

Systemová terapie v dermatologii

MUDr. Eva Březinová, Ph.D.

Systemová terapie - indikace

- **Systemová onemocnění:**
 - infekční, autoimunitní, život ohrožující stavy
 - jednorázová terapie u rizikových skupin pacientů

- **Kožní nemoci:**
 - rozsah onemocnění
 - neúčinnost předchozí terapie
 - nemožnost/neochota aplikovat místní léčbu

Systemová terapie v dermatologii

- **Systemové léky v dermatologii – klasifikace:**
- Léčba infekcí
- Různé systemové léky
- Imunomodulační a antiproliferativní léčba
- Biologika

1) Systémová terapie – infekční nemoci

- Antibiotika
- Antimykotika
- Antivirotika
- Antiparazitika

2) Systémová terapie - různé

- Antihistaminika
- Vazoaktivní a antiagregační léky
- Antiandrogeny a androgeny
- Psychotropní léky
- Intravenózní imunoglobuliny (IVIg)
- Systémové protinádorové léky

3) Imunomodulační a antiproliferativní léčba

- Systémové kortikosteroidy
- Methotrexát
- Azathioprin
- Mykofenolát mofetil
- Cyklosporin A
- Dapson
- Antimalarika
- Systémové retinoidy
- Interferony

Glukokortikosteroidy

- Hormony kůry nadledvin
- imunosupresivní efekt
- *morbidistatický* (tlumící příznaky a vývoj onemocnění bez jeho vyléčení)
- *antialergický*
- *protizánětlivý* účinek

Glukokortikosteroidy - použití

- krátkodobé podání vysokých dávek aplikovaných při život ohrožujících stavech
- pulzní kortikoidní léčba
- prolongovaná léčba glukokortikoidy
- celkové podání – p. o., i. m., i. v., intranazálně
- lokální aplikace – sliznice, kůže (kortikosteroidní dermatologika)

Glukokortikosteroidy

- *dávkování:*
- dle typu onemocnění a váhy pacienta
- *monitoring:*
- krevní obraz
- urea, kreatinin, jaterní testy, glykemie, ionty
- *systémové nejčastější vedlejší nežádoucí účinky:*
útlum osy hypothalamus-hypofýza-kůra nadledvin

Glukokortikosteroidy

- Poločas $T_{1/2}$ odeznívání biologického účinku je delší než plasmatický $T_{1/2}$:
- - krátkodobě působící – biol. $T_{1/2}$ 8-12 h (hydrokortison, kortison)
- - středně dlouho působící – biol. $T_{1/2}$ 18-36 h (prednison, prednisolon, triamcinolon, metylprednisolon)
- - dlouho působící GKK – biol. $T_{1/2}$ asi 36-54 h (dexametason, betametason)

Kortikosteroidy – nežádoucí účinky dlouhodobé

- vznik či perforace vředu GIT
- hypertenze
- blok sekrece ACTH
- poruchy minerálů
- osteoporóza
- Cushingův syndrom
- akneiformní vyrážky
- hypertrichózy
- strie
- steroidní diabetes
- deprese, psychózy
- trombózy
- aktivace latentních infekcí

Kortikosteroidy - indikace

- Bulosní onemocnění (pemfigus, pemfigoid, jizvící pemfigoid, lineární IgA dermatóza, EBA, herpes gestationis)
- těžké alerg. reakce (lékové alergie, angioneurotický Quinckeho edém)
- Vaskulitidy
- Onemocnění pojivové tkáně (SLE, dermatomyositida, polyarteritis nodosa)
- Lymfomy, sarkoidóza, infekce se závažnou zánětl. Reakcí (Jarisch-Herxheimerova reakce, generalizovaný atopický ekzém)
- XXX CAVE ne u psoriázy!!!

Dapson (sulfon)

- Antimikrobiální/antiprotozoární působení
- Protizánětlivé

- Indikace:
- dermatitis herpetiformis Dühring (+bezlepková dieta)
- chronické dermatózy s akumulací neutrofilů a /nebo eozinofilů
- lepra, pneumocystová pneumonie a prevence toxoplasmosy u AIDS

Dapson (sulfon)

- Nežádoucí účinky:
- methemoglobinemie... dyspnoe, anemie (deficit glukoso-6-fosfát-dehydrogenázy)
- - nutné kontroly hladiny metHb
- hemolýza
- agranulocytóza
- hepatopatie

Aminochinolony (antimalarika)

- Hydroxychlorochin (Plaquenil)
- Zasahuje do funkce lysosomů
- Narušuje prezentaci antigenu dendritickými buňkami
- Protizánětlivý efekt
- **Indikace:**
- SLE a diskoidní kožní LE
- Fotodermatózy (polymorfní světelná erupce, porphyria cutanea tarda)
- (sarkoidóza, dermatomyositida, lichen planus orální, chron.ulcerativní stomatitida)
- **CAVE!** Retinopatie, keratopatie – oční vyšetření!

