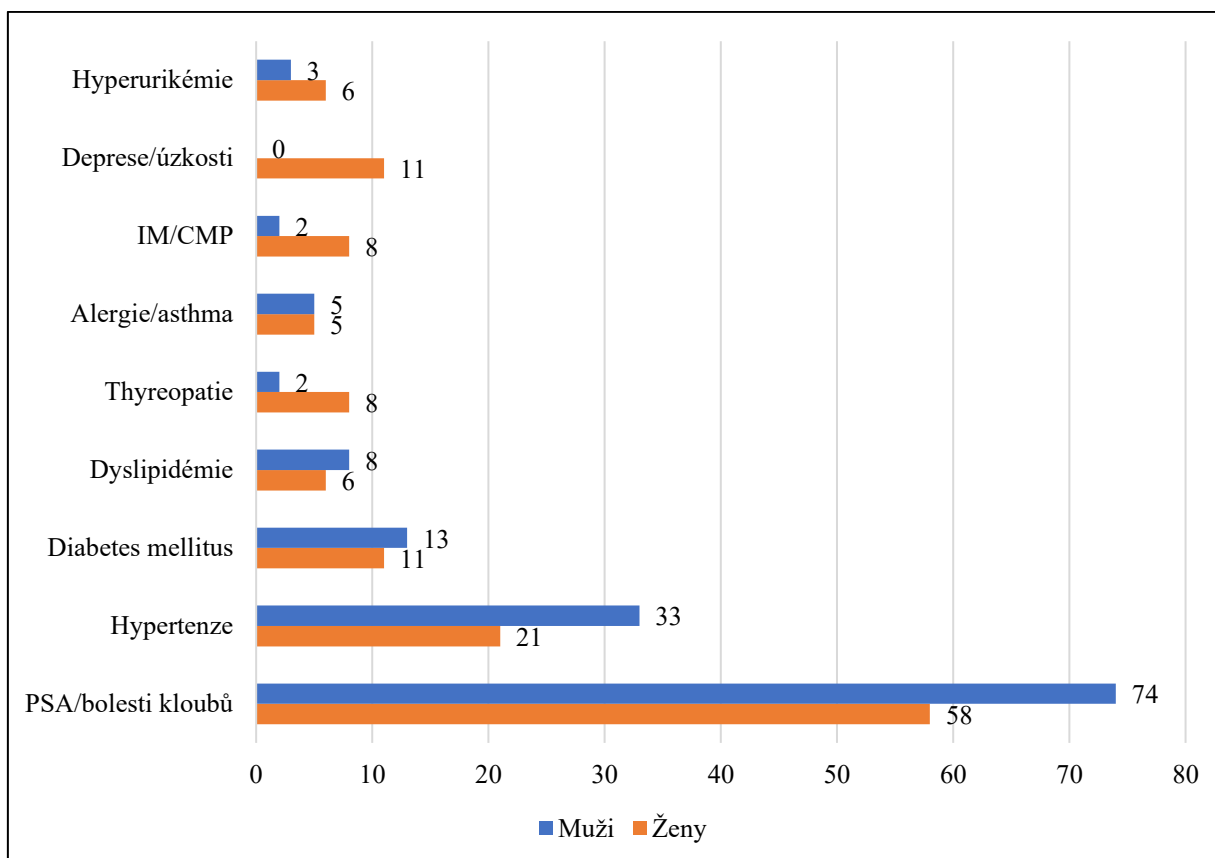
	Celý soubor	Muži	Ženy
Pacienti celkem	268	160	108
Pacienti s bolestí kloubů	132 (49,25 %)	74 (46,25 %)	58 (53,70 %)

Výskyt psoriatické artritidy je v odborných publikacích uváděn u 20-30 % pacientů (89), liší se napříč jednotlivými zeměmi (1, 62,68, 89) a nejvyšší se zdá dle dostupných údajů právě v České republice (44), kde byl výskyt v roce 2020 u pacientů s lupénkou léčených biologickou léčbou téměř 37 % (46). V našem souboru se bolest kloubů vyskytla ještě výrazně častěji a tento údaj také potvrzují data z centrálního registru biologické léčby Biorep, která ukazují, že incidence PsA v Plzni je nejvyšší z celé České republiky (46).

Další nejčastější komorbidity byly arteriální hypertenze (20,5 %), diabetes mellitus (8,9 %) a dyslipidémie (5,2 %). Mezi ostatními přidruženými nemocemi se ještě poměrně často vyskytovala thyreopatie, astma/alergie, cévní příhody, deprese/úzkosti a dna.



Obrázek 18 – Zastoupení jednotlivých komorbidit



Obrázek 19 - Počty pacientů s jednotlivými komorbiditami

4.2.9 Tonsilitidy

Naši pacienti s lupénkou dle vyhodnocených údajů, nejspíše netrpí více na angíny, což je v rozporu s dlouhodobým obecným předpokladem, že pacienti s psoriázou mívají větší incidenci tonsilitid. U pacientů s akutní kapkovitou lupénkou, častěji dětí nebo mladých dospělých, bývá streptokoková angína mnohdy právě spouštěcím faktorem onemocnění (18).

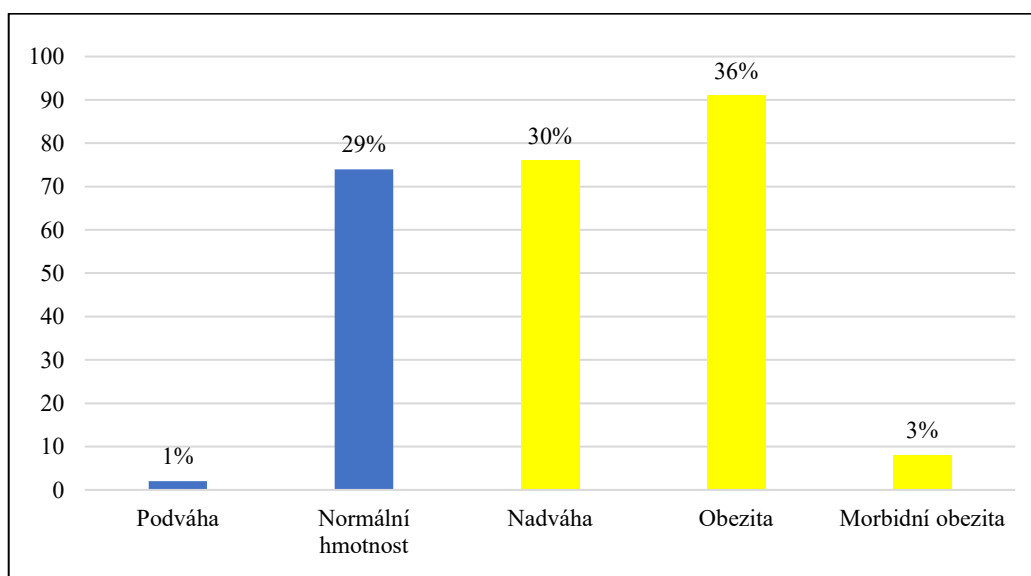
Výskyt angíny alespoň 1x ročně uvedlo celkem 13 dotázaných, 3 pacienti měli častější výskyt angín v dětství a 14 respondentů je po operaci mandlí. Ostatní pacienti vyšší výskyt angín nepotvrdili. A to ani ve skupině pacientů s akutní exantematickou formou lupénky, z nichž byl jeden pacient po operaci mandlí a jeden trpěl na angíny v dětství.

Tabulka 8 - Rozdělení pacientů z hlediska výskytu angíny

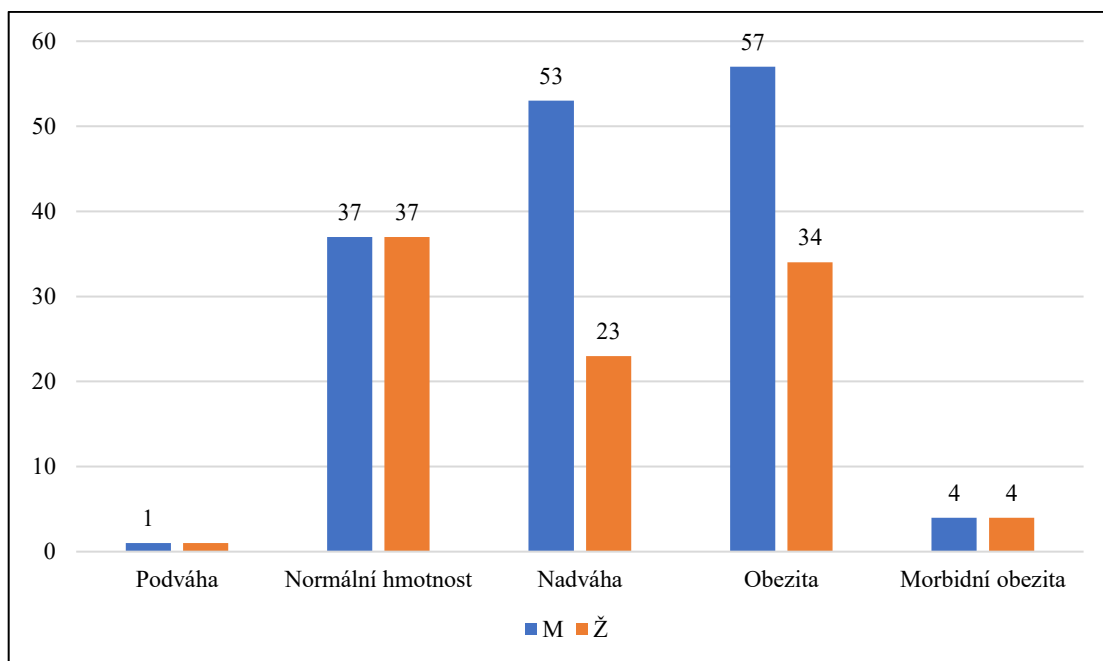
Častější výskyt angíny	Počet respondentů
Ne	238
Ano, 1x ročně	4
Ano > 1x ročně	9
Ano, v dětství	3
Po operaci mandlí	14

4.2.10 BMI

Průměrné BMI (Body Mass Index – index tělesné hmotnosti) v našem souboru bylo 28,7. Většina pacientů (68 %) trpěla nadváhou nebo obezitou (BMI větší nebo rovno 25), v kategorii mužů se jednalo o 74 % a v kategorii žen o 58 % všech zúčastněných. Dle údajů z ČSÚ (86) trpělo obezitou v roce 2016 celkem 55,4% obyvatel, 63,2 % všech mužů a 48,2 % žen, naše výsledky tedy potvrzují, že pacienti s lupénkou mají oproti běžné populaci zvýšené riziko rozvoje nadváhy nebo obezity.



Obrázek 20 – rozložení BMI celkově



Obrázek 21 – rozložení BMI dle pohlaví

4.2.11 Alkohol

Konzumace alkoholu je u pacientů obtížně hodnotitelná, neboť se jedná o údaj vyplňovaný a přiznávaný pacientem, orientační a těžko měřitelný. Předpokládáme, že skutečné hodnoty budou jistě vyšší. I z dostupných dat je však zřejmé, že 206 pacientů (77 %) je alespoň příležitostnými konzumenty, zatímco denní konzumaci alkoholu uvedlo pouhých 6 pacientů (2 %).

4.2.12 Kouření

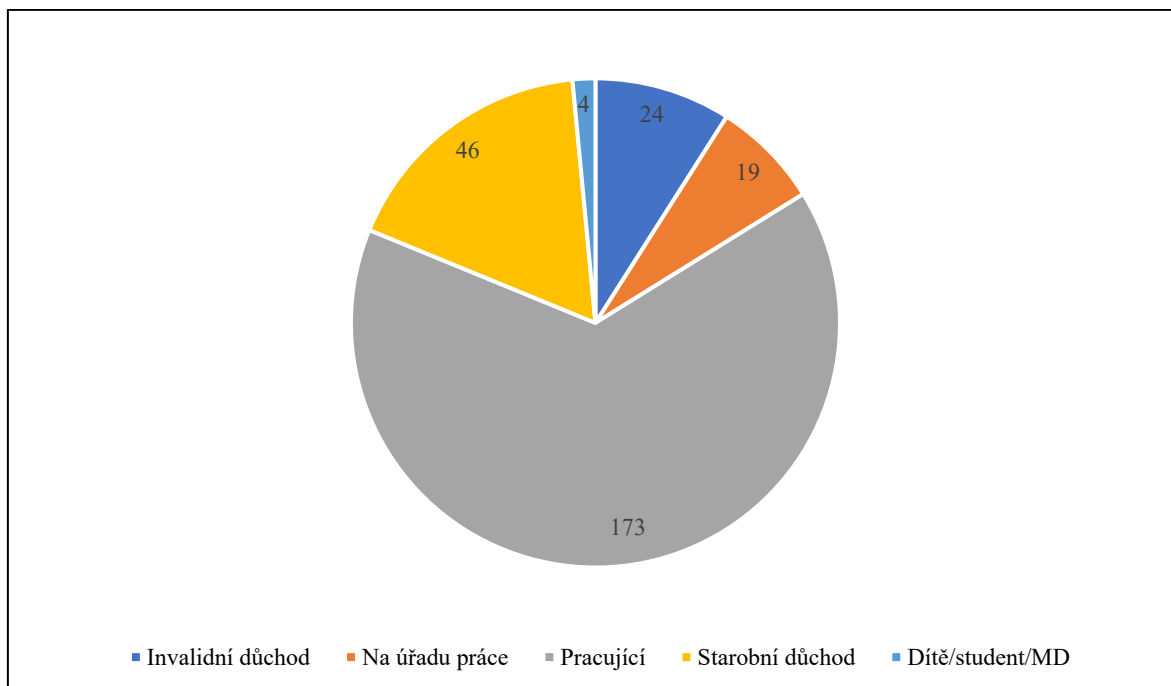
Aktivní kouření přiznalo celkem 97 pacientů (39 % všech respondentů), což je významně více než v běžné populaci, kde dle SZÚ v roce 2016 bylo necelých 27 % kuřáků (v roce 2015 dokonce 24,1 % (86)). Zajímavostí je, že zastoupení kuřáků z hlediska rozdělení tíže lupénky představuje v obou skupinách prakticky stejné procento a nesnižuje se ani ve skupině pacientů bez komorbidit.

Tabulka 9- Zastoupení kuřáků

	Počet	Procenta
Celkem	247	100 %
Kuřáci	97	39,27 %
PASI \geq 10	143	57,89 %
PASI \geq 10 z kuřáků	56	57,73 %

4.2.13 Pracovní anamnéza

Pracovní anamnézu u pacientů jsme vyhodnotili do 5 skupin – 1) pracující (tato skupina zahrnuje i OSVČ), ti tvořili naprostou většinu všech respondentů – téměř 65 % (celkem 173 pacientů), 2) pacienti ve starobním důchodu, celkem 17 % z celého souboru, 3) pacienti v invalidním důchodu, kteří tvořili 9 % respondentů, 4) pacienti nezaměstnaní/vedení na úřadu práce, kterých jsme vyhodnotili 7% z původní hodnocené populace a jen čtyři pacienti spadali do poslední kategorie – dítě/student/matěřská dovolená. Dva pacienti neměli kolonku vyplněnou. Podle dat z Ministerstva práce a sociálních věcí o podílu nezaměstnaných osob v České republice podle krajů nezaměstnanost v Plzeňském kraji v daných letech byla v průměru 4,6 %. Je tedy zřejmé, že v našem souboru byla významně vyšší. Konkrétně se jednalo o nezaměstnanost 9 % (při standardním přepočtu počtu nezaměstnaných vydělených počtem všech respondentů ve věku 15-64 let).



Obrázek 22 - Počty pacientů dle pracovní anamnézy

4.3 Souhrn pětiletého statistického hodnocení a dotazníkového šetření

Lze shrnout, že věkové rozložení plzeňské populace léčených pacientů s psoriázou víceméně kopíruje populační data pacientů léčených s lupénkou v celé ČR. Většinu našich pacientů tvoří muži a jsou v průměru o dva roky mladší než ženy. Počet pacientů ošetřených pro lupénku meziročně stoupá a stoupá také počet pacientů s celkovou léčbou. Nejčastěji volenou konvenční systémovou terapií na naší klinice je metotrexát, což je ve shodě s celosvětovým trendem, následovaný acitretinem, naopak cyklosporin je využíván minimálně. Významný podíl léčby na naší klinice představuje fototerapie.

