

# Doporučené léčebné postupy České revmatologické společnosti pro psoriatickou artritidu

Štolfa J.

Revmatologický ústav Praha

## Abstrakt

Od publikace posledních doporučení pro léčbu a sledování psoriatické artritidy Českou revmatologickou společností v r. 2011 uplynulo 5 let [1]. Od té doby došlo k rychlému vývoji nových poznatků o všech aspektech psoriatické nemoci, zejména pokud jde o extraartikulární manifestace (entezitidy, daktylitidy) a o komorbidity (zejména metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění). S určitým zpožděním proti revmatoidní artritidě se pozornost soustředila i na novou strategii léčby se zaměřením na časně zahájení léčby a stanovení léčebného cíle. Současně probíhá intenzivní výzkum nových biologických originálních léků (boDMARDs) s jiným mechanismem účinku než inhibice TNF $\alpha$  (inhibitory p40 podjednotky IL-12/23- ustekinumab a inhibitorů IL-17- secukinumab, ixekizumab), malých molekul pro perorální použití (inhibitor fosfodiesterázy 4-apremilast, inhibitor JAK-tofacitinib) a v neposlední řadě i nástup biosimilárních biologických léků (bsDMARDs). To vyvolalo nutnost aktualizovat v návaznosti na podobnou aktualizaci EULAR i Doporučení České revmatologické společnosti.

**Klíčová slova:** Psoriatická artritida, entezitida, daktylitida, léčebná doporučení, strategie léčby, indexy aktivity, léčba k cíli, biologická léčba PsA, časná léčba

## Úvod

Psoriatická artritida (PsA) je onemocnění, které zahrnuje více klinických manifestací než jen postižení kloubů (artritida) a kůže (psoriáza). Týká se to entezí (entezitida), difúzního zánětu celého prstu (daktylitida) a axiálního skeletu sakroiliitida/spondylitida). Proto se v poslední době hovoří o “psoriatické nemoci” (spíše než jen o “psoriatické artritidě”). V souvislosti s touto heterogenitou byla v r. 2012 publikována nová klasifikační kritéria CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis) (tab. 1) umožňují stanovení diagnózy jak časně, tak etablované psoriatické artritidy s vysokou specificitou a senzitivitou [2].

V popředí zájmu revmatologů v současné době je nová strategie léčby a hodnocení aktivity onemocnění resp. odpovědi na léčbu. Nová strategie léčby se zaměřuje (podobně jako u revmatoidní artritidy - RA) jednak na stanovení léčebného cíle (a jeho důsledné sledování), jednak na včasné zahájení léčby. Studie, které by potvrdily přínos této strategie u psoriatické artritidy, nebyly dosud soustavně prováděny vzhledem k heterogenitě klinických manifestací onemocnění a absenci definovaného léčebného cíle. Ze zkušenosti s revmatoidní artritidou (RA) ale víme, že přísné sledování léčebné odpovědi se zaměřením na dosažení předem definovaného cíle vede k lepším výsledkům klinickým i radiografickým ve srovnání se standardním postupem [3]. Nicméně i u psoriatické artritidy jsou data, která prokazují, že potlačení zánětu vede k lepším dlouhodobým výsledkům [4]. Časně zahájení léčby má rovněž oporu v klinických studiích [5].

V poslední době se jako léčebný cíl prosazuje dosažení tzv. "minimální aktivity onemocnění" (MiDA- minimal disease activity). Tento cíl zahrnuje více klinických manifestací psoriatické artritidy, lépe řečeno "psoriatické nemoci" a hodnotí onemocnění komplexně [6]. Zahrnuje kromě kloubních parametrů (počet oteklých kloubů z 66- POK66 a počet bolestivých kloubů z 68- PBK68) i hodnocení onemocnění pacientem (kloubní bolest na vizuální analogové škále 100mm- PP100mm a globální hodnocení onemocnění pacientem- PG100mm) a dále počet míst s entezitidou, povrch kůže postižený lupénkou (BSA) a funkční postižení dle HAQ - Health Assessment Questionnaire- tab. 2. Tento ukazatel byl validizován v několika studiích [7; 8].

Oba principy strategické léčby PsA (časné zahájení a léčba k cíli) byly recentně ověřeny v první klinické studii tohoto druhu - TICOPA [9]. Jde o otevřenou, multicentrickou randomizovanou studii u pacientů s časnou psoriatickou artritidou (<24 měsíců trvání symptomů), která zahrnovala 206 pacientů, z nichž bylo 101 zařazeno náhodně do skupiny s intenzifikovaným režimem (cíl: dosažení MiDA, kontroly po 4 týdnech, eskalace léčby, pokud nebylo dosaženo předdefinovaného cíle) a 105 pacientů se standardním režimem (standardní léčba dle zvážení revmatologa, kontroly po 12 týdnech), v trvání 48 týdnů. Primárně sledovaným parametrem bylo dosažení odpovědi dle ACR20 ve 48. týdnu, vedlejšími sledovanými parametry bylo dosažení léčebné odpovědi dle ACR50, ACR70, PASI75, modifikované rentgenové skóre dle Sharp-van der Heijde ve 48. týdnu a další parametry, jako entezitidy, daktylitidy, patientské dotazníky a kvalita života.