Cytostatika

- látky zastavující růst nádorových buněk – inhibice mechanismů buněčné proliferace
- inhibice biosyntézy nukleových kyselin (skupina antimetabolity)
- poškození mikrotubulů, zábrana buněčného dělení
- poškození funkce a struktury nukleových kyselin

Metotrexát

- antimetabolit
 - blokování enzymu dihydrofolátreduktázy, znemožnění redukce kyseliny listové, a tím i syntézu RNA a DNA
- *účinek:*
 - imunosupresivní
 - antiproliferativní
- *indikace:*
 - závažná forma psoriasis vulgaris
 - neoplázie

Metotrexát

- *dávkování:*
 - 1× týdně 7,5 mg v týdenní dávce (rozděleno do 2–3 dávek), ev. dle postižení a váhy pacienta
 - nutné současné podávání kyseliny listové, z důvodu rizika chudokrevnosti a snížení výskytu gastrointestinální a hepatální toxicity
- *monitoring:*
 - kontrola hematologických funkcí (alespoň jednou měsíčně)
 - funkce jater a ledvin (jednou za 1–3 měsíce)

Metotrexát

- *nežádoucí účinky:*
 - hepatotoxicita
 - myelotoxicita
 - methotrexátová pneumonitida
 - nauzea
 - stomatitida
 - průjem
 - defluvium
 - nepřiměřená únava
 - třesavka a horečka
 - závrať
 - snížená odolnost k infekcím

Cyklofosfamid

- *indikace:*
 - neoplazie
 - psoriasis vulgaris závažné formy
 - autoimunitní choroby
 - vaskulitidy
- *dávkování:*
 - průměrná dávka se pohybuje v rozmezí 50–100 mg denně
 - brzy ráno a močový měchýř by se měl často vyprazdňovat
 - nutná dostatečná hydratace pacienta, udržení rovnováhy tekutin, aby se předešlo vývoji cystitidy

Cyklofosfamid

- *monitoring:*
 - kontrola hematologických funkcí (alespoň jednou měsíčně)
 - funkce jater a ledvin (jednou za 1–3 měsíce)
- *nežádoucí účinky:*
 - nauzea a zvracení
 - anorexie a méně častý břišní dyskomfort, bolesti břicha a průjem
 - hemoragické kolitidy, ulcerace sliznice dutiny ústní
 - bolest hlavy
 - ***poruchy gonadálních funkcí (azoospermie, amenorea)***

Azathioprin

- imidazolový derivát 6-merkaptopurinu (6-MP)
- efekt terapie patrný až po několika týdnech nebo měsících léčby
- imunosupresivní antimetabolit v monoterapii nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky (kortikosteroidy)

Azathioprin

- Indikace:
- těžká revmatoidní artritida
- **systemový lupus erythematoses**
- **dermatomyozitida a polymyozitida**
- autoimunitní chronická aktivní hepatitida
- **pemphigus vulgaris**
- **polyarteriitis nodosa**
- autoimunitní hemolytická anémie
- chronická refrakterní idiopatická trombocytopenická purpura
- relabující roztroušená skleróza
- transplantování
- střevní záněty

Azathioprin

- *dávkování:*
 - 1 až 3 mg/kg tělesné hmotnosti/den
- *monitoring:*
 - 1× týdně krevní obraz a diferenciál (8 týdnů),
dále 1× měsíčně (útlum kostní dřeně)
 - urea, krea, jaterní testy

Azathioprin

- *nežádoucí účinky:*
 - infekční a parazitární onemocnění
 - novotvary benigní a maligní (včetně cyst a polypů)
 - poruchy krve a lymfatického systému – útlum funkce kostní dřeně
 - poruchy imunitního systému
 - respirační, hrudní a mediastinální poruchy
 - velmi vzácně: reverzibilní pneumonitida
 - poruchy kůže a podkoží
 - alopecie
- *Cave:* nesmí být podána živá vakcína – atypické potencionálně škodlivé reakce