Podrobnější dotazníkové šetření ukázalo, že diagnóza lupénky byla u žen stanovena v průměru o dva roky dříve a muži měli častěji středně těžkou a těžkou psoriázu. Mezi našimi pacienty převládá fototyp 2 a 3 a nejčastější forma lupénky je chronická stacionární. Pacienti vykazují typické komorbidity psoriázy s naprostou převahou bolestivých kloubů, které dominují více u žen a postihovaly až 54 % respondentek, což významně převyšuje také údaje z ostatních pracovišť. Překvapivě se v naší populaci pacientů nepotvrdil významně vyšší výskyt angín.

Respondenti trpí více obezitou než běžná populace, v průměru o 10 %, s převahou obeztních mužů. Pacienti také více kouří (v průměru je mezi našimi pacienty s lupénkou o 12-14 % více kuřáků než v běžné populaci) a zřejmě i více konzumují alkohol. Ve vzorku našich pacientů byla dle dostupných údajů z ČSÚ téměř dvojnásobně vyšší nezaměstnanost než v běžné populaci na území Plzeňského kraje.

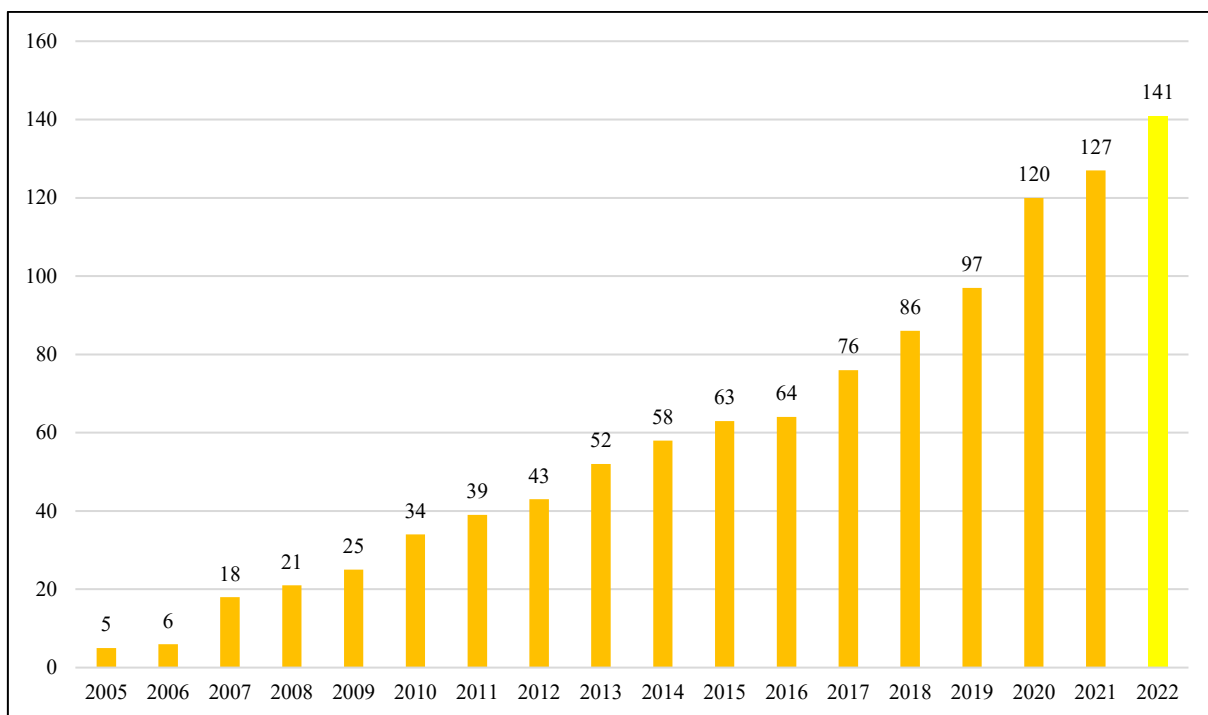
Z dotazníkového šetření dále vyplývá, že by větší množství pacientů mohlo být léčeno celkovou léčbou (ta byla ordinována u 36 % respondentů vs 58 % pacientů trpělo středně těžkou a těžkou lupénkou). Jedná se o známý fakt napříč dermatologickými pracovišti v ČR i zahraničí. Vzhledem k nedávným změnám některých indikačních kritérií u adalimumabu a velkému rozvoji ekonomicky příznivějších biosimilárů, by se také do budoucna mohlo významně zvýšit procento pacientů, pro které bude tato léčebná alternativa dostupná.

4.4. Soubor pacientů z Plzeňského centra biologické léčby

4.4.1 Biorep, Plzeňské centrum biologické léčby

Biorep je český národní registr pacientů s kožními imunitně zprostředkovanými zánětlivými nemocemi léčenými biologickou/cílenou terapií. Byl založen v roce 2005 ke sledování účinnosti, bezpečnosti a tolerance biologické léčby u pacientů s diagnózou psoriázy, později přibyli také pacienti s hidradenitis suppurativa, atopickou dermatitidou a pacienti léčení touto terapií z jiné indikace (off-label). Registr byl inovován v roce 2011 a 2018, je spravován pod supervizi České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČDS JEP) a v současné době je v něm zařazeno 34 z 36 center biologické léčby v ČR (45). K 31.12. 2021 bylo v registru Biorep evidováno celkem 4121 pacientů, z čehož bylo 3379 (82 %) pacientů s psoriázou (45).

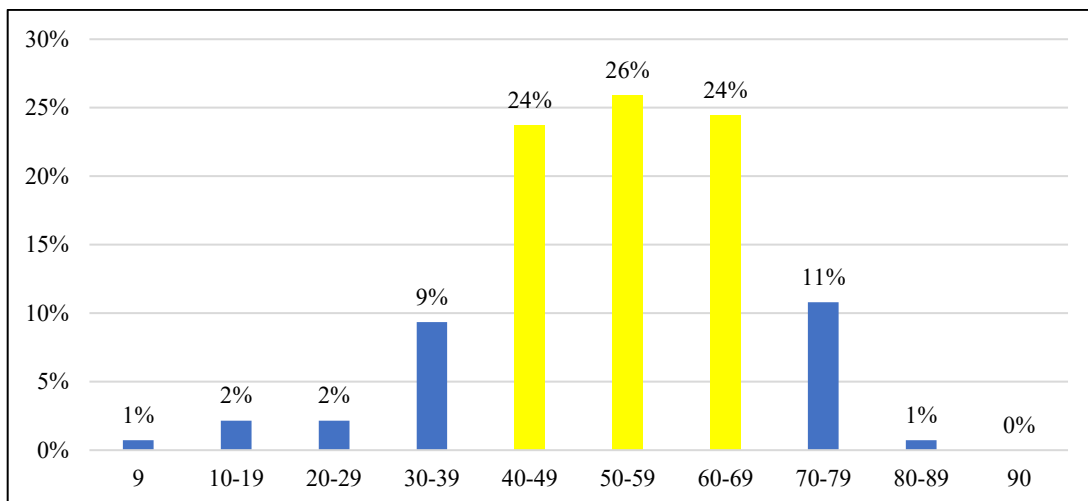
Plzeňské Centrum biologické léčby vzniklo již v roce 2005 jako jedno z prvních center v ČR. S postupným přibýváním jednotlivých preparátů i skupin biologických látek dochází k významnému nárůstu počtu léčených pacientů. Meziroční vývoj dokumentuje obrázek 23.



Obrázek 23 - Počty pacientů s Pso v registru FN Plzeň

4.4.2 Demografická charakteristika souboru

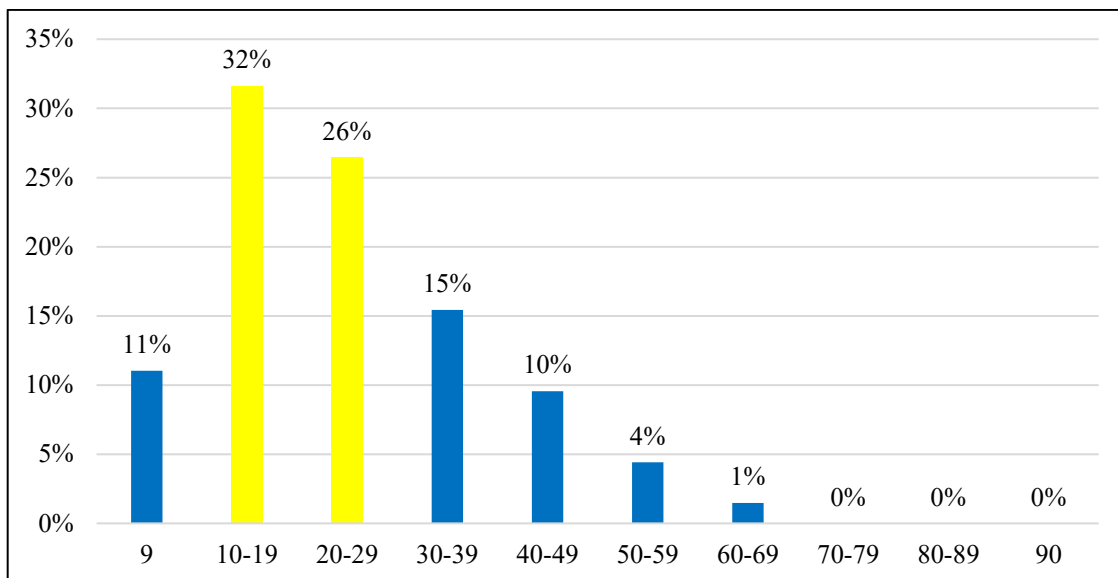
Soubor našich pacientů tvoří 141 nemocných se závažnou psoriázou zařazených do registru a sledovaných k březnu 2022. Celkem se jedná o 82 mužů (58 %) a 59 žen (42 %). Ukazuje se tedy, že v našem centru máme o něco větší podíl žen, než je celorepublikový údaj, neboť ze všech pacientů v registru tvořily dle Souhrnné zprávy z registru Biorep za rok 2021 ženy jen 36,7 % (45). Průměrný věk pacientů k datu exportu v našem centru čítal 53,3 let a prakticky se nelišil u mužů a žen. Nejstarší pacientkou byla 83letá žena, nejmladším byl 8letý pacient. Celkově 3 pacienti byli mladší 18 let. Nejvíce pacientů (26 %) bylo ve věkové skupině 50-59 let, ve skupině mužů převažovala tato dekáda, nacházelo se v ní 25 mužů (31 %), většina žen (28 %) se nacházela v dekádě 60-69 let.



Obrázek 24 - Rozložení pacientů podle dekády aktuálního věku

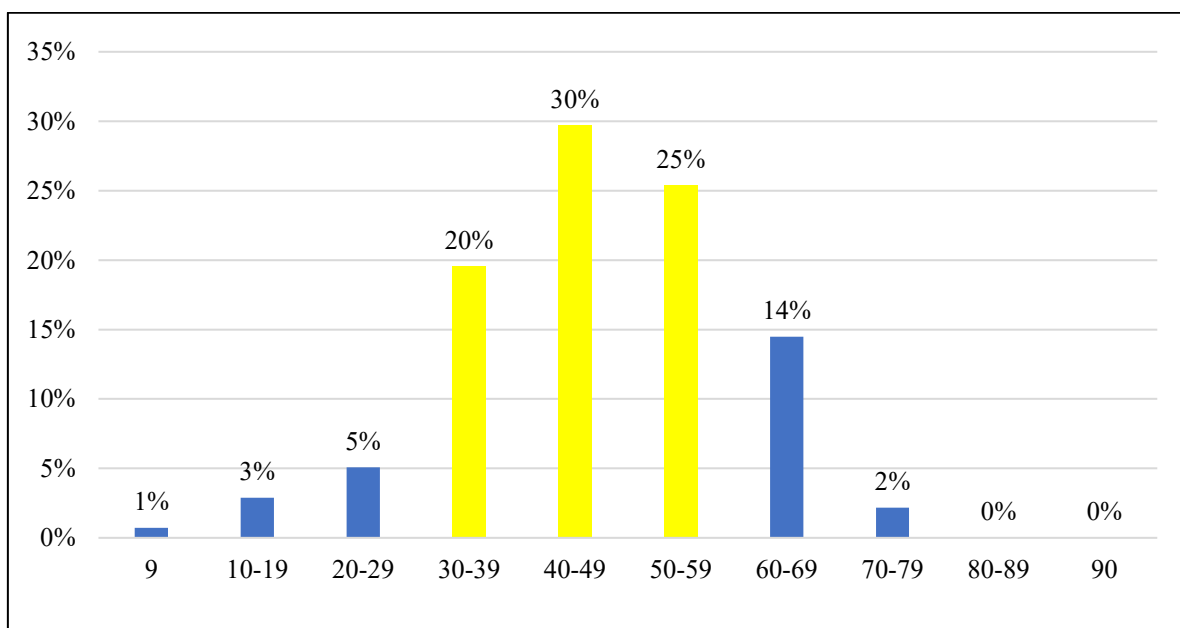
4.4.3 Doba diagnózy Pso, zahájení biologické léčby, délka léčby

V době stanovení diagnózy lupénky bylo pacientům v průměru 24,3 let; přičemž ženy byly v průměru o rok starší než muži (24,9 vs. 23,8 let). U největšího podílu pacientů (32 %) byla diagnóza lupénky stanovena ve věku mezi 10-19 lety, u většiny žen (31 %) se jednalo o totožnou dekádu, kdežto u mužů převažovala dekáda 20-29 let (33 % pacientů), v dekádě 10-19 let mělo stanovenou diagnózu 32 % mužů. Průměrné trvání lupénky k datu exportu bylo u našich pacientů 29,4 let (medián 29,0 let), tento údaj se mezi muži a ženami příliš nelišil (29,4 vs. 29,5 let).



Obrázek 25 – Pacienti podle dekády věku stanovení diagnózy Pso

V době zahájení první biologické/cílené terapie byl průměrný věk pacientů v plzeňském centru 45,8 let, přičemž průměrný věk mužů byl 45,2 a průměrný věk žen 46,7 let. Nejvíce pacientů (30 %) bylo ve věkové kategorii 40-49 let. Nejmladšímu pacientovi bylo v době zahájení biologické léčby 7 let, nejstaršímu 73 let. Blíže viz tabulka 10.



Obrázek 26 - Pacienti podle dekády věku při zahájení 1. biologické léčby

Dekády rozložení věku pacientů u všech výše hodnocených parametrů jsou na našem centru ve shodě s celorepublikovými daty (45).

Tabulka 10 – Věk pacientů

Pacienti Plzeň	Průměr(roky)	Medián(roky)	Min. (roky)	Max.(roky)
Věk aktuální	53,3	54,0	8,0	83,0
Věk v době diagnózy Pso	24,3	21,0	2,0	64,0
Věk v době zahájení biologické léčby	45,8	46,0	7,0	73,0

Průměrná doba od diagnózy psoriázy do zahájení první biologické/cílené léčby byla 21,9 roku, u žen se jednalo o 22,7 roku, u mužů pak o 21,4 roku. Pacienti byli biologickou léčbou k datu exportu léčení v průměru 7,5 roku. Blíže viz tabulka 11. Pro srovnání – průměrná doba do zahájení první biologické léčby v ČR dle dat z Biorepu čítala 21,1 roku (45), ale pacienti byli k datu hodnocení léčení v průměru o více než dva roky méně než v Plzni (5,2 roku vs. 7,5 roku). Předpokládáme však, že tento údaj v rámci celého registru je modifikován narůstajícím počtem nově vzniklých center a možným dřívějším zahájením cílené léčby vzhledem ke zmírnění úhradových kritérií adalimumabu od 1.12.2021.

Tabulka 11 – Doba od diagnózy a délka léčby

Pacienti Plzeň	Průměr(roky)	Medián(roky)	Min. (roky)	Max.(roky)
Doba od diagnózy Pso do zahájení biologické léčby	21,9	20,0	2,0	69,0
Muži	21,4	20,0	2,0	61,0
Ženy	22,7	21,0	2,0	69,0
Doba na biologické léčbě celkem	7,5	7,0	0	17,0
Muži	8,0	7,5	0	17,0
Ženy	6,9	6,0	0	16,0

4.4.4 Rodinná anamnéza

Celkem 53 našich pacientů (necelých 38 %) mělo výskyt psoriázy v rodině, z toho se jednalo o 29 mužů a 24 ženy. Ve skupině žen byla tedy pozitivní rodinná anamnéza u téměř 41 % pacientek, zatímco u mužů se jednalo o 35 % nemocných. U většiny pacientů v našem centru (62 %) se v rodině lupénka nevyskytovala.