Pravděpodobnost dosažení odpovědi dle ACR20 byla významně vyšší ve skupině s intenzifikovaným režimem (OR = 1,91, 95%CI 1,03 - 3,55, p = 0,0392). Ještě vyšší byla pravděpodobnost dosažení odpovědi dle ACR50 (OR = 2,36, 95%CI 1,25 - 4,47, p = 0,008) a dle ACR70 (OR = 2,64, 95%CI 1,32 - 5,26, p = 0,0058). Podobně byla významně vyšší pravděpodobnost dosažení PASI75 ve skupině s intenzifikovaným režimem (OR = 2,92, 95%CI 1,51 - 5,65 p = 0,0015). Změna celkového vdH-S skóre byla minimální a nelišila se v obou skupinách. V ostatních parametrech se obě

skupiny významně nelišily, s výjimkou daktylitid, u kterých byl medián zlepšení paradoxně vyšší ve skupině se standardním režimem.

Problémem hodnocení aktivity psoriatické artritidy bylo dosud chybění numerického ukazatele aktivity (obdobně jako DAS28 u RA). V poslední době bylo navrženo několik takových systémů hodnocení, mezi nimi DAPsA (Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis). Systém hodnocení aktivity dle DAPsA vyniká svou jednoduchostí a byl v r. 2015 pro PsA validizován [10]. Je konstruován jako prostý součet 5 parametrů: počet oteklých kloubů, počet bolestivých kloubů, hodnocení bolesti pacientem na 10 cm vizuální analogové škále (VAS10cm), globální hodnocení pacientem na VAS10cm a hodnota CRP. Současně byly definovány kritické hodnoty, dle kterých lze definovat remisi (REM), nízkou aktivitu (low disease activity- LDA), střední aktivitu (moderate disease activity- MoDA) a vysokou aktivitu (high disease activity- HDA). V tomto případě je cílem léčby takto definovaná remise, nebo alespoň nízká aktivita (LDA). Při nedostupnosti laboratorního vyšetření (CRP) lze použít „klinické varianty“ DAPsA- cDAPsA, která vynechává hodnotu CRP. V tom případě se kritické hodnoty pro střední a vysokou aktivitu snižují o 1 jednotku. Tento systém hodnocení aktivity umožňuje i kvantifikaci léčebné odpovědi na malou, střední a velkou- Tab. 3. Takto definovaná kritéria odpovědi na léčbu jsou ale vhodná spíše pro farmakologické studie než pro klinickou praxi, protože, alespoň analogií s RA, výsledné funkční postižení a rentgenová progresse závisí spíše s úrovní dosažené aktivity, než s velikostí odpovědi [11; 12].

### Vývoj doporučení pro léčbu PsA

Ve snaze poskytnout revmatologům návody pro léčbu a sledování psoriatické artritidy jsou jak na národní úrovni (Česká revmatologická společnost-ČRS), tak na mezinárodní úrovni (Evropská liga proti revmatizmu - EULAR, resp. Skupina pro výzkum a hodnocení psoriázy a psoriatické artritidy-GRAPPA) pravidelně vydávána "Doporučení pro léčbu a sledování psoriatické artritidy".

Skupina GRAPPA publikovala po extenzivním studiu literatury, diskuzích expertů a konečném konsenzu doporučení pro hodnocení a léčbu jednotlivých manifestací "psoriatické nemoci" v r. 2009 [13]. Paralelně s vývojem doporučení GRAPPA vytvořila pracovní skupina Evropské ligy proti revmatizmu (EULAR) vlastní doporučení pro sledování a farmakologickou léčbu psoriatické artritidy, která byla publikována v r. 2012 [14].

V posledních letech došlo k rychlému, až překotnému vývoji nových poznatků o všech aspektech psoriatické nemoci, zejména pokud jde o extraartikulární manifestace (entezitidy, daktylitidy), o komorbiditě (zejména metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění). S určitým zpožděním proti revmatoidní artritidě se pozornost soustředila i na novou strategii léčby se zaměřením na časné zahájení léčby a stanovení léčebného cíle. Současně probíhá intenzivní výzkum nových biologických originálních léků (boDMARDs) s jiným mechanismem účinku než inhibice TNF $\alpha$  (inhibitory p40 podjednotky IL-12/23- ustekinumab a inhibitorů IL-17- secukinumab, ixekizumab), malých molekul pro perorální použití (inhibitor fosfodiesterázy 4- apremilast, inhibitor JAK- tofacitinib) a v neposlední řadě i nástup bosimilárních biologických léků (bsDMARDs).

Na tento vývoj reagovala skupina EULAR aktualizací svých doporučení, která byla po rozsáhlé literární rešerši a diskuzích v odborných skupinách publikována v r. 2015 [15]. Podobně byla aktualizována a následně publikována doporučení skupiny GRAPPA v r. 2016 [16].

Na národní úrovni byla takové doporučení poprvé publikována v r. 2005 [17]. Druhá

verze „doporučení" byla publikována až v r. 2011 [1]. V souhlasu s tímto vývojem rozhodla se ČRS rovněž aktualizovat svoje "Doporučení". Tato doporučení vycházejí z poslední aktualizace EULAR a zohledňují současně i praxi v České republice a vlastní zkušenosti.

### Obecné principy nových doporučení EULAR

Nová doporučení EULAR jsou opět rozdělena na 5 obecných principů ("overarching principles") a 10 doporučení.

V obecných principech se zdůrazňuje mj.:

- *Sdílení rozhodnutí o léčbě s pacientem.* To znamená diskutovat s pacientem cíle léčby, plán dalšího postupu a zejména vysvětlit pacientovi důvody navrženého postupu. Tyto úvahy by měli být dokumentovány. Rozhodnutí o léčebném postupu musí vycházet z poznatků o účinnosti a bezpečnosti léčby a nově i z nákladů takového léčebného postupu.
- Na této obecné úrovni se zdůrazňuje *nutnost odstranění projevů zánětu* jako podklad pro dosažení léčebného cíle (ty jsou rozvedeny v doporučení č. 1)
- Nově se do rozhodovacího algoritmu zařazují i *komorbidity*, které jsou u PsA časté. Zejména jde o metabolický syndrom a kardiovaskulární onemocnění, která se zdají být u pacientů s PsA častější [18; 19].