Cyklosporin A

- cyklický polypeptid
- tlumí přirozenou imunitní reakci těla
- tlumí nepřiměřenou reakci těla proti vlastním buňkám a tkáním

Cyklosporin A

- *indikace:*
 - prevence a léčba imunitních reakcí vůči transplantovaným orgánům a tkáním
 - autoimunitní onemocnění
 - nitrooční zánět (endogenní uveitidy)
 - nefrotický syndrom
 - revmatoidní artritida
 - **psoriasis vulgaris**
 - **dermatitis atopica**

Cyklosporin A

- *dávkování:*
 - celková dávka 2,5–5 mg/kg tělesné hmotnosti a den rozdělená do dvou dávek
- *monitoring:*
 - hladina cyklosporinu v krvi
 - krevní tlak – pravidelně během léčby
 - funkce jater, ledvin, hladina krevních lipidů

Cyklosporin A

- *nežádoucí účinky:*
 - projevy dočasného, přechodného postižení nervového systému – brnění rukou a nohou, bolesti hlavy až migrény, třes končetin
 - tvorba jemných chloupků nebo zvýraznění stávajícího ochlupení - hypertrichóza
 - poškození funkce ledvin a vysoký krevní tlak
 - růst prsů a prsních žláz

Retinoidy

- analoga vitamínu A
 - normalizace proliferace, diferenciacie a keratinizace epidermálních buněk
- *Cave:*
 - současné podávání tetracyklinových antibiotik vede ke zvýšení rizika vzniku nitrolební hypertenze
 - snižují účinek nízkých dávek progestinů používaných jako kontraceptiva

Acitretin

- syntetický aromatický analog retinové kyseliny
- *indikace:*
 - těžké formy psoriázy
 - palmoplantární keratoderma
 - vrozená ichtyóza
 - lichen ruber planus
 - folikulární keratóza
 - pityriasis rubra pilaris
 - palmoplantární pustulóza

Acitretin

- *dávkování:*
 - zahájení terapie 25 mg denně, dále dle stavu
 - maximální denní doporučená dávka je 75 mg
- *monitoring:*
 - jaterní testy, lipidy, glykemie

Acitretin

- *nežádoucí účinky:*
 - silná bolest hlavy
 - zánět sliznice dutiny ústní, bolest břicha, průjem, nevolnost, zvracení
 - křehkost kůže, pocit lepkavé kůže nebo vyrážka, zánět kůže, změny struktury vlasů, lomivé nehty, infekce kůže v okolí nehtů, zčervenání kůže
 - bolest kloubů, svalů, otok kotníků
 - neostré vidění
 - zvýšená citlivost kůže na sluneční záření (fotosenzitivní reakce)
 - **malformace plodu** (nutná ochrana před otěhotněním v průběhu terapie a 2 roky po ukončení)

Izotretinoin

- 13-cis-retinová kyselina
- schopnost vazby na vazebný protein pro kyselinu retinovou

Izotretinoin

- *účinek:*
 - přímý inhibiční vliv na mazovou žlázu a dozrávání sebocytů
 - specifické působení na proliferující sebaceózní epitel
 - snižuje keratinizaci ve folikulech
 - nepřímo působí na redukci bakteriální flory
 - schopnost inhibovat neutrofilů a monocytů
 - tučné jídlo, mléko – zvýšení biologické dostupnosti

Izotretinoin

- *indikace:*
 - cystické formy akné nereagující na adekvátní léčbu systémovými antibiotiky a lokálními léky
- *dávkování:*
 - 0,5–1 až 2 mg/kg/den
 - 1 nebo 2× denně s jídlem
 - dodržovat kumulativní dávku (120–150 mg/kg/terapii, výjimečně až 180 mg)
 - kumulativní dávka nad 180 mg/kg/terapii nemá již terapeutický efekt

Izotretinoin

- *monitoring:*
 - jaterní enzymy a tuky před nasazením léčby, po 1 měsíci léčby a dále á 3 měsíce, ev. dle výsledků

Izotretinoin

- *nežádoucí účinky:*
 - teratogenita (není přenášena ejakulátem ani spermiemi), embryotoxicita
 - suchost rtů (skoro u 100 % pacientů – indikátor správného vstřebávání léku) suchost kůže, sliznice, pálení očí
 - zvýšená citlivost k UV záření (ztenčení kůže nikoliv fotosenzitivitou)
 - bolesti svalů, kloubů
 - zvýšená únava
 - poruchy nočního vidění
 - zvýšení hladiny sérových lipidů, jaterních enzymů
 - deprese – nebyla prokázána přímá souvislost