4.4.5 Systémová léčba – typy, počet, adherence k léčbě, důvod ukončení

Všichni pacienti měli před zahájením biologické/cílené léčby fototerapii nebo systémovou léčbu. Fototerapií bylo celkově léčeno 107 pacientů (téměř 76 %), jednalo se o 60 mužů (73,1 % ve skupině mužů) a 47 žen (téměř 80 % ve skupině žen). Tento rozdíl by se jistě dal vysvětlit kontraindikací konvenční systémové terapie u žen ve fertilním věku v době plánování koncepce, gravidity a kojení (18). Fototerapie byla celkově druhou nejčastější léčbou před zahájením terapie biologiky ve skupině mužů i žen. Blíže tabulka 12.

Tabulka 12 - Typy systémové léčby před zahájením léčby biologiky

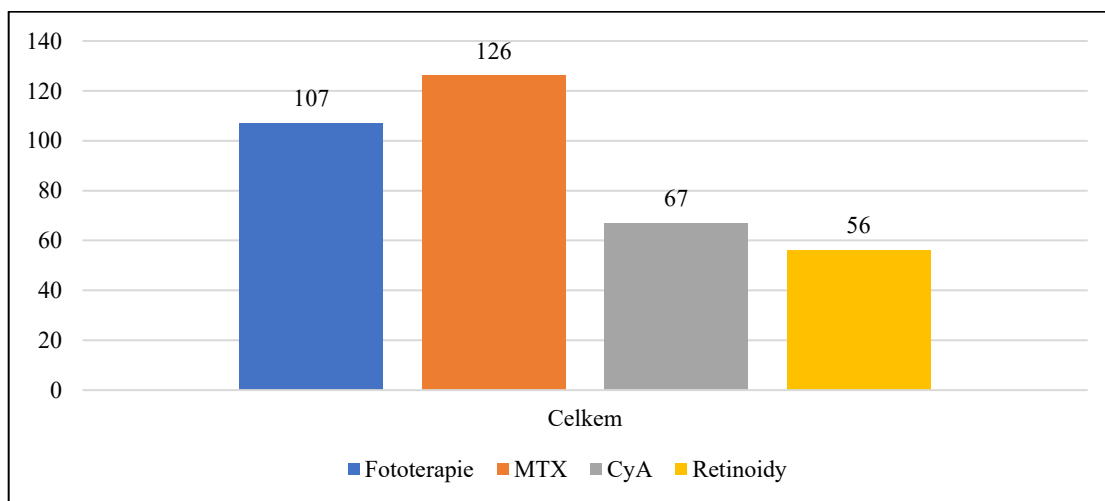
Předchozí léčba	Celkem	Muži	Ženy
Fototerapie	107 (76 %)	60 (73,1 %)	47 (80 %)
MTX	126 (89,4 %)	72 (87,8 %)	54 (91,5 %)
CyA	67 (47,5 %)	39 (47,6 %)	28 (47,5 %)
Retinoidy	56 (39,7 %)	33 (40,2 %)	23 (39 %)

Vůbec nejčastěji ordinovanou systémovou léčbou u pacientů před zahájením biologické/cílené léčby byl MTX, což je ve shodě s celorepublikovými daty z Biorepu i obecným trendem v systémové léčbě psoriázy (13, 45). Celkem bylo metotrexátem u nás léčeno 126 pacientů (89,4 %), ve skupině mužů se jednalo o 87,8 % a ve skupině žen až o 91,5 %. Na rozdíl od souhrnných dat (kde světloterapii před zahájením biologické terapie využilo 83 % pacientů a metotrexátem bylo léčeno 78,3 % pacientů (45), MTX na našem centru předčil i fototerapii. Dalo by se to vysvětlit překážkami ze strany pacientů zejména mimo město Plzeň (nemožnost/neochota dojíždět pravidelně na fototerapii) a vysokým počtem pacientů s PsA, kde je léčba MTX indikována.

Cyklosporinem bylo před zahájením biologické/cílené léčby na našem centru léčeno celkem 67 pacientů (47,5 %), což opět odpovídá i souhrnným údajům z Biorepu (45) (celkově mělo cyklosporin 45 % pacientů). Ve skupině mužů a žen se toto procento významně nelišilo. Na rozdíl od celorepublikových údajů byla ale léčba cyklosporinem u našich pacientů druhou nejčastěji volenou konvenční systémovou terapií. Odůvodňujeme si to také tím, že blízce spolupracujeme s revmatology v péči o pacienty s přidruženou psoriatickou artropatií a po selhání/intoleranci MTX byl v dané době další léčebnou alternativou pokrývající obě klinické jednotky právě cyklosporin.

Léčbu retinoidy před iniciací biologické/cílené léčby využilo v našem souboru 56 pacientů (39,7 %). Ve skupině mužů se jednalo o 40,2 %, ve skupině žen necelých 39 %. V tomto údaji se významně lišíme od celorepublikových výstupů z registru Biorep, podle kterých bylo retinoidy v souhrnu léčeno 68,2 % pacientů (45). Odráží to fakt, že retinoidy nejsou v terapii psoriázy tak účinné jako metotrexát a také nemají léčebný efekt na přidružené postižení kloubů psoriatickou artropatií, což je v souboru našich pacientů nejčastější komorbidita (postihuje 48,9 % pacientů). Podstatnou příčinou může být velký podíl našich

pacientů s obezitou a dyslipidemií, kdy by mohlo docházet k nepříznivému ovlivnění léčbou. Nezanedbatelný důvod k nižší preskripci retinoidů má jistě také jejich, již dříve zmíněný, teratogenní účinek a striktní zákaz plánování koncepce nejen v době léčby, ale ještě 3 roky po jejím ukončení (13, 18).



Obrázek 27 – Celková léčba před zahájením léčby biologiky

Dle v dané době platných indikačních kritérií k zahájení biologické/cílené léčby musely být u pacientů alespoň dvě dostupné konvenční systémové léčby včetně fototerapie neúčinné, netolerované nebo kontraindikované (15,18). Pouze jeden typ celkové léčby mělo před zahájením léčby biologickými preparáty 18 pacientů (12,8 %). Vesměš šlo o pacienty s přidruženou PsA, kterým bylo možné zahájit biologickou léčbu po selhání celkové léčby MTX (11,14). Padesát pacientů (35,5 %) bylo léčeno dvěma druhy systémové terapie, 43 pacientů (30,5 %) dostalo tři druhy systémové léčby a 30 pacientů (21,3 %) mělo před zahájením biologické/cílené léčby čtyři a více typů systémové konvenční léčby/fototerapie.

Tabulka 13 - Počet typů předchozí systémové léčby

Systémová léčba/fototerapie před zahájením biologik	Počet pacientů
1 druh	18 (12,8 %)
2 druhy	50 (35,5 %)
3 druhy	43 (30,5 %)
4 druhy	30 (21,3 %)

Nejdéle užívaným preparátem byl u našich pacientů metotrexát, jehož léčba trvala průměrně necelých 22 měsíců, doba léčby cyklosporinem byla v průměru 14,5 měsíce, retinoidů téměř 6 měsíců. Specifická je fototerapie, na kterou pacienti dochází i několik měsíců několikrát týdně a následně mají pauzu, stejně tak bývá přerušovaná v letních měsících. Mezi jednotlivými pacienty byl velký rozdíl, zatímco někteří docházeli s přestávkami na fototerapii i řadu let, jiní ji předčasné ukončili pro nedostatečný efekt. Světlo léčba trvala u našich nemocných v průměru 5,4 měsíce.

Tabulka 14 - Průměrné setrvání na systémové léčbě

Typ léčby	Průměrná adherence k léčbě (měsíce)
Fototerapie	5,4
MTX	21,8
CyA	14,5
Retinoidy	5,5

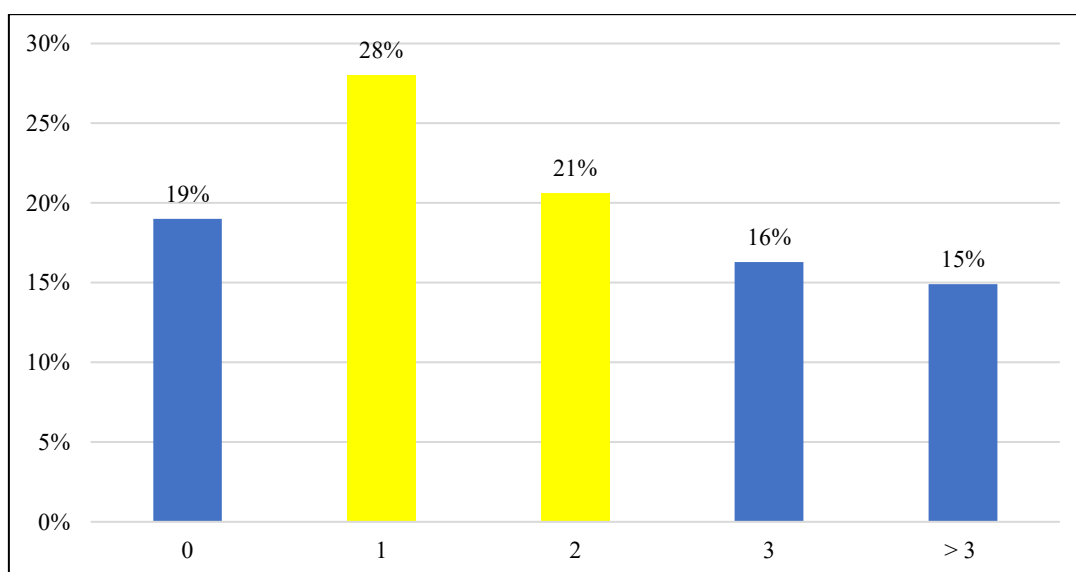
Nejčastějším důvodem ukončení léčby byla její neúčinnost (61 % případů skončení celkové léčby), u 19,5 % případů byla léčba špatně snášena (týkalo se nejvíce MTX a acitretinu) a v 19 % byla důvodem ukončení kontraindikace konvenční systémové terapie (nejčastěji šlo o cyklosporin).

Tabulka 15 - Nejčastější důvody ukončení systémové léčby

Typ léčby	Neúčinná (počet pacientů)	Netolerovaná (počet pacientů)	Kontraindikovaná (počet pacientů)
Fototerapie	88	17	5
MTX	84	34	22
CyA	37	9	27
Retinoidy	26	14	19
Celkem	235	74	73

4.4.6 Přidružená onemocnění

Alespoň jedno přidružené onemocnění mělo k datu exportu 100 pacientů (téměř 71 %), z čehož 33 pacienti (23,4 %) měli jednu komorbiditu, 32 pacienti (22,7 %) měli dvě komorbidity, 27 pacientů (19,15 %) mělo tři přidružená onemocnění a 8 pacientů (5,7 %) se léčilo se čtyřmi a více komorbiditami. V poslední jmenované kategorii významně převažují ženy (22 % vs. 9,8 % mužů). Žádné přidružené onemocnění nemělo 41 pacientů (29 %).



Obrázek 28 - Komorbidity u pacientů s Pso

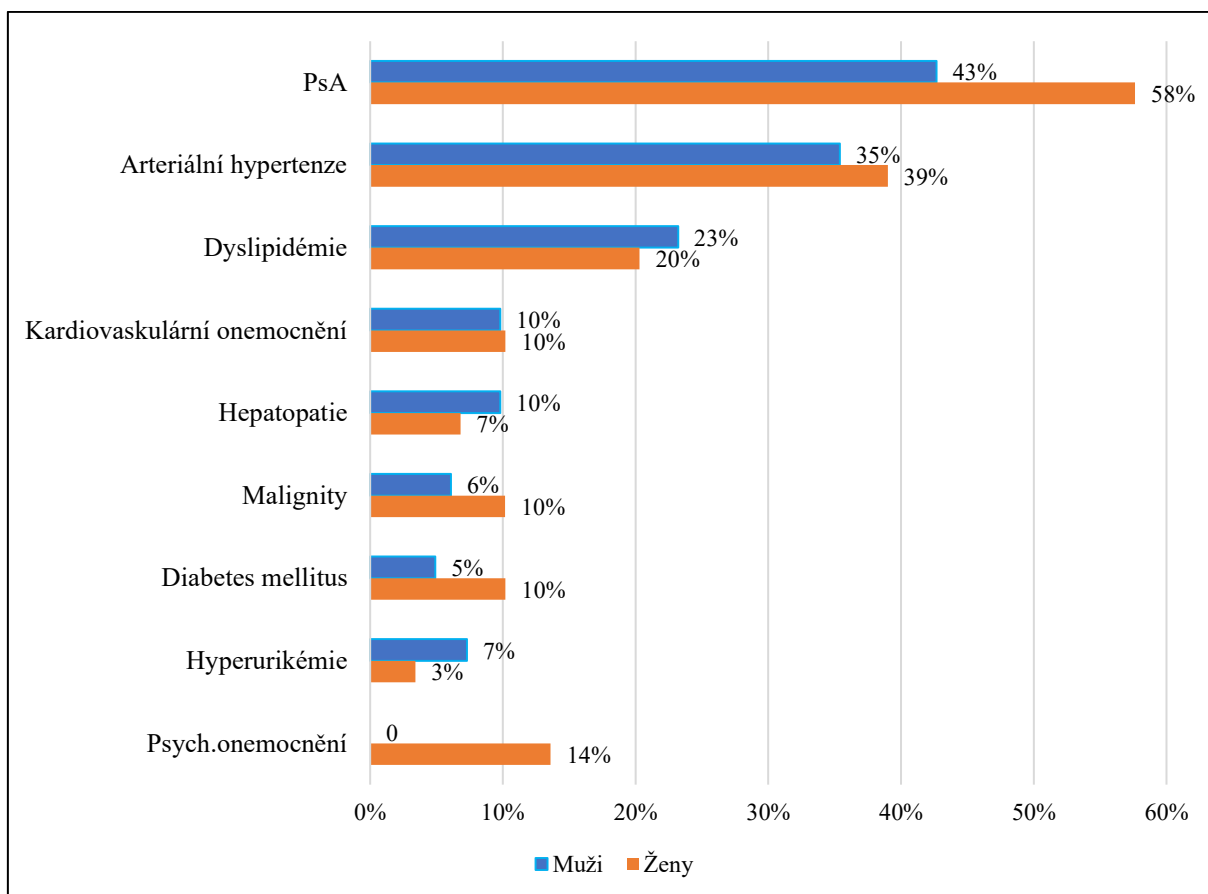
Tabulka 16 – Komorbidity u pacientů s Pso

Pacienti Plzeň	Celkem	Muži	Ženy
Všichni pacienti	141	82 (58 %)	59 (42 %)
Pacienti s komorbiditami	114 (80, 9 %)	64 (78,0 %)	50 (84,7 %)
Žádná komorbidita	27 (19,1 %)	18 (22,0%)	9 (15,3 %)
1 komorbidita	40 (28,4 %)	25 (30,5 %)	15 (25,4 %)
2 komorbidity	29 (20,6 %)	18 (22,0 %)	12 (20,3 %)
3 komorbidity	23 (16,3 %)	13 (15,9 %)	10 (16,9 %)
> 3 komorbidity	21 (14,9 %)	8 (9,8 %)	13 (22 %)

Z hlediska výskytu byla nejčastějším přidruženým onemocněním v našem souboru psoriatická artropatie, která postihovala celkem 69 pacientů (téměř 49 %). Na druhém místě byla arteriální hypertenze postihující 52 pacientů (necelých 37 %), dále dyslipidémie, se kterou se léčilo 31 pacientů (22 %), kardiovaskulárním (KV) onemocněním trpělo 14 nemocných (téměř 10 % všech pacientů), hepatopatii mělo diagnostikovanou 12 pacientů (8,5 %) a 11 pacientů (7,8 %) mělo v anamnéze malignitu. Diabetes mellitus postihoval 10 nemocných (7,1 %) a konečně přidruženou hyperurikémii nebo psychiatrické onemocnění mělo 8 pacientů (5,7 %). Čtyři nemocní měli elevaci antinukleárních protilátek (ANA) v titru 320 až 1280 a v jednom případě dokonce došlo k rozvoji adalimumabem indukovanému lupus erythematosus (LE) (53). Bližší údaje a výskyt u mužů a žen uvádí tabulka 17 a obrázek 29.