### Nová doporučení EULAR

	Doporučení
1.	<p>Cílem léčby by mělo být dosažení remise onemocnění, nebo alternativně dosažení "minimální aktivity onemocnění" (MiDA), resp. "nízké aktivity onemocnění" (LDA) pravidelným sledováním a adekvátní úpravou terapie.</p> <p><b>Komentář:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Remise je zde definována jako nepřítomnost klinických a laboratorních známek zánětu. Současně je předpokladem i nepřítomnost entezitid/daktylitid. Nepřítomnost známek zánětu nemusí nutně reflektovat kvalitu života, neboť ta je mimo kloubních symptomů ovlivňována i reziduálním funkčním omezením, únavou, kožním postižením, emočním stavem, případně sociálními problémy. Některé z těchto „reziduálních“ symptomů nemusí být ovlivnitelné farmakoterapií</i></li> <li>• <i>Faktory asociované s častějším dosažením remise jsou mladší věk, nižší úroveň funkčního postižení a v některých případech i vyšší hodnota CRP.</i></li> <li>• <i>Hodnocení aktivity onemocnění je nyní předmětem zvýšeného zájmu a zaměřuje se jednak na komplexní ukazatele (zde "minimální aktivita onemocnění" -MiDA), některá se zaměřují pouze na kloubní postižení. V tomto roce byl pro tento účel definován a validizován ukazatel DAPsA - Disease Activity in Psoriatic Arthritis [10] Tab. 3.</i></li> <li>• <i>Frekvence doporučených kontrol se pohybuje mezi 1-3 měsíci</i></li> </ul>
2.	<p>Nesteroidní antirevmatika (NSA) mohou být použita ke zmírnění muskuloskeletálních symptomů</p> <p><b>Komentář:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Toto doporučení konstatuje, že u části pacientů s lehkým kloubním postižením, bez přítomnosti negativních prognostických markerů, mohou být NSA indikována jako lék první volby, pokud není závažné kožní postižení, případně kontraindikace. Efekt léčby (tedy dosažení léčebného cíle) by měl být patrný nejdéle do 3 měsíců od zahájení této léčby.</i></li> </ul>
3.	<p>U pacientů s periferní artritidou by mělo být zvaženo časné zavedení<sup>a</sup> konvenčního syntetického DMARD (csDMARDs)<sup>b</sup> pokud jsou přítomny</p>

	<p>negativní prognostické ukazatele (EA manifestace <sup>a</sup>). V přítomnosti závažného kožního postižení by preferovaným csDMARD měl být metotrexát (MTX)<sup>b</sup>.</p> <p><b>Komentář:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Periferní artritida</i> zde nahrazuje termín „aktivní onemocnění“ z předchozích doporučení a je zde definována jako přítomnost 1&gt;bolestivého a oteklého kloubu.</li> <li>• <i>Časným zavedením</i> se rozumí zavedení léčby nejdéle do 3 měsíců, pokud je onemocnění aktivní.</li> <li>• <i>Negativními prognostickými ukazateli</i> se rozumí polyartikulární postižení, strukturální poškození kloubu v přítomnosti známek zánětu, elevace reaktantů akutní fáze- FW/CRP, přítomnost relevantních extraartikulárních manifestací<sup>a</sup>, zejména daktylitidy. Přítomnost byť jediného z těchto ukazatelů je důvodem pro časné zavedení csDMARDs, přesto že „okno příležitosti“ u PsA není přesně definované a je v současné době předmětem intenzivního výzkumu.</li> <li>• <i>Závažným kožním postižením</i> se zde rozumí postižení více než 10% tělesného povrchu (BSA), případně i menší rozsah při postižení, které významně zhoršuje kvalitu života (postižení obličeje, rukou, či genitální krajiny).</li> <li>• Doporučená csDMARDs zahrnují na prvním místě metotrexát (zejména při závažném kožním postižení) a dále leflunomid, sulfasalazin a spíše výjimečně (vzhledem k jeho toxicitě) cyklosporin. V úvahu přichází i kombinace csDMARDs, přestože není dostatek dokladů o jejich účinnosti.</li> </ul>
4.	<p>Lokální injekce glukokortikoidů lze zvážit jako adjuvantní léčbou u psoriatické nemoci<sup>a</sup>, zejména u pacientů s mono/oligoartritidou. Vhodné je jejich použití i u daktylitid (do šlachové pochvy a u entezitid (např. loket, resp. retrokalkaneární burza u entezitidy Achillovy šlachy). S opatrností mohou být v nejnižší účinné dávce použity i systémové glukokortikoidy<sup>b</sup>.</p> <p><b>Komentář:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Jsou určité obavy z reaktivace psoriázy při užívání systémových glukokortikoidů, zejména při jejich detrakci, nicméně doklady pro to chybí. Dlouhodobé podávání glukokortikoidů ale není vzhledem k jejich nežádoucím účinkům vhodné.</i></li> </ul>
5.	<p>U pacientů s periferní artritidou a neadekvátní odpovědí na alespoň 1 csDMARD (tj. nebylo dosaženo terapeutického cíle) podávané po dostatečně dlouhou dobu by měla být zahájena biologická léčba (bDMARD), zpravidla anti-TNF<math>\alpha</math>.</p> <p><b>Komentář:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Toto doporučení zohledňuje skutečnost, že od poslední aktualizace "Doporučení" v r. 2012 byla prokázána v klinických studiích účinnost dalších bDMARDs s odlišným mechanismem účinku. Připouští tedy i použití bDMARD s jiným mechanismem účinku, ale vzhledem k dlouhodobým zkušenostem s inhibitory TNF<math>\alpha</math> a dobrému poměru mezi účinností a bezpečností by měli být biologikem první volby.</i></li> <li>• <i>Dostatečně dlouhou dobou podávání DMARD (před konstatováním jejich neúčinnosti) se rozumí obvykle 3 - 6 měsíců.</i></li> <li>• <i>Všechny dostupné inhibitory TNF <math>\alpha</math> prokázaly účinnost na kožní a kloubní postižení včetně prevence rentgenového poškození. Nebyly prokázány rozdíly v účinnosti na kloubní postižení, ale zdá se, že etanercept je méně účinný na kožní postižení.</i></li> <li>• <i>Biosimilární biologické léky (bsDMARDs) schválené Evropskou lékovou agenturou se považují za ekvivalentně účinné s originálními biologickými léky (boDMARDs)</i></li> <li>• <i>Současné podávání csDMARDs s inhibitory TNF<math>\alpha</math> (TNFi) může být prospěšné s ohledem na setrvání ne léčbě, někdy i s ohledem na míru účinnosti, zejména u monoklonálních protilátek.</i></li> </ul> <p><b>Poznámka:</b>  <i>Výjimečné zavedení na biologickou léčbu u velmi aktivních onemocnění i bez předchozího použití csDMARDs bylo z doporučení vypuštěno.</i></p>
6.	<p>U pacientů s periferní artritidou a nedostatečnou odpovědí na alespoň 1 csDMARDs, u kterých léčba TNF inhibitory není vhodná, mohou být zvážena biologika s odlišným mechanismem účinku- inhibitory IL-12/23 (ustekinumab),</p>