Bexaroten

- Retinoid 3. generace – „rexinoid“ aktivátor RXR receptorů
- Ovlivňuje genovou expresi premaligních a maligních buněk
- Indikace: pokročilé T-buněčné lymfomy

Antihistaminika

- V dermatologii H1 antihistaminika
- 1. generace – nižší selektivita k H1 rec, pronikají přes HEB – sedativní efekt, kardiotoxicita, suchost sliznic
- - bisulepin (Dithiaden)
- - dimetinden (Fenistil)
- - promethazin (Prothazin)

Antihistaminika

- 2. generace – selektivní, nepronikají přes HEB – nesesedativní, bezpečné
- - cetirizin (Alerid, Analergin, Cetirizin, Zodac, Zyrtec)
- - desloratadin (Aerius, Dasselta, Desloratadin)
- - fexofenadin (Ewofex, Fexigra)
- - levocetirizin (Analergin, Cezera, Xyzal, Zenaro)
- - loratadin (Clarinase, Claritine, Flonidan)
- - rupatadin (Tamalis)
- - bilastin (Xados)

Antiandrogeny

- *účinky:* blokace účinků androgenů v cílové tkáni
- *indikace:*
 - léčba a kontrola benigní hyperplazie prostaty (BHP) u pacientů se zvětšenou prostatou
 - léčba androgenetické alopecie u mužů (mladých)

Finasterid

- kompetitivní inhibitor lidské 5-alfa-reduktázy typu II, vytvoření stabilního enzymového komplexu - snížení tvorby dihydrotestosteronu
- *dávkování:*
 - 1 mg denně
- *monitoring:*
 - fPSA

Finasterid

- *systemové nejčastější vedlejší nežádoucí účinky:*
 - sexuální dysfunkce
 - citlivost prsů na dotek nebo zvětšení prsů, vyrážka, výtok z prsů
 - bolest varlat, alergické reakce

Antibiotika

- **Peniciliny**
- Indikace:
- Syphilis a jiné treponematózy
- Záněty kůže a měkkých tkání způsobené *Streptococcus sp.* – impetigo, erysipel
- Lymeská borelióza
- Aktinomykózy
- Listeriόza
- Infekce způsobené bodnutím hmyzu

Antibiotika

- **Cefalosporiny:**
- Širokospektrá, 1.-4. generace (čím vyšší generace, tím se snižuje účinnost na G+ a zvyšuje na G-)
- Indikace:
- Nekomplikované záněty kůže a podkoží způsobené *Staph. aureus* a *Streptococcus sp.* – impetigo, erysipel
- Gonorea
- Lymeská nemoc
- Bakter. meningitidy

Antibiotika

- **Tetracykliny**
- Indikace:
 - - aktinomykózy
 - - morsus insecti
 - - antrax
 - - lymeská nemoc
 - - chlamydiové infekce
 - - MRSA
 - - syphilis
 - - tularemie
 - - acne vulgaris

Antibiotika

- **Klindamycin (linkosamidy)**
- Dobrá prostupnost do tkání a tělních tekutin
- Indikace:
 - Stafylokokové a streptokokové infekce
 - Anaeroby
 - Hidradenitis suppurativa

Antibiotika

- **Makrolidy**
- - při přecitlivělosti na beta-laktamy
- Indikace:
- Nekomplikované záněty kůže (folikulitida, erysipel, celulitida)
- Bartonelóza
- Morsus insecti
- Lymeská borelióza
- Chlamydiové infekce
- Infekce atypickými mykobakteriemi

Antibiotika

- **Flurochinolony**
- Indikace:
- 1. volba: antrax, komplikované záněty kůže (G-bakterie), infekce *Pseudomonas aeruginosa* (otitis externa, ecthyma gangraenosum)
- 2. volba: bartonelóza, chlamydiové infekce, erysipel, gonorea, granuloma inguinale

Antibiotika

- **Sulfonamidy: trimethoprim/sulfamethoxazol**
- Indikace:
- Komunitní MRSA infekce
- Nekomplikované záněty kůže a podkoží
- Granuloma inguinale, ulcus molle
- Infekce močových cest