Tabulka 17 – Nejčastější komorbidity u pacientů s Pso

Komorbidity	Počet pacientů	Muži	Ženy
PsA	69 (48,94 %)	35 (42,68 %)	34 (57,63 %)
Arteriální hypertenze	52 (36,9 %)	29 (35,4 %)	23 (39 %)
Dyslipidémie	31 (22 %)	19 (23,2 %)	12 (20,3 %)
KV onemocnění	14 (9,9 %)	8 (9,8 %)	6 (10,2 %)
Hepatopatie	12 (8,5 %)	8 (9,8 %)	4 (6,8 %)
Malignity	11 (7,8 %)	5 (6,09 %)	6 (10,16 %)
Diabetes mellitus	10 (7,1 %)	4 (4,9 %)	6 (10,2 %)
Hyperurikémie	8(5,7 %)	6(7,3 %)	2(3,4 %)
Psych.onemocnění	8 (5,7 %)	0	8 (13,6 %)



Obrázek 29 – Nejčastější typy komorbidit u pacientů s PsA

4.4.7 Psoriatická artropatie

S přihlédnutím k faktu, že pravděpodobnost vzniku PsA je vyšší u pacientů s těžší formou lupénky (73), předpokládáme její nejvyšší výskyt u nemocných s lupénkou léčených biologiky. Dostupná data z registrů biologické léčby ukazují, že v České republice je zcela nejvyšší výskyt PsA (41 %) ve srovnání s výsledky z jiných evropských zemí (36,3 % v Německu, 36,1 % v Dánsku, 22,9 % ve Velké Británii a 18 % ve Španělsku) (12, 39, 44). V našem souboru bylo ze 141 pacientů vyhodnoceno celkem 69 (49 %) pacientů trpících PsA a ukazuje se, že častěji jsou postiženy ženy (téměř 58 %, oproti necelým 43 % u mužů), což také dokládají celorepubliková data. Průměrný věk vzniku PsA je u nás 41 let; u žen je to 40, 7 let a 41,3 let u mužů. 30 % pacientů s PsA v našem souboru mělo lupénku v rodinné anamnéze, tento údaj se u mužů a žen prakticky nelišil.

Tabulka 18 – Charakteristika pacientů s PsA

	Celkem	Muži	Ženy
Pacienti s PsA	69 (48,94 %)	35 (42,68 %)	34 (57,63 %)
Průměrný věk vzniku PsA (roky)	41	41,3	40,7
Medián věku vzniku PsA (roky)	42	42	40,5
Průměr trvání PsA (roky)	14,29	14,2	14,38
Medián trvání PsA (roky)	13	12	13,5

Podle publikace z roku 2021 srovnávající rozdíly v charakteristikách souboru mužů a žen v Biorepu, PsA v tomto souboru celkově postihuje 36,9 % všech zařazených pacientů. Jednoznačně převažují ženy, které jsou postiženy ve 43,5 % vs muži ve 33 % případů (46). U našich pacientů se PsA opoždí v průměru o 15 let za diagnózou lupénky (průměrné trvání psoriázy je u našich pacientů 29 let, zatímco průměrné trvání PsA je 14 let), tento údaj je shodný v kategorii mužů i žen. Celorepublikové údaje za rok 2021 uvádějí průměrné trvání psoriázy od stanovení diagnózy 27 let a průměrné trvání PsA 14,7 roku, což je rozdíl necelých 13 let (45).

Typ PsA bohužel není blíže specifikován u 39 nemocných v našem souboru (56 %), ze specifikovaných forem převažuje asymetrická oligoartikulární – 26 pacientů (38 %), následovaná symetrickou polyartikulární u 2 pacientů (3 %), distální interfalangeální a axiální forma se vyskytly každá u jednoho pacienta.

Tabulka 19- Typy PsA

Typ PsA	Počet pacientů
Asymetrická oligoartikulární	26
Symetrická polyartikulární	2
Distální interfalangeální	1
Axiální forma	1
Blíže nespecifikován	39

Dle souhrnné zprávy v Biorepu za rok 2021 byla PsA přítomna u 1 165 pacientů (34,5 %). U pacientů s PsA nebyl typ postižení specifikován u 36,4 %. Nejčastějšími určenými typy byla asymetrická oligoartikulární artritida (19,0 %) a symetrická polyartritida (15,0 %), následována distální interfalangeální a spondylitidou. V celorepublikovém souboru se vyskytlo ještě 7 pacientů (0,6 %) s mutilující artritidou. (45).

4.4.8 Kardiometabolické komorbidity

Druhým nejčastějším přidruženým onemocněním v našem souboru byla arteriální hypertenze, a pokud bychom PsA neklasifikovali jako klasickou komorbiditu, měla by hypertenze u našich pacientů zcela nejvyšší zastoupení. Její výskyt udávalo 52 pacientů (téměř 37 % všech pacientů v našem centru). Více byla postižena skupina žen, z nichž se jednalo o necelých 39 % nemocných, ve skupině mužů se hypertenze vyskytla v 35 %. Ve srovnání s již výše zmíněnými celkovými daty z registru Biorep byl v našem souboru výskyt hypertenze srovnatelný. V celorepublikovém souboru mělo hypertenzi 36,3 % pacientů, více se vyskytovala u mužů (36,9 % vs. 35,2 % u žen) (46). Blíže viz tabulka 20.

Tabulka 20 – Arteriální hypertenze

	Pacienti registr FN Plzeň	Pacienti Biorep celá ČR
Pacienti celkem	141	2472
Arteriální hypertenze celkem	52 (36,9 %)	897 (36,3 %)
Arteriální hypertenze ženy	23 (39 %)	321 (35.2 %)
Arteriální hypertenze muži	29 (35,4 %)	576 (36.9 %)

Dyslipidémie postihovala v našem souboru celkem 31 pacientů (22,0 %) a více se vyskytovala ve skupině mužů (23,2% vs. 20,3 % u žen). V celorepublikovém souboru se poruchy metabolismu lipidů vyskytly téměř u 28 % pacientů (46).

Tabulka 21 – Dyslipidémie

	Pacienti registr FN Plzeň	Pacienti Biorep celá ČR
Pacienti celkem	141	2472
Dyslipidémie celkem	31 (22 %)	684 (27.7 %)
Dyslipidémie ženy	12 (20,3 %)	231 (25.3 %)
Dyslipidémie muži	19 (23,2 %)	453 (29.1 %)

Kardiovaskulární onemocnění postihovala v našem souboru 14 pacientů (necelých 10 %), což je téměř dvojnásobek oproti 5,3 % nemocných v celonárodním souboru (131 pacientů) (46), zde se však jedná o možnou nedostatečnou vypovídající srovnávací hodnotu našich pacientů z důvodu jejich nedostatečného počtu.

Tabulka 22 – Kardiovaskulární onemocnění

	Pacienti registr FN Plzeň	Pacienti Biorep celá ČR
Pacienti celkem	141	2472
KV onemocnění celkem	14 (9,9 %)	131 (5.3 %)
KV onemocnění ženy	6 (10,2 %)	35 (3.8 %)
KV onemocnění muži	8 (9,8 %)	96 (6.2 %)

Hepatopatie byla u našich nemocných diagnostikována ve 12 případech (8,5 % pacientů), přičemž převažovali muži (9,8 %) nad ženami (6,8 %). Hyperurikémii mělo 8 pacientů (5,7 %), opět s převahou mužů nad ženami (7,3 % mužů vs. 3,4 % žen).

Diabetes mellitus se u našich nemocných vyskytoval u 10 pacientů (7,1 %), což je nižší údaj ve srovnání s celorepublikovými daty z registru Biorep, kde byl diagnostikován u 293 (11,9 %) pacientů (46). Toto srovnání je však opět zřejmě zkreslené „malými čísly“ našeho souboru.

Tabulka 23 -Diabetes mellitus

	Pacienti registr FN Plzeň	Pacienti Biorep celá ČR
Pacienti celkem	141	2472
Diabetes mellitus celkem	10 (7,1 %)	293 (11.9 %)
Diabetes mellitus ženy	6 (10,2 %)	113 (12.4 %)
Diabetes mellitus muži	4 (4,9 %)	180 (11.5 %)

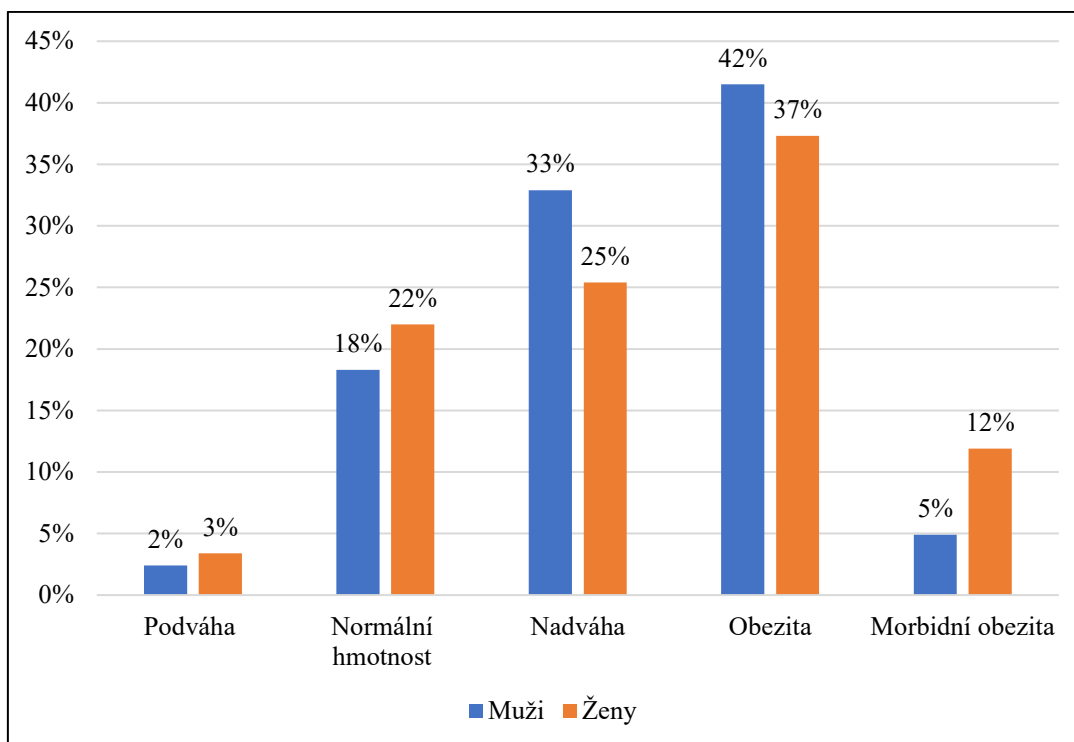
4.4.9 BMI

Průměrné BMI u našich pacientů bylo 30,1. Normální hmotnost mělo necelých 20 % pacientů, podváhu vykazovali celkem jen 4 pacienti (2,8 %). Téměř 30 % nemocných trpělo nadváhou a téměř 47,5 % pacientů vykazovalo obezitu (7,8 % dokonce morbidní obezitu). S ohledem na pohlaví bylo průměrné BMI nepatrně vyšší v kategorii žen (30,5 vs

29,4), což by se dalo vysvětlit více než dvojnásobným podílem žen s morbidní obezitou (11,9 % u žen vs. 4,9 % u mužů), naopak mezi muži bylo více pacientů s nadváhou (téměř 33 % mužů vs. 25,4 % žen) i obezitou (41,5 % vs. 37,3 %). Ženy častěji, než muži měly normální hmotnost (22,0 % vs. 18,3 %). Viz tabulka 24.

Tabulka 24- Rozložení hmotnosti pacientů s Pso

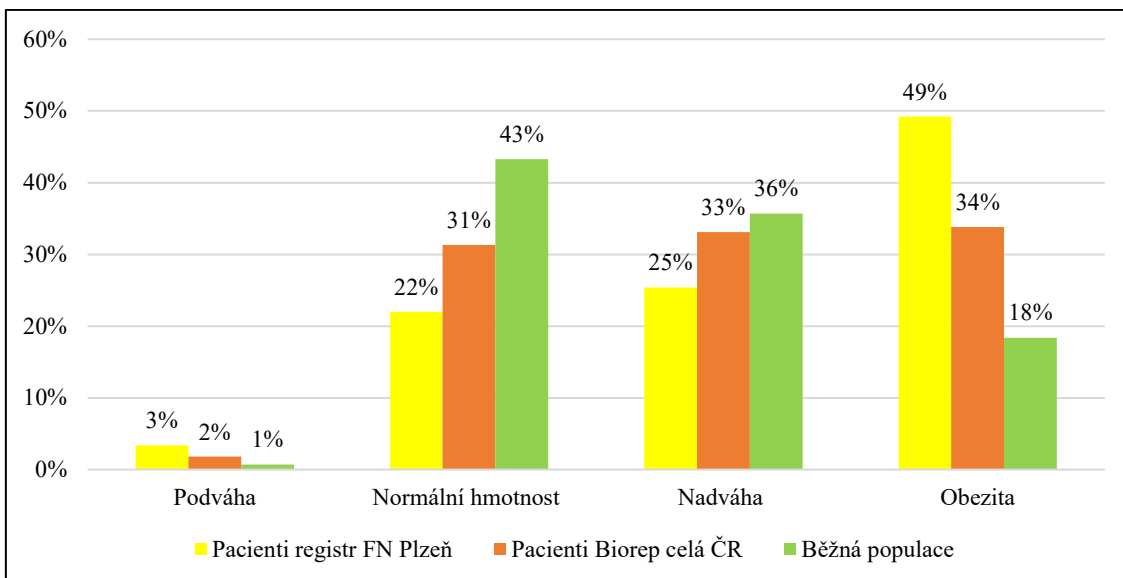
	Celkem	Muži	Ženy
Celkem pacientů	141	82	59
Průměrná hodnota BMI	30,1	29,4	30,5
Podváha (<18,5)	4 (2,8 %)	2(2,4 %)	2 (3,4 %)
Normální hmotnost (18,5-25)	28(19,9 %)	15(18,3 %)	13 (22,0 %)
Nadváha (25,1-30,0)	42(29,8 %)	27(32,9 %)	15 (25,4 %)
Obezita (30,1-40)	56(39,7 %)	34(41,5 %)	22 (37,3 %)
Morbidní obezita (>40)	11(7,8 %)	4(4,9 %)	7 (11,9 %)



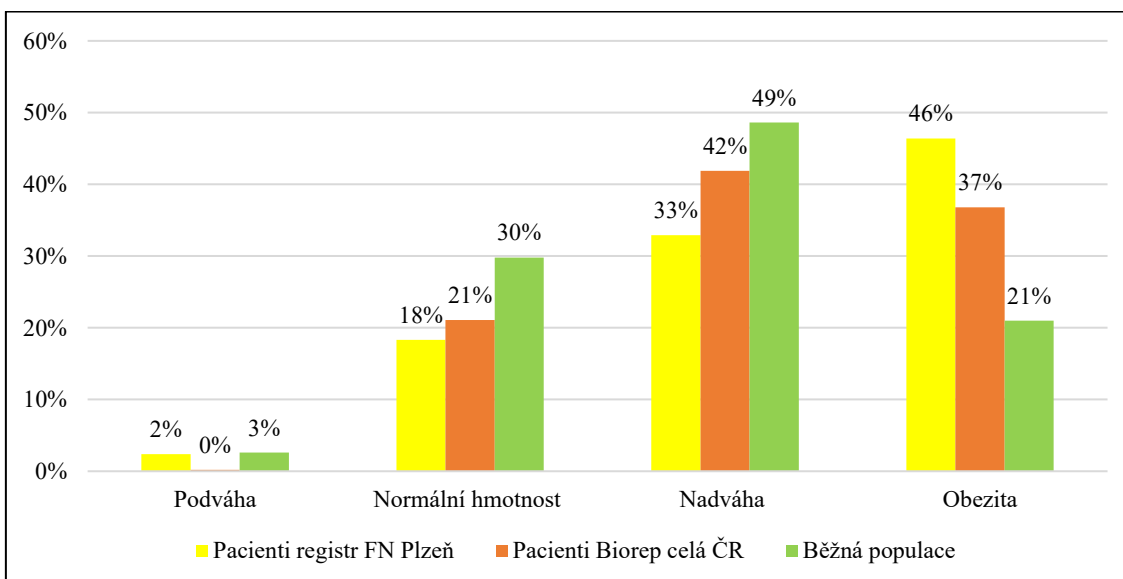
Obrázek 30 - Rozložení hmotnosti u pacientů s Pso

Při porovnání s celorepublikovými údaji pacientů v Biorepu z roku 2020, kdy byl soubor všech pacientů v registru detailněji vyhodnocen také s ohledem na rozdíly v rámci pohlaví (46), je patrné, že naši pacienti jsou na tom z hlediska hmotnosti o něco hůře. Normální hmotnost v rámci celého souboru mělo 24,9 % pacientů (vs. v Plzni 19,9 %), nadváhou trpělo 38,6 % (vs. 29,8 % v Plzni) a 35,7 % pacientů bylo obézních (v Plzni dokonce 47,5 %) (46).