	<p>resp. inhibitory IL-17 (aktuálně nejvíce dat pro secukinumab, výhledově ixekizumab).</p> <p><b>Komentář:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pacienti nevhodní pro léčbu TNFi zahrnují mj. pacienty s komorbiditami, resp. pacienty s anamnézou infekcí.</i></li> <li>• <i>Obě biologika prokázala numericky nižší účinnost, u pacientů s předchozí léčbou TNFi (totéž ale platí i pro sekvenční použití TNFi).</i></li> <li>• <i>Vzhledem k nedostatečné evidenci o aditivním účinku komedikace csDMARDs s těmito novými biologiky, nemůže být v současné jejich současné podávání doporučeno, i když není nezbytné jejich podávání přerušit. Ani jejich současné podávání není možno považovat za chybu.</i></li> </ul>
7.	<p>U pacientů s periferní artritidou a nedostatečnou odpovědí na alespoň 1 csDMARDs, u kterých léčba bDMARDs není vhodná, může být zvážena léčba cílenými syntetickými léky- tsDMARDs (např. inhibitory PDE4- apremilastem)</p> <p><b>Komentář:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Apremilast prokázal v klinických studiích střední účinnost na kloubní i kožní postižení a na entezitidy.</i></li> <li>• <i>Vzhledem k jeho relativně nižší účinnosti, nezanedbatelným nákladům, chybění dat o jeho strukturální účinnosti, ale dobrému celkovému bezpečnostnímu profilu může být v současné době jeho místo omezeno na pacienty, kteří nedosáhli léčebného cíle při použití csDMARDs a pro které není léčba biologickými DMARDs vhodná (pacienti s komorbiditami, nebo anamnézou infekcí, které kontraindikují použití jakéhokoliv biologického léku).</i></li> <li>• <i>V některých případech by mohlo být zváženo jeho použití i v časnějších fázích léčebného algoritmu u pacientů bez negativních prognostických markerů, kteří si výslovně nepřejí parenterálním medikaci.</i></li> </ul>
8.	<p>U pacientů s aktivní entezitidou a / nebo daktylitidou s nedostatečnou odpovědí na NSA a lokální injekce glukokortikoidů může být zvážena léčba bDMARDs, v současné době TNFi.</p> <p><b>Komentář:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>v současnosti chybí data, která by jasně definovala aktivní entezitidu/daktylitidu. Za aktivní nemoc (entezitidu/daktylitidu) se tedy považuje alespoň jedna lokalita, pokud ovlivňuje kvalitu života pacienta.</i></li> <li>• <i>bDMARDs mohou být v tomto případě použita i bez předchozího pokusu s csDMARDs.</i></li> <li>• <i>Pokud jde o volbu mezi TNFi a bDMARDs cílenými na IL-12/23, nebo IL-17, nelze dát v současné době jednoznačné doporučení, vzhledem k absenci přímých srovnávacích studií. Nicméně na základě současných poznatků se zdá, že všechny tyto preparáty mají obdobný účinek na entezitidy/daktylitidy.</i></li> </ul>
9.	<p>U pacientů s převažujícím aktivním axiálním postižením, které neodpovídá na léčbu NSA by měla být zvážena léčba bDMARDs, dle současných znalostí anti-TNF<math>\alpha</math>.</p> <p><b>Komentář:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Aktivním onemocněním se zde rozumí hodnota BASDAI nad 4,0 (VAS 10,0)</i></li> <li>• <i>Biologická léčba zde může být zvážena i bez předchozího pokusu s csDMARDs.</i></li> <li>• <i>první volbou by měli být inhibitory TNF<math>\alpha</math>. V současné době nemáme dostatek dat o účinnosti ustekinumabu či secukinumabu u ankylozující spondylitidy (AS), tím méně u axiální formy PsA. Tato biologika by tedy mohla být použita výjimečně jako alternativa v případě, že TNFi nemohou být použity.</i></li> </ul> <p><b>Poznámka:</b>  <i>Secukinumab byl již schválen pro použití u aktivní ankylozující spondylitidy [20]</i></p>
10.	<p>U pacientů, kteří neodpoví adekvátně na jeden biologický lék, by měla být zvážena změna za jiný bDMARD, včetně změny mezi TNFi.</p> <p><b>Komentář:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>ve studiích s ustekinumabem, resp. secukinumabem byla část pacientů (33-60%) před tím léčena TNFi. Jejich odpověď na tuto léčbu byla ale poněkud nižší, než u pacientů, kteří před tím nebyli léčeni biologickou léčbou</i></li> </ul>



- |   |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Léčba biologiky s odlišným mechanismem účinku se nezdá být účinnější než jiný TNF inhibitor.</i></li> <li>• <i>Je možná i vícenásobná změna biologika (jako v rámci 1 třídy-TNFi, tak biologiky s odlišným mechanismem účinku (secukinumab, ustekinumab), ale nutno počítat s nižší účinností.</i></li> </ul> |
|---|

Úroveň evidence, síla doporučení a úroveň souhlasu jsou uvedeny v Tab. 4

## Doporučení ČRS 2016

Doporučení vycházejí z poslední aktualizace EULAR a zohledňují současně i praxi v České republice a vlastní zkušenosti.

### Cíl léčby:

Primárním cílem léčby je dosažení remise, nebo stavu minimální aktivity onemocnění (MiDA). Tento cíl zahrnuje velkou část i extraartikulárních manifestací onemocnění. Alternativně- v případě, že dominantní, (nebo jedinou) manifestací je periferní artritida lze použít hodnocení aktivity dle DAPsA (resp. cDAPsA), v tom případě je cílem opět dosažení remise, nebo stavu nízké aktivity (LDA)- Tab. 3.

### Intervaly kontrol:

Dle okolností, zpravidla 1 - 3 měsíce . V případě přetrvávající reemise a absenci rentgenového poškození lze interval kontrol prodloužit na 6 měsíců.

### Úrovně léčby:

Vychází ze schématu na obr. 1 [15].

### Úroveň 1:

#### NSA s intraartikulární aplikací glukokortikoidů (i.a.GK) dle potřeby

- *Léčba v této úrovni indikována:*
  - *u lehkých, mono/oligoartikulárních forem, bez přítomnosti negativních prognostických markerů*
- *Léčebného cíle by mělo být dosaženo do 3 – 6 měsíců*
- *V případě přítomnosti negativních prognostických markerů (polyartikulární postižení, strukturální poškození kloubu v přítomnosti známek zánětu, elevace reaktantů akutní fáze- FW/CRP, přítomnosti relevantních extraartikulárních manifestací, zejména daktylitidy) → Úroveň 2*
- *V případě závažné psoriázy (BSA>10%, nebo případně i menšího rozsahu postižení v lokalitách, kde významně zhoršuje kvalitu života (postižení obličeje, rukou, či genitální krajiny) by měl být konzultován dermatolog.*

### Úroveň 2:

#### csDMARDs (metotrexát-MTX / leflunomid-LEF / sulfasalazin-SSZ / cyklosporin-CsA)

- *Léčba v této úrovni indikována:*
  - *Pokud nebylo dosaženo léčebného cíle na úrovni 1 během 3-6 měsíců.*
  - *Pokud nebylo dosaženo léčebného cíle prvním csDMARD do 3-6 měs. a nejsou přítomny negativní prognostické markery, pak pokus s druhým csDMARD / kombinace*
- *Lékem první volby je MTX, při kontraindikaci MTX leflunomid, resp. další csDMARDs. Při intoleranci všech csDMARDs možno zvážit apremilast.*
- *Při těžkém postižení entezí, těžkých daktylitidách, nebo při dominujícím axiálním postižení (Tab. 5) → Úroveň 3*

### Úroveň 3:

**bDMARDs - obvykle TNFi, při nevhodnosti (viz. Doporučení č. 6 EULAR) či kontraindikaci, inhibitor IL-12/23 (ustekinumab), nebo inhibitor IL-17 (secukinumab) ( $\pm$ csDMARD).**

**U pacientů u kterých léčba bDMARDs není vhodná, může být zvážena léčba tsDMARDs (např. inhibitorem PDE4- apremilastem- viz Tab. 7)**

- *Léčba v této úrovni je indikována:*
  - *Při nedosažení léčebného cíle na úrovni 2 / toxicita*
  - *Při dominujícím významném axiálním postižení (s výjimkou apremilastu), nebo těžké entezeitidě, nebo daktylitidě (Tab. 5) po selhání léčby na úrovni 1 (NSA + i.a.GK)*
- *Léčebného cíle by mělo být dosaženo do 3 – 6 měsíců*

#### **Úroveň 4**

**Změna biologika (switch) za jiný TNFi, nebo biologikum s jiným mechanismem účinku ( $\pm$ csDMARD), nebo tsDMARDs..**

*Léčba v této úrovni indikována:*

- *při nedosažení léčebného cíle 1. bDMARD*

***Biologická farmaka schválená pro léčbu psoriatické artritidy:***

1. inhibitory TNF $\alpha$ 
  - infliximab
  - etanercept
  - adalimumab
  - golimumab
  - certolizumab
2. inhibitory IL-12/23 (p40 podjednotky)
  - ustekinumab
3. inhibitory IL-17
  - secukinumab