Podle dat získaných z českého statistického úřadu z roku 2022, kdy probíhalo výběrové šetření zdraví a kvality života, bylo v roce 2022 průměrné BMI v populaci 26,2. Normální hmotnost vykazovalo téměř 29,8 % mužů a 43,3 % žen (86). Velký rozdíl oproti datům našich pacientů je potom v kategorii obézních, kdy v běžné populaci se obezita vyskytuje u 21 % mužů (vs. u 46,4 % našich pacientů) a 18,4 % žen (vs. 49,2 % našich pacientek) (86).



Obrázek 31 - Srovnání hmotnosti ženy



Obrázek 32 - Srovnání hmotnosti muži

Tabulka 25 – Srovnání hmotnosti pacientů s Pso

	Pacienti registr FN Plzeň	Pacienti Biorep celá ČR	Běžná populace
Průměrná hodnota BMI	30,1	28,7	26,2
Podváha ženy	3,4 %	1,8 %	0,7 %
Podváha muži	2,4 %	0,2 %	2,6 %
Normální hm. ženy	22 %	31,3 %	43,3 %
Normální hm. muži	18,3 %	21,1 %	29,8 %
Nadváha ženy	25,4 %	33,1 %	35,7 %
Nadváha muži	32,9 %	41,9 %	48,6 %
Obezita ženy	49,2 %	33,8 %	18,4 %
Obezita muži	46,4 %	36,8 %	21,0 %

4.4.10 Malignity

Ke dni hodnocení mělo z aktuálního počtu 139 pacientů léčených biologickými preparáty 11 pacientů (necelých 8 %) v anamnéze malignitu. Čtyři pacienti ji vyvinuli v období před zahájením biologické léčby, z toho 3 ženy a 1 muž. U ostatních sedmi pacientů se rozvinula malignita v průběhu léčby biologiky a po přechodném přerušení dále v biologické terapii úspěšně pokračují. Jedná se celkem o 3 ženy a 4 muže. Jeden z mužů měl v průběhu léčby recidivu karcinomu plic, rozhodli jsme se tedy tohoto nemocného do našeho hodnocení nezařadit.

Z výsledného celkového počtu 10 sledovaných pacientů bylo 6 žen a 4 muži, 5 z nich má přidruženou psoriatickou artropatii (4 ženy a 1 muž). Průměrný věk v době vzniku nádorového onemocnění byl necelých 60 let (59,5 roku u žen, 60,2 roku u mužů). Pacienti se v době vzniku rakoviny léčili s lupénkou v průměru téměř 28 let.

S ohledem na původní česká doporučení k zahájení biologické léčby vyčerpali všichni pacienti před jejím zahájením alespoň 2 různé typy konvenční léčby. Všichni pacienti byli v minulosti léčeni metotrexátem, 8 pacientů absolvovalo anamnesticky fototerapii, 5 pacientů mělo systémové retinoidy a 1 pacientka byla léčena cyklosporinem.

Tabulka 26 – Systémová léčba před zahájením biologik

	Celkem	Muži	Ženy
Počet pacientů	10	4	6
MTX	10	4	6
Fototerapie	8	4	4
Retinoidy	5	3	2
CyA	1	0	1

Ve skupině žen se vyskytovaly tyto typy nádorů: 2x karcinom endometria, maligní melanom, cholangiogenní karcinom, karcinom prsu a karcinom ovaria. Mezi muži byly zastoupeny: 2x karcinom prostaty, maligní melanom a folikulární lymfom.

Tabulka 27 – Zastoupení malignit u pacientů s Pso

	Muži	Ženy
Počet	4	6
Typ nádoru	<ul style="list-style-type: none"> • 2x karcinom prostaty • maligní melanom • folikulární lymfom 	<ul style="list-style-type: none"> • 2x karcinom endometria • maligní melanom • cholangiogenní karcinom • karcinom prsu • karcinom ovaria

Ve skupině pacientů, u kterých vznikla malignita při současné biologické léčbě, byl průměrný věk vzniku nádoru 67,7 let a průměrné trvání biologické léčby před diagnózou karcinomu 10,5 roku.

Nejčastěji užívanými biologickými preparáty před vznikem malignity byla starší biologika etanercept, efalizumab a ustekinumab (každý z nich u 3 pacientů), následovně infliximab (u 2 pacientů) a adalimumab (u 1 pacienta). U všech pacientů bylo nádorové onemocnění

adekvátně léčeno operačně, radioterapií, chemoterapií, hormonální či jinou protinádorovou léčbou. Medián znovuzahájení biologické léčby byl 3 měsíce (průměr 9,5 měsíce).

Tabulka 28 – Srovnání obou skupin pacientů

	Pacienti léčeni biologiky před Dg Ca	Pacienti léčeni biologiky po Dg Ca
Počet	6	4
Průměrný věk při Dg Ca (roky)	67,7	48,0
Medián věku při Dg Ca (roky)	67,5	47,0
Průměr trvání Pso do Dg Ca (roky)	33,0	19,8
Medián trvání Pso do Dg Ca (roky)	30,5	16,5
Průměr trvání biologické léčby před Dg Ca (roky)	10,6	-
Medián trvání biologické léčby před Dg Ca (roky)	11,3	-
Průměrná doba od Dg Ca do zahájení biologické léčby (měsíce)	9,5	102,5
Medián doby od Dg Ca do zahájení biologické léčby (měsíce)	3,0	85,0

Ve skupině pacientů léčených biologiky až po diagnostikování tumoru je průměrný věk v době vzniku malignity 48 let a medián zahájení biologické léčby byl u těchto nemocných 7 let (průměr 8,5 roku). Celkový medián času pro (znovu)zahájení biologické léčby (léčby apremilastem) po diagnóze nádoru byl tedy 2 roky (průměr byl necelé 4 roky).

Tabulka 29 – Celkový přehled pacientů s malignitou v anamnéze

	Celkem	Muži	Ženy
Počet pacientů	10	4	6
Přidružená PsA	5	1	4
Průměrný věk při Dg Ca (roky)	59,8	60,2	59,5
Medián věku při Dg Ca (roky)	61,5	61,5	62,0
Průměr trvání Pso do Dg Ca (roky)	27,7	28,8	27
Medián trvání Pso do Dg Ca (roky)	25,0	30,5	21
Průměrná doba od Dg Ca do zahájení biologické léčby (měsíce)	46,7	24,5	61,5
Medián doby od Dg Ca do zahájení biologické léčby (měsíce)	24,5	24,5	26
Průměr sledování od zahájení biologické léčby do 12/2022 (měsíce)	36,3	40,3	33,7
Medián sledování od zahájení biologické léčby do 12/2022 (měsíce)	33,5	38	33

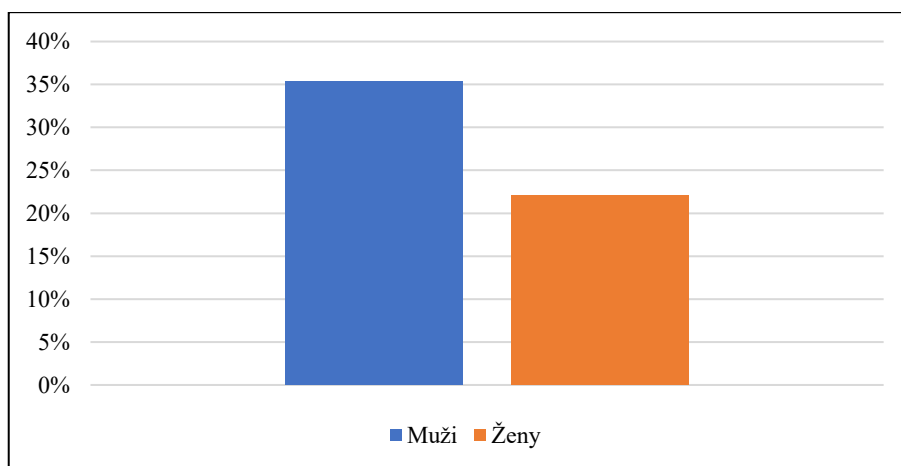
Nejčastěji ordinovanými preparáty byly apremilast u 6 pacientů, následovaný brodalumabem u 4 pacientů, guselkumab a risankizumab byl každý zahájen u 2 pacientů a léčba ustekinumabem i secukinumabem byla ordinována u 1 pacienta. Jedna pacientka dostávala současně s biologickým preparátem protinádorovou terapii a tato kombinace byla dobře snášena. Dle našeho očekávání došlo u všech nemocných k markantnímu zlepšení PASI po (znovu)zahájení biologické léčby/léčby apremilastem a stejně tak k významnému zlepšení kvality života pacientů. Průměrné sledování pacientů v našem souboru k 12/2022 je 3 roky.

Tabulka 30 - Typy biologické léčby po diagnóze malignity

	Celkem	Muži	Ženy
Počet pacientů	10	4	6
apremilast	6	2	4
brodalumab	4	1	3
guselkumab	2	1	1
risankizumab	2	1	1
ustekinumab	1	0	1
secukinumab	1	1	0

4.4.11 Kouření

Z celkového počtu 141 hodnocených pacientů celkem 42 pacientů (30 %) bylo aktivními kuřáky. Jednalo se o 13 žen a 29 mužů.



Obrázek 33 - Zastoupení aktivních kuřáků

Ve srovnání s údaji z celého Biorepu se jedná o podobný údaj, mezi pacienty bylo 31,5 % kuřáků (45). Kouření v minulosti v našem souboru přiznalo celkem 24 pacientů (24 % nekuřáků) s významnou převahou mužů (20 mužů vs. 4 ženy). V rámci Biorepu bylo bývalými kuřáky 32,3 % nekuřáků (45).

Tabulka 31 – Kuřácký status

Kuřácký status	Celkem	Muži	Ženy
Kuřák	42 (29,79 %)	29 (35,37 %)	13 (22,03 %)
Nekuřák	99 (70,21 %)	53 (64,63 %)	46 (77,97 %)
Bývalý kuřák	24 (24,24 %)	20 (37,73 %)	4 (8,69 %)

4.5. Souhrn hodnocení pacientů z Plzeňského centra biologické léčby

Pacienti v našem centru byli před zahájením biologické léčby nejčastěji léčeni MTX, k němuž měli také nejvyšší adheenci. Na rozdíl od celorepublikových dat z Biorepu u nás MTX předčil i fototerapii, naopak nejméně užívaným preparátem byl acitretin. Před zahájením biologické terapie mělo nejvíce pacientů 2-3 typy systémové léčby a její nejčastější ukončení bylo z důvodu nedostatečného účinku. Průměrná doba od diagnózy lupénky do zahájení léčby biologiky byla téměř 22 let. Alespoň jedno přidružené onemocnění mělo k datu hodnocení téměř 71 % pacientů. Takřka polovina z nich měla přidruženou psoriatickou artropatii, jejíž výskyt se zdá celosvětově nejvyšší v ČR a v rámci ČR právě v Plzeňském centru. Diagnóza PsA se u našich nemocných opoždí za diagnózou Pso v průměru o 15 let a převažuje asymetrická oligoartikulární forma. Pacienti mají vysoký výskyt kardiometabolických komorbidit a vysoké BMI. Podle dostupných údajů se jeví poměr obézních nemocných v našem souboru vyšší, než je průměr v Biorepu i než je průměr v běžné populaci. Naopak je u našich pacientů ve srovnání s celým Biorepem nižší poměr kuřáků. Na souboru 10 pacientů s přidruženou malignitou v našem centru při průměrném sledování 3 roky se ukazuje, že biologická léčba je u těchto nemocných bezpečná a prospěšná.

5 DISKUZE

5.1. Screening pacientů s psoriázou

Dnes je již známým faktem, že pacienti s psoriázou bývají častěji postiženi metabolickým syndromem, jehož výskyt přímo koreluje s tíží lupénky (4, 16, 17, 76) a kardiovaskulárními příhodami, které následně vedou ke zkrácení délky života nemocných (42). Dle dostupných dat se také předpokládá, že včasné rozpoznání a léčba metabolického syndromu zabrání nejen rozvoji kardiovaskulárních onemocnění, ale mohou zlepšit i závažnost lupénky (77). Ukazuje se však, že screening příslušných rizikových faktorů (hodnota krevního tlaku, hladina glukózy, cholesterolu a BMI) je nedostatečný (16, 52, 76, 77). Navíc chybí přesně stanovená doporučení pro pravidelné sledování a léčbu metabolických komorbidit u pacientů s lupénkou, podobně jako není jasné, který specialista by měl konkrétní sledování provádět. Dermatologové by mohli v rámci screeningu např. před zahájením celkové léčby psoriázy vyšetřit také glykémii nebo hladinu sérových lipidů, často však v soukromých ambulancích nejsou vybaveni tonometrem ani osobní váhou. Naopak praktičtí lékaři mají velké zkušenosti s léčbou metabolických komorbidit i jejich vyšetřováním v rámci pravidelných preventivních prohlídek dospělých osob, jak však odhalila současná studie španělských autorů, překvapivě vysoké procento (61,2 %) praktických lékařů nemá dostatečné povědomí o zvýšeném riziku kardiometabolických přidružených onemocnění u pacientů s lupénkou (11). Stejná práce také udává a potvrzuje, že ač jsou si dermatologové interních komorbidit u psoriázy dobře vědomi, nemají na příslušná vyšetření v běžné praxi dostatek času ani vhodné vybavení (11). Přestože máme v České republice velmi dobrou spolupráci s praktickými lékaři, organizace screeningové péče o pacienty s lupénkou nemá, kromě samotného doporučení vyšetřovat tyto nemocné minimálně podle platných doporučení pro běžnou populaci nebo častěji (21, 22, 52), žádná konkrétní pravidla.

5.2. Kardiometabolické komorbidity

Na zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárních příhod u pacientů s psoriázou se dá usuzovat s ohledem na vyšší výskyt KV rizikových faktorů u těchto nemocných (76). Již velká britská studie z roku 2006 prokázala, že lupénka je asociována se zvýšeným rizikem

rozvoje infarktu myokardu (IM) bez ohledu na tradiční rizikové faktory jako jsou kouření, hypertenze, dyslipidémie, diabetes a obezita. Riziko se týká zejména mladých nemocných a koreluje s tíží lupénky (relativní riziko u 30letého pacienta s mírnou psoriázou je 1,29, u pacienta se závažnou psoriázou je 3,1) (31). Další odborné práce potvrdily, že je lupénka nezávislým rizikovým faktorem pro vznik velké kardiovaskulární příhody (MACE), kam patří úmrtí z KV příčin, cévní mozková příhoda a IM (29, 59). Riziko MACE se ještě zvyšuje s trváním psoriázy a její závažností (6). Pacienti s psoriázou jsou ohroženi infarktem myokardu v průměru o 5 let dříve než běžná populace (42). Kardiovaskulární komorbidity se v souboru našich nemocných léčených biologikou vyskytly u takřka 10 % z nich, což je téměř dvojnásobné zastoupení oproti pacientům z celého Biorepu (46), v populaci dotazníkových respondentů je uvedla 4 % pacientů.