***Cílená syntetická farmaka schválená pro léčbu psoriatické artritidy***

- apremilast

#### **Diskuze**

Doporučení ČRS vycházejí z doporučení EULARu z r. 2015 [15]. Tato doporučení shrnují nové poznatky z posledních let se vztahem především k léčebné strategii a novým bDMARDs s odlišným mechanismem účinku (než TNFi). Významné je, že na tvorbě těchto doporučení se kromě revmatologů podíleli i pacienti s psoriatickou artritidou a to jak v řídicí skupině (Steering Group), tak v pracovní skupině (Task Force). Paralelně se skupinou EULARu pracuje na aktualizovaných doporučeních pro léčbu a sledování psoriatické artritidy skupina GRAPPA (Group for Research and Assessment od Psoriasis and Psoriatic Arthritis) [16], která klade poněkud větší důraz na hodnocení kožního postižení na rozdíl od skupiny EULAR, která se více zaměřuje na periferní kloubní postižení. U předložených „Doporučení“ byla hodnocena úroveň evidence (1a – 4), úroveň doporučení (A – D) a míra souhlasu (0 – 10). Úroveň evidence byla vysoká (1b) s výjimkou doporučení 3- časné zavedení DMARDs u pacientů s negativními prognostickými faktory a doporučení 4- lokální / systémová léčba glukokortikoidy. Tomu odpovídá i úroveň doporučení, která se pohybuje mezi A až B, s výjimkou doporučení 4 (úroveň doporučení C). Míra souhlasu byla vysoká (>9), poněkud nižší u doporučení 7, které pojednává o postavení



tsDMARDs (apremilast) v armamentáriu farmak pro psoriatickou artritidu- Tab. 4. Při hodnocení účinnosti nových farmak (bDMARDs s odlišným mechanismem účinku ) konstatují členové pracovní i řídicí skupiny, že tato farmaka nejsou numericky účinnější než TNFi, ale že jejich bezpečnost se zdá být větší.

Tato doporučení (EULAR) nejsou myšlena jako striktní návody jak postupovat u konkrétního pacienta s PsA, ale ponechávají určitou volnost pro národní revmatologické společnosti i ošetřujícího lékaře zvolit jiný přístup, než je zde doporučeno. V české verzi doporučení je blíže rozveden alternativní postup při hodnocení aktivity onemocnění (DAPsA/cDAPsA) a tedy i léčebného cíle, vzhledem k tomu, že naprostá většina pacientů je limitována periferním kloubním postižením, převažující axiální postižení není časté a pokud je přítomno, je zpravidla mírné. U těžkých forem je vždy třeba zvážit eventuální overlap psoriázy s ankylozující spondylitidou. Těžká entezitida rovněž není častá, zejména ne jako převažující symptom. Problém je její hodnocení. Hodnocení entezitidy pouze jako přítomnost palpační bolestivosti v definovaných lokalitách je málo specifické a často se překrývá s fibromyalgií. Jsou dva hlavní problémy při hodnocení aktivní entezitidy. Především je to slabá korelace mezi palpační bolestivostí v místě enteze a zobrazovacími metodami vč. ultrazvuku. Nejspolehlivější se zdá být úpon Achillovy šlacha do patní kosti , kde power Dopplerovské vyšetření uspokojivě koreluje s bolestivostí [21]. Druhým problémem je narůstající výskyt degenerativních entezopatií s věkem , zejména na obou epikondylech humeru a na úponu plantární fascie do patní kosti [22]. Proto, má-li být entezitida důvodem pro přechod na vyšší úroveň léčby (tj. úroveň 3 – biologická léčba) měla by být diagnóza entezitidy podpořena adekvátním omezením funkce (např. dle HAQ) a optimálně i zobrazovací metodou (UZ, nebo MRI) .Rovněž lokalizace entezitidy není v doporučeních vymezena. Použití nejčastěji užívaného systému hodnocení MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Entesitis Score) je poměrně pracné (zahrnuje 13 lokalit, v modifikaci pro PsA 15 lokalit), a zahrnuje místa, často bolestivá i u nezánettlivých onemocnění (epikondyly humeru, oblast pánve a velkých trochanterů). Mimo to nebyl pro PsA validizován. Jednodušší a poměrně specifický je systém hodnocení dle Gladmanové, který zahrnuje na obou stranách rotátorovou manžetu, úpon patelárního ligamenta na tibii a oba úpony na patní kosti (Achillovy šlacha a plantární fascie). S výjimkou ramene (rotátorové manžety) ukázaly tyto 3 oblasti dobrou shodu mezi hodnotiteli [23]. Vzhledem k tomu, že úpon Achillovy šlacha do patní kosti je shodně nejčastější lokalitou entezitid, stejně jako oblast kolene (dle the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada [24], i dle vlastní zkušenosti) lze doporučit tyto lokality k hodnocení entezitid v rámci těchto doporučení.

## Závěr

Tato „Doporučení“ jsou pokusem shrnout poslední poznatky a výsledky práce pracovních skupin EULAR a GRAPPA tykající se klasifikace, strategie léčby a monitorování průběhu léčby psoriatické artritidy. Cílem je poskytnout lékařům zabývajícím se léčbou a sledováním těchto pacientů orientaci v této nyní rychle se vyvíjející oblasti a usnadnit rozhodování o léčebných postupech. Tato „Doporučení“ ale nemohou postihnout všechny specifické rysy průběhu onemocnění u jednotlivých pacientů. Při rozhodování o léčbě konkrétního pacienta bude vždy nutné tato specifika zohlednit. Lze očekávat, že v relativně krátké době dojde k dalšímu vývoji v této oblasti, který si vyžádá aktualizaci těchto doporučení.

**Poděkování:** Tato práce vznikla za podpory Výzkumných záměrů MZ ČR č. 000 000

23728

*Jiří Štolfa*  
*[stolfa@revma.cz](mailto:stolfa@revma.cz)*  
*Revmatologický ústav Praha*  
*24.7.2016*

## Literatura

1. Štolfa J, Vencovský J, Pavelka K. Doporučené postupy České reumatologické společnosti pro léčbu psoriatické artritidy. *Čes. Reumatol* 2011; 19 (No.1):11-16
2. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2665-73.
3. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 263–69
4. Chandran V, Schentag CT, Gladman DD. Reappraisal of the effectiveness of methotrexate in psoriatic arthritis: results from a longitudinal observational cohort. *J Rheumatol* 2008; 35: 469–71.
5. Haroon M, Gallagher P, Fitzgerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014; published online Feb 13. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204858.
6. Coates LC, Franssen J, Helliwell PS. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 48–53.
7. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity (MDA) criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 965–69.
8. Coates LC, Helliwell PS. Comment on: Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Rheumatology* 2010; 49: 1793–94.
9. Coates LC, Moverley AR, McParland L. et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. Published online October 1, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00347-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00347-5)
10. Schoels M, Aletaha D, Alasti F, et al. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2015. Published Online First 12 Aug 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207507
11. Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, et al. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. *Ann Rheum Dis* 2009;68:823–7.
12. Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, et al. Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. *Arthritis Rheum* 2009;60:1242–9
13. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1387-94
14. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012 Jan;71:4-12.
15. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S. et al., European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic

- arthritis with pharmacological therapies 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1–12.
16. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015. Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(5):1060-71. doi: 10.1002/art.39573. Epub 2016 Mar 23.
  17. Štolfa J, Pavelka K, Vencovský J. Standardní postupy v léčbě psoriatické artritidy. *Čes Revmatol* 2005; 3:97-105.
  18. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:118–26.
  19. Di Minno MND, Ambrosino P, Lupoli R, et al. Cardiovascular risk markers in patients with psoriatic arthritis: a meta-analysis of literature studies. *Ann Med* 2015;47:346–53.
  20. Blair HA, Dhillon S. Secukinumab: A review in ankylosing spondylitis. *Drugs* 2016; 76(10):1023-30
  21. Ibrahim GH, Groves C, Chandramohan M et al.: Clinical and ultrasound validation of the Leeds Enthesitis Index in psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 2011; 731917 [Epub 2011 May 4].
  22. Levin D, Nazarian L, Miller T et al.: Lateral epicondylitis of the elbow: US findings. *Radiology* 2005; 237: 230-4
  23. Gladman DD, Cook RJ, Schentag C, et al. The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondylarthritis research consortium of Canada. *J Rheumatol* 2004; 31:1126–31
  24. Gladman DD, Inman RD, Cook RJ, Maksymowych WP, et al. International spondyloarthritis interobserver reliability exercise--the INSPIRE study: II. Assessment of peripheral joints, enthesitis, and dactylitis. *J Rheumatol* 2007;34(8):1740-5.
  25. Mumtaz A,, Gallagher P, Kirby B et al., Development of a preliminary composite disease activity index in psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; 70(2): 272–277, 2011.

**Tab. 1**

<b>Klasifikační kritéria CASPAR</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zánětlivé muskuloskeletální onemocnění</b> (postihující klouby, páteř, nebo enteze) +</li> <li>• <b>3 nebo více bodů z následujících 5 ukazatelů:</b></li> </ul>		
1. Prokázaná psoriáza (a, b, nebo c)	a. Aktuálně přítomná- 2 body	<i>Psoriáza na kůži, nebo v kštici, dle dermatologa, nebo revmatologa</i>
	b. V osobní anamnéze- 1 bod	<i>Od pacienta, praktika, dermatologa, nebo revmatologa</i>
	c. V rodinné anamnéze- 1 bod	<i>V prvo- nebo druhostupňovém příbuzenstvu dle pacienta</i>
2. Postižení nehtů psoriázou- 1 bod		<i>Typická dystrofie nehtů: onycholýza, pitting a hyperkeratóza při fyzikálním vyšetření</i>
3. Nepřítomnost revmatoidních faktorů- 1 bod		<i>Jakoukoliv metodou vyjma LFT, preferenčně ELISA , nebo nefelometricky</i>
4. Daktylitida (a/b) - 1 bod	a. aktuálně přítomná	<i>Otok celého prstu</i>
	b. v anamnéze (osobní)	<i>Dokumentovaná revmatologem</i>
5. Rentgenový průkaz juxtaartikulární kostní novotvorby- 1 bod		<i>Neostře ohraničené osifikace kloubních okrajů (nikoliv osteofyty!) na standardním snímku rukou, nebo nohou.</i>
<i>Specificita 98,7% Senzitivita 91,4%</i>		

**Tab. 2**

<b>Minimální aktivita onemocnění: splnění 5 z následujících 7 kritérií [10]:</b>
1. Počet bolestivých kloubů $\leq 1$
2. Počet oteklých kloubů $\leq 1$
3. Počet míst s entezitidou $\leq 1$
4. Povrch kůže postižený lupénkou v % (BSA-„body surface area“) $\leq 3$
5. Globální hodnocení aktivity onemocnění pacientem (VAS 100mm) $\leq 20$
6. Bolest hodnocená pacientem na VAS $\leq 15$
7. HAQ $\leq 0,5$

**Tab. 3**

Index aktivity u psoriatické artritidy - DAPsA/cDAPsA		
	DAPsA	cDAPsA
remise (REM)	≤ 4	≤ 4
nízká aktivita (low disease activity-LDA)	>4 ≤ 14	> 4 ≤ 14
střední aktivita (moderate disease activity-MoDA)	>14 ≤ 28	> 14 ≤ 27
vysoká aktivita (high disease activity HDA)	> 28	> 27
Hodnocení odpovědi na léčbu		
	Změna DAPsA o:	
Malá odpověď (minor response)	50%	
Střední odpověď (moderate response)	75%	
Velká odpověď (major response)	85%	
<i>Hodnota DAPsA: součet 5 parametrů: počet oteklých kloubů, počet bolestivých kloubů, hodnocení bolesti pacientem na (VAS10cm), globální hodnocení pacientem na VAS10cm a hodnota CRP.</i>		
<i>Hodnota cDAPsA: DAPsA bez CRP</i>		