V současné době vychází doporučení pro stanovení kardiovaskulárního rizika platná pro ČR z doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS), která stanovují KV riziko pomocí skórovacího systému SCORE. Ten odhaduje desetileté kumulativní riziko fatálních kardiovaskulárních příhod na základě 5 faktorů (věk, pohlaví, hodnota systolického tlaku, hladina celkového cholesterolu a kuřácký status) (7, 52, 78, 82). Lupénka zde není zohledněna, je však považována za riziko zvyšující faktor a u hraničních případů by měla být důvodem více proaktivní léčby (7).

Vyšší hmotnost, než normální má v České republice 55 % dospělé populace (muži: nadváha 42 %, obezita 23 %, ženy nadváha 27 %, obezita 19 %). U nadváhy (BMI 25,0–29,9) je riziko vzniku kardiovaskulárních komplikací mírně zvýšené, u obezity I. stupně (BMI 30,0–34,9) střední a dále vysoké (BMI 35,0–39,9) až velmi vysoké (BMI \geq 40). Riziko rozvoje komorbidit úzce koreluje také s distribucí tělesného tuku, pro jejíž hodnocení se užívá měření obvodu pasu. Centrální obezita u evropské populace byla Konsenzem Mezinárodní diabetické federace (International Diabetes Federation) definována jako obvod pasu vyšší než 94 cm u mužů a vyšší než 80 cm u netěhotných žen (87). Ve srovnání s běžnou populací je zřejmé, že pacienti s psoriázou mají vyšší prevalenci i incidenci obezity (49), což také potvrzují naše výsledky. Dotazníkové šetření prokázalo nadváhu nebo obezitu u 74 % všech dotazovaných mužů a téměř 60 % žen, s průměrným BMI celého souboru 28,7. Data z Plzeňského centra biologické léčby byla ještě více alarmující – průměrné BMI našich nemocných bylo 30,1 a BMI > 25 (nadváhu

nebo obezitu) zde vykazovalo 80 % mužů a 74 % žen, což jsou horší výsledky také ve srovnání s celorepublikovými údaji z Biorepu (46).

Obézní pacienti s lupénkou mají těžší projevy psoriázy i metabolických komorbidit (49). Současně bylo potvrzeno, že obezita je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj lupénky, který se zvyšuje s rostoucím BMI nemocného (5). Nedávné publikace uvádějí, že obezita a zvýšená hmota abdominálního tuku zvyšují riziko lupénky na dvojnásobek (70). Také se ukazuje, že obézní pacienti s psoriázou mají vyšší riziko vzniku nežádoucích účinků při celkové léčbě metotrexátem, jako je nealkoholická steatohepatitida či jaterní fibróza a hůře odpovídají na celkovou léčbu cyklosporinem a biologiky, u kterých je fixní dávkování (adalimumab, etanercept, ustekinumab 45mg) (77). Naopak se zdá, že úprava tělesné hmotnosti má pozitivní vliv na snížení rozsahu lupénky (77).

U všech pacientů s lupénkou by tedy měl být pravidelně počítán BMI a měřen obvod pasu. Tato vyšetření je doporučeno provádět v běžné populaci minimálně v průběhu preventivních prohlídek (tedy 1x za dva roky) (21, 22, 87), my se však domníváme i s ohledem na vysoké procento obézních pacientů v našem souboru, že by nemocní s lupénkou měli být kontrolováni alespoň 1x ročně.

Práce z posledních let potvrzují, že také arteriální hypertenze má v populaci pacientů s psoriázou vyšší prevalenci, její riziko koreluje se závažností lupénky nezávisle na BMI a jiných tradičních rizikových faktorech (76). Arteriální hypertenze u pacientů s psoriázou rovněž bývá častěji těžká a nedostatečně kontrolovaná, a to především u pacientů se středně těžkou a těžkou lupénkou (postižení alespoň 3 % tělesného povrchu) (76, 78). Prevalence hypertenze v ČR ve věku 25–64 let se pohybuje kolem 50 % u mužů a 34 % u žen s patrným nárůstem ve vyšších věkových kategoriích (84). Podle aktuálně platných evropských doporučení z roku 2018 pro léčbu hypertenze se diagnóza hypertenze opírá o opakovaná měření v ordinaci a také domácí monitoring, je-li to ekonomicky a logisticky únosné (85). Pokud je TK optimální (<120/80 mm Hg), měl by být pacient vyšetřen aspoň jednou za pět let, při normálním tlaku (120–129/80–84 mm Hg) by se měl screening hypertenze opakovat nejméně každé tři roky, nejlépe v rámci preventivních prohlídek. Stejně tak má-li pacient vysoký normální tlak (130–139/85–89 mm Hg), navíc je u něj třeba zvážit možnost maskované hypertenze (tj. v ordinaci normální TK, mimo ordinaci elevovaný) a již při těchto hodnotách je možné zvážit zahájení farmakoterapie u pacientů s kardiovaskulárním rizikem (7). V obou našich hodnocených souborech byla arteriální

hypertenze druhou nejčastější komorbiditou a pokud bychom PsA jako klasickou komorbiditu neuvažovali, jednalo se o nejčastější přidružené onemocnění u našich pacientů. V dotazníkovém souboru postihovala více než 20 % respondentů a v souboru pacientů léčených biologickou léčbou se jednalo o 37 % nemocných, podobně vysoké hodnoty se vyskytly i v souboru všech pacientů z Biorepu (46). Screening hypertenze u nemocných s lupénkou by měl také vycházet z doporučení platných pro zdravou populaci (52, 77) a vzhledem k výše uvedenému se domníváme, že by ideální screening hypertenze u těchto nemocných měl probíhat při optimálním TK 1x za 2 roky, při normálním a vysokém normálním TK 1x ročně, u pacientů léčených cyklosporinem pak samozřejmě dle daných doporučení častěji (13).

V letech 2015–2018 v ČR probíhala studie Czech post-MONIKA, která sledovala prevalenci hlavních rizikových faktorů KV onemocnění v naší populaci. Ukázalo se, že ve věkové kategorii 45–54 let je prevalence dyslipidémie u 85 % mužů a 79 % u žen, ve věkové kategorii 55–64 let je to potom dokonce 89/93 % (19). Česká společnost pro aterosklerózu je v souladu s doporučeními ESC/EAS 2019 pro management dyslipidemií (55, 83). Skórovací systémy SCORE pro stanovení KV rizika jsou aktuálně extendované do věku 70 let a omezené hodnotou celkového cholesterolu použitého při výpočtu na 7 mmol/l. Pacienti s hladinou celkového cholesterolu ≥ 8 mmol/l musejí být považováni za potenciální nositele familiární hypercholesterolemie, kteří jsou automaticky klasifikováni jako vysoce riziková (40, 55, 83). Stanovení kardiovaskulárního rizika včetně vyšetření lipidogramu je podle České společnosti pro aterosklerózu doporučeno všem mužům ve věku ≥ 40 let a ženám ve věku ≥ 50 let, u skupin populace se zvýšeným KV rizikem dále bez ohledu na věk. Při negativním výsledku je vhodné opakovat screening KV rizika včetně vyšetření lipidů minimálně každých 5 let (40).

Poruchy metabolismu lipidů se u pacientů s psoriázou vyskytují častěji (54) a podle některých odborných sdělení je dyslipidémie také rizikovým faktorem pro vznik lupénky (54, 76). U nemocných s lupénkou byl prokázán více aterogenní lipidový profil a nižší hodnoty high density lipoprotein (HDL) cholesterolu, které negativně korelovaly s tíží psoriázy (76). Z publikací roku 2018 navíc vyplývá, že i relativně mladí pacienti s lupénkou vykazují už symptomy pro pokročilé onemocnění koronárních tepen a screening lipidů by se měl u těchto nemocných provádět dříve než u zdravé populace (88). Naše dotazníkové šetření odhalilo léčenou dyslipidémii u 5 % respondentů, domníváme se však,

že se spíše jedná o podhodnocený údaj a u řady z nich dosud nebyla porucha metabolismu lipidů vyšetřena. V souboru pacientů z Plzeňského centra biologické léčby se naopak vyskytovala u 22 % nemocných.

Dle našeho názoru by se stanovení kardiovaskulárního rizika včetně vyšetření lipidogramu mělo provádět u mužů s psoriázou ≥ 30 let a žen s psoriázou ve věku ≥ 35 , při negativním výsledku by se mělo opakovat nejméně každé 2 roky, s větší pravidelností dle příslušných doporučení u pacientů užívajících celkově cyklosporin či acitretin, kde je porucha metabolismu lipidů možným nežádoucím účinkem terapie (13, 52, 77).

Diabetes mellitus je další známou komorbiditou psoriázy, přičemž riziko jeho vzniku je opět nezávislé na obvyklých rizikových faktorech a pravděpodobnost rozvoje inzulinové rezistence, diabetu i diabetických komplikací roste s tíží onemocnění (76). Odborné práce dokládají, že diabetici s psoriázou častěji potřebují farmakologickou léčbu a více trpí mikro – a makrovaskulárními komplikacemi ve srovnání s populací diabetiků bez léčby (9, 76).

Podle aktuálních doporučení České diabetologické společnosti by screening diabetu a hodnocení glykemie měly být prováděny jednou za dva roky u nerizikových jedinců, zvláště ve věku nad 40 let. U rizikových pacientů (prediabetes, KV onemocnění, arteriální hypertenze, obezita, dyslipidémie či hyperlipoproteinémie, porucha glukózové tolerance, diabetes v rodinné anamnéze, aj.), pak jednou ročně a okamžitě u nemocných se zjevnými příznaky (88). V populaci našich pacientů mělo léčený diabetes 9 % ze všech respondentů a 7 % pacientů léčených biologiky. Podobně jako u dyslipidémie se s největší pravděpodobností jedná o něco nižší čísla, než je skutečnost, i s ohledem na to, že v celorepublikovém šetření v souboru Biorep se diabetes vyskytl u téměř 12 % nemocných (46). Dle obecných doporučení by u pacientů s lupénkou mělo sledování probíhat minimálně ve stejném rozsahu, jako v běžné populaci, novější práce však upozorňují, že by mohlo být přínosné tyto nemocné sledovat častěji (52, 77). S ohledem na výše uvedené se domníváme, že by screeningové vyšetření diabetu u pacientů s psoriázou mělo být prováděno 1x ročně, u nemocných s lupénkou a rizikem pak alespoň 2x do roka. V posledních letech se také prokazuje významná asociace kouření nejen se vznikem lupénky, ale i s její závažností a odpovědí na léčbu (61). Dotazníkové šetření na naší klinice odhalilo, že téměř 40 % pacientů s lupénkou jsou aktivní kuřáci.

Mezi pacienty z našeho centra biologické léčby bylo 30 % aktivních kuřáků a kouření v minulosti udávalo celkem 24 % nekuřáků.

Jedná se o důležitý kardiovaskulární rizikový faktor (20), proto by všichni kuřáci měli být vedeni k odvykání kouření (61). Podle našeho názoru by měl být jejich kuřácký status monitorován alespoň jednou ročně a případní kuřáci by měli být motivováni k zapojení se do odvykacího programu.

5.3 Malignity

Biologická terapie představuje revoluci v léčbě lupénky, která kromě vysoké účinnosti významně zvyšuje kvalitu života pacientů a podle posledních poznatků právě včasné zahájení účinné léčby pomáhá zabránit vzniku přidružených komorbidit u psoriázy (14). Vzhledem k tomu, že lupénka je onemocněním celoživotní, musí být tato léčba dlouhodobá, při jejím přerušení lze pozorovat nižší účinnost a pacienty je třeba z důvodu rizika vzplanutí choroby pečlivě sledovat (14).

Dostupná data z rozsáhlých prospektivních sledování dosud nepotvrdila, že by pacienti s lupénkou či psoriatickou artritidou léčení biologickými preparáty měli zvýšené riziko rozvoje nádorů s výjimkou nemelanomových kožních nádorů (NMSC) (14, 66). Přesto se však ještě donedávna většina současných léčebných doporučení u nemocných s lupénkou a přidruženou malignitou přikláněla k nezahájení biologické léčby nebo jejímu ukončení u všech pacientů, u kterých se vyvine malignita během léčby a opětovnému zahájení ideálně po 5leté remisi nádoru. Toto však vede k relapsu lupénky a zhoršení kvality života pacientů (14, 23).

Problematice nádorových onemocnění u pacientů s psoriázou je v poslední době věnována velká pozornost. S přibývajícím optimistickými pracemi se původní předpoklady o zvýšeném riziku rozvoje nádorového onemocnění v souvislosti s užitím biologické léčby začínají jevit jako neopodstatněné a dochází k pozvolnému přehodnocování léčebných doporučení. Dostupné informace z odborných publikací jsou však často omezené (malý soubor pacientů) nebo rozporuplné, klinické studie zpravidla pacienty s nádorovým onemocněním v anamnéze vylučují a studií hodnotících riziko vzniku nového nádoru nebo jeho relapsu spojeného s biologickou léčbou je poskrovnu (23, 32).

V současné době tedy chybí relevantní údaje týkající se organizace léčebné péče o pacienty s lupénkou po vzniku malignity.

Stanovení vstupního rizika vzniku nádorů u pacientů s lupénkou je obtížné, neboť většina validních studií zahrnuje pacienty bez léčby společně s pacienty léčenými imunosupresivní terapií či fototerapií a eliminují pacienty s předcházejícím maligním onemocněním. Dále zdaleka ne všechny práce zohledňují přidružené faktory životního stylu, jako jsou kouření či nadměrná konzumace alkoholu. Všeobecně publikované metaanalýzy z rozsáhlých populačních studií potvrzují u pacientů s lupénkou zvýšený výskyt NMSC – bazocelulárních i spinocelulárních karcinomů (SCC) ve srovnání s běžnou populací (22, 38, 43). Naopak neprokazují zvýšené riziko rozvoje melanomu (67), přestože dánská kohorta publikovaná v roce 2016 u pacientů s mírnou lupénkou popisuje lehce zvýšené riziko vzniku melanomu, ne však u závažné lupénky (22). Nedávná meta-analýza publikovala dokonce mimo zvýšené riziko NMSC také zvýšené riziko lymfomů a mírně zvýšené riziko karcinomu plic a močového měchýře u pacientů s psoriázou (80). Zvýšené riziko rozvoje kožních nádorů je všeobecně známé v souvislosti s léčbou PUVA, v závislosti na dávkách. Pro jiné, než kožní malignity však toho riziko prokázáno nebylo (32). U nemelanomových nádorů se riziko jejich vzniku zvyšuje od více než 350 léčebných cyklů, u melanomu podle evropských prací zvýšené riziko publikováno nebylo (3,32). V americké prospektivní studii z roku 1997 však bylo popsáno zvýšené riziko vzniku melanomu od více než 250 léčebných cyklů PUVA (72). Při léčbě širokospektrým nebo úzkospektrým UVB nebyla vysledována spojitost se zvýšeným rozvojem kožních malignit (32).

V minulosti se diskutovalo o zvýšené incidenci lymfoproliferativních onemocnění u pacientů léčených MTX či cyklosporinem (32). Recentní data však ukazují, že léčba MTX ani cyklosporinem nezvyšuje u pacientů riziko vzniku systémových malignit. Oba léky jsou však asociovány se zvýšeným rizikem rozvoje SCC, přičemž se toto riziko opět ještě zvyšuje v případě předešlé léčby PUVA (27, 32, 56).

V souvislosti s biologickou léčbou se vyskytly obavy ohledně možného zvýšeného rizika rozvoje malignit, ale začínají přibývat publikace dokumentující její úspěšné a bezpečné užití také u pacientů s nádorovým onemocněním. V publikaci z roku 2021 dokumentující dlouhodobé prospektivní sledování 2051 pacientů s psoriázou a psoriatickou artritidou se nepotvrdilo u těchto pacientů žádné celkově zvýšené riziko malignity (vyjma kožních nádorů) v porovnání se zdravou populací (66). Ani již citovaná recentní meta-analýza

zahrnující 112 krátkodobých kontrolovaných randomizovaných studií pacientů s PsA a psoriázou léčených TNF blokátory u nich neprokázala zvýšené riziko rozvoje nádorového onemocnění (80). Ke stejnému výsledku dospěly také dvě nedávné studie založené na datech z registrů (25, 35). Další ze současných prací popisuje skupinu 16 pacientů s lupénkou a potvrzenou malignitou, kteří byli léčeni biologiky nebo apremilastem a u nikoho z nich nedošlo ke zhoršení nebo recidivě nádoru po průměrnou dobu sledování 4,7 roku od stanovení diagnózy nádoru (41).