**Tab. 4**

Úroveň evidence, síla doporučení a úroveň souhlasu pro "Doporučení" EULAR			
	Úroveň evidence	Síla doporučení	Úroveň souhlasu (střední hodnota±SD)
Doporučení č. 1	1b	A	9,6±0,9
Doporučení č. 2	1b	A	9,6±0,8
Doporučení č. 3	<sup>a</sup> :3 <sup>b</sup> :1b	B	9,4±0,8
Doporučení č. 4	<sup>a</sup> :3b <sup>b</sup> :4	C	9,1±1,2
Doporučení č. 5	1b	B	9,5±0,7
Doporučení č. 6	1b	B	9,1±1,1
Doporučení č. 7	1b	B	8,5±1,4
Doporučení č. 8	1b	B	9,1±1,2
Doporučení č. 9	1b	B	9,6±0,6
Doporučení č. 10	1b	B	9,6±0,7
Význam indexů <sup>a</sup> , <sup>b</sup> je uveden v textu Doporučení shora			

**Tab. 5**

Hodnocení daktylitid / entezitid/ axiálního postižení (upraveno dle 25)
<b>Těžká daktylitida:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 a více postižených prstů</li> <li>▪ HAQ ≥ 0,5</li> </ul>
<b>Těžká entezitida:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 a více míst</li> <li>▪ HAQ ≥ 0,5</li> </ul>
<i>Hodnocené oblasti: úpon Achillovy šlachy do patní kosti, úpon patelárního ligamenta do tibie, a d dolního pólu pately, úpon šlachy kvadricepsu do horního pólu pately.</i>
<b>Těžké axiální postižení:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ BASDAI &gt; 40 mm (VAS 100mm)</li> <li>▪ ASQoL &gt; 6</li> </ul>



Alternativa Tab. 4

Úroveň evidence, síla doporučení a úroveň souhlasu pro "Doporučení" EULAR			
	Úroveň evidence	Síla doporučení	Úroveň souhlasu (střední hodnota±SD)
Doporučení č. 1	1b	A	9,6±0,9
Doporučení č. 2	1b	A	9,6±0,8
Doporučení č. 3	1b: ( <i>preference MTX u pacientů s významným kožním postižením</i> ) 3 ( <i>časné zavedení csDMARD, extraartikulární manifestace jako negat. prognostický ukazatel</i> )	B	9,4±0,8
Doporučení č. 4	3b ( <i>lokální injekce GK</i> ) 4 ( <i>systém použití GK</i> )	C	9,1±1,2
Doporučení č. 5	1b	B	9,5±0,7
Doporučení č. 6	1b	B	9,1±1,1
Doporučení č. 7	1b	B	8,5±1,4
Doporučení č. 8	1b	B	9,1±1,2
Doporučení č. 9	1b	B	9,6±0,6
Doporučení č. 10	1b	B	9,6±0,7

# Doporučení EULAR 2015 pro léčbu psoriatické artritidy\*

## Fáze I

Negativní prognostické faktory\*\*  
(s / bez většího kožního postižení)

Klinická diagnóza aktivní\*\*  
psoriatické artritidy

Větší kožní postižení  
(viz i fáze II-IV)

Pokračuj přímo do fáze II

Zaháj léčbu NSA  
± intraartikulární

Zvaž konzultaci dermatologa

Selhání fáze I:  
Pokračuj do fáze II

Ne

Dosažení cíle\*\*\*  
v průběhu 2-6 mč

Ano

Pokračuj

## Fáze II

Kontraindikace pro MTX

Nedostatečný účinek a/nebo  
toxická ve fázi I  
(nebo negat. prognostické)

Převažující axiální postižení nebo  
těžká entezeitida

Zaháj leflunomid  
nebo sulfasalazin  
(nebo cyklosporin A)

Zaháj léčbu MTX  
(zvažit přiměřenou dávku)

Pokračuj přímo do fáze III

Selhání fáze II:  
Pokračuj do fáze III

Ne

Dosažení cíle\*\*\*  
v průběhu 2-6 mč

Ano

Pokračuj

## Fáze III

Artritida s negativními  
prognostickými faktory\*\*

Nedostatečný účinek  
a/nebo toxicita ve fázi II

Artritida bez negativních  
prognostických faktorů\*\*

Zaháj biologickou  
léčbu, obvykle TNFi,  
při kontraindikaci IL-  
12/23i, nebo IL-17i<sup>S</sup>,  
SS

Převažující axiální  
postižení nebo entezeitida

Zaháj druhý  
csDMARD:  
Leflunomid  
MTX, nebo  
Cyklosporin A  
(nebo kombinaci)

Ne

Dosažení cíle\*\*\*  
v průběhu 2-6 mč

Ano

Pokračuj

Selhání fáze III:  
Pokračuj do fáze IV

Ne

Dosažení cíle\*\*\*  
v průběhu 2-6 mč

Ano

Pokračuj

## Fáze IV

Nedostatečný účinek  
a/nebo toxicita ve fázi II

Změň léčbu:  
Přeji na jiný TNFi, nebo  
na jiný mechanismus účinku, nebo  
na tsDMARD

Ne

Dosažení cíle\*\*\*  
v průběhu 2-6 mč

Ano

Pokračuj