Na druhou stranu, Fiorentino et al. ve svém prospektivním sledování předpokládal, že dlouhodobá léčba (> 12 měsíců) TNF blokátory by mohla riziko vzniku rakoviny u pacientů s lupénkou zvyšovat, přesto po vyřazení pacientů vystavených vícečetné léčbě, žádné zvýšení rizika rozvoje nádoru u těchto pacientů potvrzeno nebylo (27). Podobné závěry potvrzuje také meta-analýza evropského registru Psonet sdružující 4 národní studie (Izrael, Španělsko, Itálie, Velká Británie a Irsko), která udává, že kumulativní délka expozice biologické terapie u pacientů s psoriázou v reálné klinické praxi nejspíše nesouvisí s vyšším rizikem rakoviny po několika letech užívání (30).

Již bylo zmíněno, že specifické postavení mají NMSC, jejichž rozvoj ve spojitosti s biologickou léčbou je většinou prací potvrzován a byl popsán také u pacientů s revmatoidní artritidou. Asgari a spol. v roce 2017 dokonce publikoval, že riziko vzniku NMSC je u pacientů s lupénkou léčených biologiky až o 42% vyšší (8). Současná metaanalýza čínských autorů zahrnující 12 studií potvrdila zvýšený výskyt NMSC v souvislosti s biologiky u pacientů léčených s psoriázou a revmatoidní artritidou, ne však u pacientů s idiopatickými střevními záněty. Zvýšené riziko také nebylo prokázáno u pacientů léčených biologickými preparáty kratší dobu než 2 roky (50). Zajímavá nizozemská publikace z roku 2014 srovnávala riziko vzniku NMSC u pacientů s lupénkou a revmatoidní artritidou léčených TNF inhibitory, přičemž skupina pacientů s lupénkou vykazovala signifikantně vyšší riziko rozvoje NMSC, což také autoři sami zdůvodňují možnou předcházející fototerapií (81).

Data týkající se vzniku maligního melanomu v souvislosti s biologickou léčbou jsou dosud kontroverzní. V roce 2016 publikoval Olsen metaanalýzu prokazující u pacientů s revmatoidní artritidou léčených anti-TNF zvýšené riziko vzniku melanomu v porovnání se skupinou bez biologické léčby (64). Také bezpečnostní data z klinických studií vykazovala zvýšenou incidenci melanomu u pacientů s lupénkou léčených adalimumabem v porovnání s běžnou populací (48), ale již zmíněný Asgari na rozsáhlé kohortě pacientů

popisoval stejné riziko vzniku melanomu u pacientů s biologickou léčbou i léčbou konvenční (nebiologickou) (9). A naopak rozsáhlá analýza 11 evropských registrů z 9 evropských zemí zahrnující pacienty s revmatoidní artritidou léčené TNF inhibitory neprokázala zvýšené riziko rozvoje melanomu u těchto pacientů (58).

Naším cílem bylo zmapování bezpečnosti použití biologické léčby u pacientů s lupénkou a současným či předchozím maligním onemocněním. Pacienty s NMSC jsme se rozhodli vyloučit, neboť z hodnocení by nebylo patrné, zda se jedná o vliv biologické léčby nebo dříve užívané léčby systémové klasické či fototerapie v kombinaci s faktorem času.

Naopak pacienti s melanomem kůže zařazení byli, vzhledem k tomu, že většina dostupných prací zvýšený výskyt melanomu u pacientů s lupénkou neprokazuje.

U 3 pacientů (mužů) byla biologická léčba z důvodu malignity ukončena. Jedním z nich byl pacient nar. 1946 s těžkou psoriázou a PsA, kterému byla výborně fungující biologická léčba ukončena v roce 2012 pro diagnózu renálního karcinomu, dle v té době platných doporučení. Od roku 2018 byl z důvodu generalizace nádoru léčen na onkologii paliativně, postupně vystřídal 5 linií léčby a onemocnění stále progredovalo. Po ukončení biologik byl léčen MTX, lokálními kortikosteroidy a fototerapií za hospitalizace. Pravidelná fototerapie měla pouze krátkodobý efekt a v poslední době byla pro pacienta také nedostupná, vzhledem k opakovaně dlouhodobě uzavřeným kožním lůžkám z důvodu pandemie covid-19. Léčba MTX kromě kožních potíží pomáhala mírnit také bolesti kloubů, v průběhu let však byl metotrexát střídavě vysazován z důvodu řady interních komplikací, následně i pro generalizaci tumoru do plic a pacient docházel na naši ambulanci s četnými exacerbacemi lupénky při infektech a chirurgických výkonech. K výraznému zhoršení lupénky došlo u pacienta po prodělání infekce covid-19 s oboustrannou pneumonií, další velká exacerbace kožního nálezu nastala v návaznosti na patologickou frakturu v místě metastázy v hlavici pravé pažní kosti, Jedná se o interně polymorbidního pacienta, také s řadou dalších komplikací v průběhu onkologické léčby, jehož kožní nález po celou dobu velmi obtěžoval a už tak sníženou kvalitu života mu ještě více snižoval. S dnešním časovým odstupem se nabízí otázka, zda by opětovné opatrné zahájení biologické léčby alespoň v 05/2018 (kdy došlo ke generalizaci karcinomu a pacient začínal s paliativní onkologickou terapií), nebylo pro jeho kvalitu života větším přínosem než (spíše hypotetické) potenciální riziko možného uspíšení nádorového procesu. Od 05/2018 do 10/2022 byl pacient na naší ambulanci ať z důvodu vyšetření nebo fototerapie ošetřen celkem 56x. Případ tohoto

nemocného opět dokládá akutní potřebu nových doporučení k léčbě onkologických pacientů s těžkou lupénkou.

Naopak pacient léčený s folikulárním lymfomem byl odeslán na naše pracoviště přímo ošetřujícím hematologem prakticky ihned po skončení chemoterapie, z důvodu tak masivního zhoršení lupénky (PASI 69), že benefit opětovného zahájení biologické léčby mnohonásobně převyšoval případné riziko progresu maligního onemocnění a v současné době probíhá biologická léčba jak psoriázy, tak lymfomu.

Speciálním případem byl pacient, r. 1949, který měl v průběhu biologické léčby diagnostikovanou malignitu hned 2x – karcinom plic a následně jeho recidivu na kontralaterální straně s odstupem 13 let. Jedná se o interně polymorbidního pacienta – s metabolickým syndromem (obézní hypertonik, diabetik 2. typu na inzulínu s diabetickou neuropatií s hyperlipidémií, hyperurikémií, st.p. flebotrombóze PDK (51), silného exkuřáka (do roku 2003 kouřil 20-40 cigaret denně od raného mládí), který se léčí s lupénkou od svých 30 let. V 59 letech věku byl nemocnému v rámci plicního vyšetření po roce léčby etanerceptem náhodně zjištěn plicní tumor. Biologická léčba byla tedy ukončena a pacient podstoupil radikální chirurgické odstranění nádoru v levé plíci, bez nutnosti následné onkologické léčby. Prakticky okamžitě došlo ke zhoršení lupénky, která byla se střídavým efektem léčena metotrexátem (i přes jeho relativní kontraindikaci s ohledem na pacientův těžký diabetes a hepatopatii), fototerapií a steroidními externy. Terapie ustekinumabem byla po domluvě s plicním lékařem zahájena až po 6leté pauze (opět s ohledem na tehdy platná doporučení k podávání biologické léčby), pacient měl vstupní PASI 19 a po 4 měsících léčby byl téměř zhojen. V úspěšné léčbě anti IL-12/23 pokračoval po dobu dalších 7 let do října 2021, kdy došlo opět k jejímu přerušení z důvodu recidivy plicního tumoru v pravé plíci. Pacient podstoupil 3 cykly chemoterapie a následné ozařování, které v době psaní této práce stále probíhá. V místě bydliště byla u nemocného již v květnu 2022 vzhledem k výrazné progresi kožního nálezu (PASI 24,5) zahájena léčba apremilastem, dle dostupných informací vedla ke zlepšení nálezu už po měsíci léčby a pacientem je dobře snášena. Výše uvedený pacient dokumentuje jediný případ recidivy nádorového onemocnění po re/iniciaci biologické léčby po průměrnou dobu 3 let. Nakonec jsme tohoto nemocného ve výsledcích našeho sledování nezohlednili, přestože šlo o pacienta nejdéle léčeného ustekinumabem po stanovení diagnózy nádoru v celém našem souboru (7,2 let).

U našich pacientů se zdaleka nejčastěji vyskytl karcinom prostaty, dále maligní melanom a

karcinom endometria. Vyšší incidence karcinomu prostaty nejspíše odráží populační trend, neboť se i podle recentních dostupných dat jedná o nejčastější zhoubný novotvar u mužů, tvořící až 25 % všech nových malignit u mužů (90). Bez povšimnutí také není, že nejvýraznější nárůst celkové incidence v ČR v nedávném období 2009–2018 byl pozorován právě u zhoubného melanomu kůže, u kterého byla zaznamenána průměrná roční procentuální změna +3,5 % (90). Naštěstí se u všech našich pacientů jednalo o melanomy nízkého stupně, zachycené včas nejspíše díky vyšetřování kůže při sledování efektu biologické léčby a také v rámci pravidelného screeningu u pacientů s lupénkou léčených biologiky, takže mohla být léčba zahájena promptně. Vyšší výskyt karcinomu hrdla děložního v našem souboru hodnotíme spíše jako náhodný (věk první pacientky byl v době vzniku nádoru 42 let, druhé 74 let), trend jeho výskytu v naší populaci od zavedení screeningového programu v roce 2008 jednoznačně klesá (90). Až 11,0 % všech nových malignit v ČR v roce 2018 tvořil u obou pohlaví zhoubný nádor průdušnice, průdušky a plíce (90), jedná se tedy o třetí nejčastější zhoubný nádor u mužů i žen v naší populaci. Tato data nás společně s anamnézou silného kuřáctví vedou k přesvědčení, že u jediného pacienta v našem souboru, který prodělal recidivu zhoubného nádoru, nejspíše nejde o kauzální souvislost s podávanou biologickou léčbou.

5.4 Psoriatická artropatie a další revmatologické nemoci

Zdaleka nejčastějším přidruženým onemocněním v našem souboru byla psoriatická artropatie, jejíž časně rozpoznání může významně ovlivnit prognózu onemocnění i kvalitu života pacientů. Vzhledem k již uvedenému časovému opoždění PsA oproti psoriáze bývá mnohdy pacient v první linii vyšetřen právě dermatologem (73, 76), který může využít dotazník PEST Při srovnání údajů z jednotlivých center biologické léčby celorepublikově vykazuje právě naše centrum nejvyšší procento léčených pacientů s lupénkou, kteří mají současně psoriatickou artritidu (45). Domníváme se, že je to způsobeno naší úzkou a již letitou spoluprací s revmatology v rámci FN Plzeň.

Indukce ANA a/nebo anti-dsDNA protilátek je u pacientů léčených TNF inhibitory známá a relativně častá, výskyt cirkulujících ANA je podle různých zdrojů popsán až u 57 % pacientů a anti-dsDNA až u 33 %, zatímco prevalence lupus-like syndromu je odhadem pouze 0,2-1 %. V některých případech se jedná o pravý anti-TNF indukovaný LE, jindy jde

o léčbou odhalený latentní idiopatický systémový LE. U naší pacientky se nejspíše jednalo o první případ, i vzhledem k tomu, že od října 2019 je úspěšně léčena guselkumabem a kožní nález je zhojen (53).

6 ZÁVĚR A VÝSTUP PRÁCE

Naše sledování a vyhodnocení probíhalo na 3 souborech pacientů. První soubor představovali všichni pacienti léčení na naší klinice s diagnózou psoriáza za posledních 5 let k datu hodnocení. Druhý soubor byli pacienti ve dvouletém sledovacím období s diagnózou psoriáza, kteří dobrovolně odevzdali dotazník, z čehož se dá usuzovat, že se jednalo o pacienty, kteří pobývali na klinice déle častěji a měli tedy (i vzhledem k hodnotám PASI) středně těžkou a těžkou lupénku. Třetím souborem byli všichni pacienti Dermatovenerologické kliniky sledovaní v Centru biologické léčby, tedy pacienti se středně těžkou, těžkou, obtížně léčitelnou lupénkou, jak vyplývá z indikačních kritérií k zahájení biologické či cílené terapie malými molekulami.

Na podkladě konkrétních dat z naší klinické praxe jsme na popisovaných souborech pacientů potvrdili a prokázali v posledních letech známé a diskutované asociace lupénky s kardiometabolickými komorbiditami. Naši pacienti s psoriázou jsou více obézní, mají ve vysokém procentu arteriální hypertenzi, dyslipidémii, diabetes mellitus nebo celý komplex onemocnění metabolického syndromu a téměř polovina jich trpí psoriatickou artropatií. Jde o rozsáhlý ucelený soubor pacientů, jehož hodnocení přináší konkrétní data z klinické praxe. V posledních letech, kdy se tato spojitost dostala do povědomí dermatologů a dalších lékařů, se diskutují doporučení týkající se častějšího vyšetřování pacientů se středně těžkou a těžkou lupénkou s ohledem na riziko rozvoje přidružených onemocnění. V naší republice však dosud nebyly vypracovány návody přesně stanovující rozsah vyšetření ani jejich četnost. Výstup našeho sledování na konkrétních pacientech s přihlédnutím k aktuálně platným doporučením příslušných odborných společností v ČR nám dal podnět k navržení a formulaci souboru konkrétních screeningových vyšetření, která v současné době v péči o pacienty s lupénkou chybí. Za pomoci ambulantních dermatologů a praktických lékařů bychom je v rámci našeho regionu rádi zavedli do běžné praxe při péči o nemocné s psoriázou ve společné snaze předcházet rozvoji popsanych přidružených onemocnění.

Navržená screeningová vyšetření s ohledem na kardiovaskulární komplikace pro pacienty s lupénkou:

1. Počítat BMI a měřit obvod pasu alespoň 1x ročně.
2. Provádět screening hypertenze při optimálním TK 1x za 2 roky, při normálním a vysokém normálním TK alespoň 1x ročně.
3. Stanovovat KV riziko dle principu SCORE včetně vyšetření lipidogramu u mužů ≥ 30 let a žen ≥ 35 , při negativním výsledku pak nejméně každé 2 roky. U rizikových pacientů bez ohledu na věk alespoň 1x ročně.
4. Provádět screening diabetu alespoň 1x ročně, u rizikových pacientů pak alespoň 2x do roka.
5. Alespoň 1x ročně zjistit kuřácký status a pokusit se pacienta zapojit do odvykacího programu.

S ohledem na nárůst počtu pacientů s psoriázou vnímáme tento krok jako prospěšný ve smyslu významného snížení morbiditu a zvýšení kvality života našich nemocných.

Další skulinkou v běžné péči o pacienty s lupénkou je organizace léčby týkající se nemocných s psoriázou a současnou malignitou. Na souboru našich pacientů jsme dokladovali reálné výsledky z klinické praxe, které potvrzují úspěšnou léčbu nemocných s lupénkou a současnou anamnézou nádorového onemocnění biologiky či apremilastem. Popsaná recidiva malignity u pacienta léčeného biologiky, který nebyl nakonec do statistického vyhodnocení našeho souboru zahrnut, dle našeho názoru s podávaným biologickým preparátem (i vzhledem k incidenci karcinomu plic v populaci) nesouvisí. Na základě našich sledování i naší klinické zkušenosti se tedy přikláníme k názoru, že včasné zahájení biologické léčby u pacientů s lupénkou a současným zhoubným nádorem není spojeno se zvýšeným rizikem progresu nebo relapsu nádorového onemocnění a vede k významnému zlepšení psoriázy i s tím související kvality života těchto pacientů. U onkologických nemocných léčených paliativně je pak dle našeho názoru na prvním místě potřeba a snaha alespoň trochu zvýšit již tak narušenou kvalitu života, kterou by progresu psoriázy jistě dále významně snižovala.

K potvrzení našeho pozorování budou bezesporu nutné další studie zahrnující vyšší počty pacientů s delším sledováním.

Vůbec nejčastější a nejdéle známou komorbiditou psoriázy je psoriatická artropatie (34, 75), tato fakta jsme v našich datech z klinické praxe potvrdili a dokladovali její vysoký výskyt u pacientů, kteří mají středně těžkou a těžkou lupénku. Domníváme se, že z hlediska nového pohledu na chápání lupénky, PsA přestává být vnímána jako typická komorbidita, ale spíše jako jiná forma projevu stejného onemocnění v rámci konceptu „psoriatické nemoci“ (74, 75). Naprostá většina dermatologů v ČR běžně používá při vyšetřování a hodnocení lupénky PASI skóre, ale zcela rutinní záležitostí u každého vyšetření pacienta s psoriázou by se dle našeho názoru měl stát také dotazník PEST. U pacientů léčených především TNF inhibitory může docházet k elevaci antinukleárních protilátek, popř. až k rozvoji lupus erythematosus. Proto je vhodné před zahájením a v průběhu biologické léčby alespoň 1x ročně vyšetřit titer těchto protilátek (53).

Závěrem je třeba shrnout, že pacienti se závažnou psoriázou vzhledem k častým přidruženým chorobám, které vedou ke zkrácení jejich délky života a invalidizaci, vyžadují pečlivý monitoring ve spolupráci s četnými dalšími specialisty a praktickými lékaři. Cílem naší práce bylo upřesnit vhodná vyšetření, která bychom rádi v blízké budoucnosti zavedli do praxe.

LITERATURA

1. ALINAGHI F, CALOV M, KRISTENSEN LE et al. Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: A systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 1: 251–265.
2. AMATORE F, VILLANI AP, TABUER M et al. Psoriasis Research Group of the French Society of Dermatology. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 33(3): 429–439.
3. ARCHIER EDS, CASTELA E, GALLINI A et al. Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26(3): 22–31.
4. ARMSTRONG AW, HARSKAMP CT, ARMSTRONG EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 68(4): 654–662.
5. ARMSTRONG AW, HARSKAMP CT, ARMSTRONG EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012; 2: e54.
6. ARMSTRONG EJ, HARSKAMP CT, ARMSTRONG AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(2): e000062.
7. ARNETT DK, BLUMENTHAL RS, ALBERT MA et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140 (11): e649-e650.
8. ASGARI MM, RAY GT, GEIER JL et al. Malignancy rates in a large cohort of patients with systemically treated psoriasis in a managed care population. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(4): 632-638.
9. AZFAR RS, SEMINARA NM, SHIN DB et al. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012; 148(9): 995–1000.
10. BENÁKOVÁ N et al. Lokální léčba psoriázy I: psoriasis vulgaris. Doporučené postupy České dermatovenerologické společnosti. *Čes-slov dermatol*. 2012; 87: 24–32.

11. BERNA-RICO E, ABBAD-JAIME DE ARAGON C, GARCIA-APARICIO A et al. Cardiovascular Screening Practices and Statin Prescription Habits in Patients with Psoriasis among Dermatologists, Rheumatologists and Primary Care Physicians. *Acta Derm Venereol.* 2023; 103: adv5087.
12. CARRETERO G, FERRANDIZ C, DAUDEN E et al. Risk of adverse events in psoriasis patients receiving classic systemic drugs and biologics in a 5year observational study of clinical practice: 2008-2013 results of the Biobadaderm registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 156-163.
13. CETKOVSKÁ P, KOJANOVÁ M, ARENBERGER P et al. Přehled současných doporučených postupů pro systémovou „nebiologickou“ léčbu psoriázy. Doporučení výboru ČDS ČLS JEP pro praxi. *Čes-slov Derm.* 2017; 92(1): 3–16.
14. CETKOVSKÁ P, KOJANOVÁ M, ARENBERGER P et al. Současný stav moderní léčby psoriázy – aktualizovaná doporučení ČDS JEP k cílené léčbě závažné chronické psoriázy. *Čes-slov Derm.* 2019; 94(4): 135-162.
15. CETKOVSKÁ P, KOJANOVÁ M. Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. *Čes-slov Derm.* 2012; 87(1): 1–76.
16. CETKOVSKÁ P, LOMICOVÁ I. Obtížná léčba závažné psoriázy a psoriatické artritidy. *Remedia.* 2018; 28: 219-220.
17. CETKOVSKÁ P, LOMICOVÁ I. Příklad typického pacienta s těžkou psoriázou. *Remedia.* 2016; 27.
18. CETKOVSKÁ P, LOMICOVÁ I. Psoriáza v BENÁKOVÁ, Nina. Moderní farmakoterapie v dermatologii. Praha: Maxdorf, [2020]. Jessenius. ISBN 978-80-7345-653-5.
19. CÍFKOVÁ R, BRUTHANS J, WOHLFAHRT P et al. V et al. Prevalence hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění v české populaci v letech 2015–2018. Studie Czech post-MONICA. *Cor Vasa.* 2020; 62(1): 6-16.
20. DAUDEN E, BLASCO AJ, BONANAD C et al. Position statement for the management of comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018; 32: 2058–2073.
21. EDER L, HARVEY P, CHANDRAN V et al. Gaps in diagnosis and treatment of cardiovascular risk factors in patients with psoriatic disease: an international multicenter study. *J Rheumatol.* 2018; 45: 378–384. 21.

22. EGEBERG A, THYSSEN JP, GISLASON GH et al. Skin cancer in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30(8): 1349–53.
23. ELMETS CA, LEONARDI CL, DAVIS DMR et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80: 1073–1113.
24. ELMETS CA, LIM HW, STOFF B et al. Joint American Academy of Dermatology-National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 81: 775–804.
25. FAGERLI KM, KEARSLEY-FLEET L, MERCER LK et al. Malignancy and mortality rates in patients with severe psoriatic arthritis requiring tumour-necrosis factor alpha inhibition: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology*. 2019; 58(1): 80-85.
26. FELDMAN SR. Treatment of psoriasis in adults. Nov 20, 2019.
www.uptodate.com
27. FIORENTINO D, HO V, LEBWOHL MG et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(5): 845–545.
28. FURUE M, TSUJI G, CHIBA T et al. Cardiovascular and Metabolic Diseases Comorbid with Psoriasis: Beyond the Skin. *Intern Med*. 2017; 56(13): 1613–1619.
29. GAETA M, CASTELVECCHIO S, RICCI C, et al. Role of psoriasis as independent predictor of cardiovascular disease: a meta-regression analysis. *Int J Cardiol*. 2013; 168(3): 2282–2288.
30. GARCIA-DOVAL I et al. Psonet Network. Cumulative exposure to biological therapy and risk of cancer in patients with psoriasis: a meta-analysis of Psonet studies from Israel, Italy, Spain, the U.K. and Republic of Ireland. *Br J Dermatol*. 2018; 179(4): 863-871.
31. GELFAND JM, NEIMANN AL, SHIN DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006; 296(14): 1735–1741.
32. GELLER S, Xu H, L M, et al. Malignancy Risk and Recurrence with Psoriasis and its Treatments: A Concise Update. *Am J Clin Dermatol*. 2018; 3: 363-375.
33. GLADMAN et al. Kelly's Textbook of Rheumatology Vol. 2, 6th ed NY, WB Saunders Co; 2001: 1071-1079.

34. GOTTLIEB A, MEROLA JF. Psoriatic arthritis for dermatologists. *J Dermatolog Treat.* 2020; 31(7): 662-679.
35. HELLGREN K, DREYER L, ARKEMA EV For the ARTIS Study Group, For the DANBIO Study Group, et al. Cancer risk in patients with spondyloarthritis treated with TNF inhibitors: a collaborative study from the ARTIS and DANBIO registers. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 105-111.
36. CHI CC et al. Risk of uveitis among people with psoriasis: A nationwide cohort study. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135(5): 415-422.
37. CHI CC, TUNG TH, WANG J et al Managing psoriatic arthritis with inflammatory bowel disease and/or uveitis. *Front Med.* 2021; 8: 737256
38. CHIESA FUXENCH ZC, SHIN DB, OGDIE BEATTY A et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: A population-based cohort study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol.* 2016; 152(3): 282–290.
39. ISKANDAR IY, ASHCROFT DM, WARREN RB et al. Demographics and disease characteristics of patients with psoriasis enrolled in the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register. *Br J Dermatol.* 2015; 173: 510-518.
40. JANSKÝ P, ROSLOVÁ H, VRABLÍK M. Souhrn Doporučených postupů ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. Připraven Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa.* 2017; 59(4): e389-415.
41. KAHN JS, CASSERES RG, HER MJ et al. Treatment of Psoriasis with Biologics and Apremilast in Patients with a History of Malignancy: A Retrospective Chart Review. *J Drugs Dermatol.* 2019; 4: S1545961619P0387X.
42. KARBACH S, HOBHOM L, WILD J et al. Impact of psoriasis on mortality rate and outcome in myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(18): e016956.
43. KIMBALL AB, SCHENFELD J, ACCORTT NA et al. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005–09. *Br J Dermatol.* 2014; 170(2): 366–373.
44. KOJANOVA M, FIALOVÁ J, CETKOVSKÁ P et al. Characteristics and risk profile of psoriasis patients included in the Czech national registry BIOREP and a comparison with other registries. *Int J Dermatol.* 2017; 56(4): 428-434.

45. KOJANOVA M, CETKOVSKÁ P, GALPAKIOTIS S et al. Registr biologické/cílené léčby BIOREP – Souhrnná zpráva za rok 2021. *Čes-slov Derm.* 2022; (97) 3: 102-124.
46. KOJANOVA M, FIALOVA J, CETKOVSKÁ et al. Demographic data, comorbidities, quality of life, and survival probability of biologic therapy associated with sex-specific differences in psoriasis in the Czech Republic. *Dermatol Ther.* 2021; 34(2): e14849.
47. LEBWOHL MG, BACHELEZ H, BARKKER J et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatis Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 5: 871-881.
48. LEONARDI C, PAPP K, STROBER B et al. Long-Term Safety of Adalimumab in Clinical Trials for Adult Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis. POSTER 3822. *J Am Acad Dermatol; American Academy of Dermatology 74th Annual Meeting; March 4–8, 2016; 2016.* p. AB259.
49. LI L, LIU K, DUAN X et al. A Comparison of Clinical Characteristics in Overweight/Obese and Normal Weight Patients with Psoriasis Vulgaris: A Bicentric Retrospective Observational Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023; 16:1377-1385.
50. LIU R, WAN Q, ZHAO R et al. Risk of non-melanoma skin cancer with biological therapy in common inflammatory diseases: a systemic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2021; 21(1):614.
51. LOMICOVÁ (TATARKOVÁ) I, CETKOVSKÁ P. Deep vein thrombosis and lung cancer in a patient with psoriasis under anti-tumor necrosis factor treatment: a case study. *Dermatol Ther.* 2013; 10.1111/dth.12041.
52. LOMICOVÁ I, CETKOVSKÁ P. Psoriáza jako rizikový faktor metabolických onemocnění. *Med Praxi.* 2019; 16(5): 309–311.
53. LOMICOVÁ I, SUCHÝ, D, PIZINGER K et al. A case of lupus-like syndrome in a patient receiving adalimumab and a brief review of the literature on drug-induced lupus erythematosus. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42: 363-366.
54. MA C, HARSKAMP CT, ARMSTRONG EJ et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2013; 168(3): 486–495.

55. MACH F, BAIGENT C, CATAPANO AL et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188.
56. MAZAUD C, FARDET L. Relative Risk of and Determinants for Adverse Events of Methotrexate Prescribed at a Low Dose: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, PlaceboControlled Trials. *Br J Dermatol*. 2017; 177(4): 978-986.
57. MENTER A, STROBER BE, KAPLAN DH et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019; 80(4): 1029–1072.
58. MERCER LK, ASKLING J, RAASCHOU P et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11. European biologic registers. 2017; 76(2): 386–91.
59. MILLER IM, ELLERVIK C, YAZDANYAR S et al. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(6): 1014–1024.
60. MROWIETZ U, KRAGBALLE K, REICH K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011; 303: 1–10.
61. NALDI L. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis*. 2016; 6: 65–71.
62. NAST A, SMITH C, SPULS PI et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020; 34 (11): 2461-2498.
63. NICCOLI L, NANNINI C, CASSARÁ E et al. Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: a prospective, follow up study. *Int J Rheum Dis*. 2012; 15(4): 414-418.
64. OLSEN CM, HYRICH KL, KNIGHT LL et al. Melanoma risk in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor alpha inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*. 2016; 26(5): 517–523.
65. PARISI R, SYMMONS DP, GRIFFITHS CE et al; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013; 133(2): 377-385.

66. POLACHEK A, MUNTYANU A, LEE KA et al. Malignancy in psoriatic disease: Results from prospective longitudinal cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2021; 51(1): 144-149.
67. POUPLARD CBE, HORREAU C, BARNETCHE T et al. Risk of cancer in psoriasis: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013; 27(3): 36–46.
68. RENCZ F, KEMÉNY L, GAJDÁCSI JZ et al. Use of biologics for psoriasis in Central and Eastern European countries. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015; 29: 2222-2230.
69. SMITH CH, JABBAR-LOPEZ ZK, YIU ZZ et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol*. 2017; 177: 628–636.
70. SNEKVIK, I, SMITH, CH, NILSEN, TIL et al. Obesity, waist circumference, weight change, and risk of incident psoriasis: Prospective data from the HUNT study. *J Investig Dermatol*. 2017; 137: 2484–2490.
71. SO H, TAM LS. Cardiovascular disease and depression in psoriatic arthritis: Multidimensional comorbidities requiring multidisciplinary management. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021; 35(2): 101689.
72. STERN RS, NICHOLS KT, VAKEVA LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med*. 1997; 336(15): 1041–1045.
73. ŠEDO VÁ L. Psoriatická artritida v ambulanci praktického lékaře. *Med Praxi*. 2007; 3: 109-112.
74. ŠTOLFA J, VENCOVSKÝ J, PAVELKA K. Doporučené léčebné postupy pro psoriatickou artritidu. *Čes Revmatol*. 2016; 24(4): 142–152.
75. ŠTOLFA J. Biologická léčba psoriatické artritidy. *Vnitr Lek*. 2018; 64(2): 127-135.
76. TAKESHITA J, GREWAL S, LANGAN SM et al. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76(3): 377–390.
77. TAKESHITA J, GREWAL S, LANGAN SM et al. Psoriasis and Comorbid Diseases Part II. Implications for Management. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 76: 393–403.

78. 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(2): 161–169.
79. TORRES T, PUIG L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol.* 2018; 19: 23–32.
80. VAENGEBJERG S, SKOV L, EGEBERG A et al. Prevalence, Incidence, and Risk of Cancer in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2020; 4: 421-429.
81. VAN LUMIG PP, MENTING SP, VAN DEN REEK JM et al. An increased risk of non-melanoma skin cancer during TNF-inhibitor treatment in psoriasis patients compared to rheumatoid arthritis patients probably relates to disease-related factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29(4): 752–760.
82. VISSEREN FLJ, MACH F, SULDERS YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3227–3337.
83. VRABLÍK M, PÍTHA J, BLÁHA V et al. Stanovisko výboru české společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. *Cor Vasa.* 2020; 62(2): 185-197.
84. WIDIMSKÝ, J, FILIPOVSKÝ, J, CERAL, J et al. DOPORUČENÉ POSTUPY Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze – verze 2022. Doporučení České společnosti pro hypertenzi. www.hypertension.cz
85. WILLIAMS B, MANCIA G, SPIERING W et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39(33): 3021-3104.
86. www.czso.cz - Český statistický úřad.
87. www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-Obezita-2018.pdf.
88. www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2020/DIABETES-MELLITUS-2020.pdf.
89. www.uzis.cz - Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR.
90. www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf.
91. ZEBOULON N, DOUGADOS M, GOSSEC L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2008 Jul; 67(7): 955-959.

PODĚKOVÁNÍ

Děkuji prof. MUDr. Petře Cetkovské, Ph.D, svojí školitelce, za odborné vedení, podporu, cenné a podnětné připomínky i laskavou spolupráci.

Děkuji prof. MUDr. Karlu Pizingerovi, CSc. za přínosné konzultace.

Děkuji Ing. Janu Andréemu za pomoc se statistickým zpracováním získaných dat a vyhodnocením výsledků.

Děkuji svým spolupracovníkům, lékařům a sestřičkám Dermatovenerologické kliniky FN Plzeň za velkou pomoc při sběru dat.

Děkuji také své rodině za trpělivost a podporu.