Antivirotika

- **Aciklovir**
- p.o., i.v., lokálně
- Kontrola renálních funkcí (redukce dávky)
- Indikace:
 - Symptomatická primární nebo rekurentní mukokutánní HSV-1 či HSV-2 infekce
 - Potlačení recidivujících HSV-1/2 infekcí
 - Prevence perinatální a léčba novorozenecké HSV infekce
 - Léčba VZV u dospělých a imunokompromitovaných

Antivirotika

- **Valaciklovir**
- Indikace:
- Léčba primární nebo rekurentní genitální HSV infekce
- Prevence rekurentní genitální HSV infekce
- Léčba infekce vyvolané VZV

Antimykotika

- Rozsáhlé mykotické infekce kůže, kožních adnex, sliznic
- Profylakticky u imunosuprimovaných
- p.o., i.v.

- 1. polyeny
- 2. azoly
- 3. allylaminy

- Itrakonazol, flukonazol, terbinafin

Antimykotika

- **Itrakonazol:**
- Proti dermatofytům, kvasinkám, saprofytickým a dimorfním houbám
- Dávkování:
- Onychomykóza:
- 200 mg denně 12 týdnů
- nebo pulzní režim 2x200 mg týden, poté 3 týdny bez terapie a další pulz, opakovat 2x až 3x

Antimykotika

- **Flukonazol:**
- Dermatofyta a kvasinky kromě *Candida Krusei*
- První volba pro mukokutánní kandidózu
- 150 mg jednorázově, u chron. infekce 1xtýdně až 6 měsíců
- Závažnější infekce: 1. den 200-400 mg/d, dále 100-200 mg/d po dobu 2-3týdnů
- Onychomykóza: 150 mg 1xtýdně, až nehet odroste (až 12 měsíců)

Antimykotika

- **Terbinafin:**
- Lipofilní, keratofilní
- Po vstřebání se distribuuje v kůži a tukové tkáni
- Onychomykóza, tinea capitis, refrakterní tinea corporis, pedis
- CAVE hepatopatie, renální dysfunkce
- 250 mg/d 6 týdnů (tinea capitis) až 12 týdnů (onychomykosa)

Interferony

- Proteiny – cytokiny nespecifické imunity, působící v protivirové obraně, působí parakrinně, zvyšují buněčnou toxicitu proti virům a maligním nádorům
- **Interferon α** – adjuvantní terapie u maligního melanomu, terapie mycosis fungoides, granulomatózních zánětů
- **Interferon γ** – v ČR není registrován
- Nežádoucí reakce: flu-like symptomy, leukopenie

Cílená protizánětlivá a protinádorová léčiva (imunobiologika)

- Zasahují do patogenetického procesu v buňkách na molekulární úrovni
- Cílem jsou jak nádorové buňky, tak nenádorové
- Cílená léčiva se dají využít u takových patol. stavů, kde je známý:
- **Specifický biomarker** (cytokin, receptor pro cytokin, růstový faktor)
- **Aberantní ligand či signální dráha**

Cílená protizánětlivá a protinádorová léčiva (imunobiologika)

- **Klasifikace dle struktury:**
- Rekombinantní cytokiny a růstové faktory
- Monoklonální protilátky
- Fúzní proteiny
- Malé molekuly

- **Klasifikace dle účinků na biomarkery:**
- Inhibitory TNF- α , interleukinů, enzymů, receptorů, povrch. antigenů lymfocytů, imunomodulačních receptorů T-lymfocytů a transdukčních signálů

Cílená protizánětlivá a protinádorová léčiva (imunobiologika)

- Indikace:
- **Psoriáza**
- **Inhibitory TNF α** (etanercept, adalimumab, infliximab, certulizumab pegol)
- **Inhibitor IL-12/23** (ustekinumab)
- **Inhibitor IL -17A** (secukinumab, ixekizumab)
- **Inhibitor IL-17-AR** (brodalumab)
- **Inhibitor IL-23** (guselkumab)
- **Inhibitor IL-23p19** (tildrakizumab, risankizumab)
- **Inhibitor fosfodiesterázy PDE4** (apremilast)

Cílená protizánětlivá a protinádorová léčiva (imunobiologika)

- **Atopická dermatitida**
- Inhibitor IL-4R (dupilumab)

- **Lupus erythematoses**
- Inhibitor IL-6 (tocilizumab)

- **Hidradenitis suppurativa**
- Inhibitory TNF α (adalimumab)

- **Chronická spontánní urtikárie**
- Inhibitor receptoru IgE (omalizumab)

Cílená protizánětlivá a protinádorová léčiva (imunobiologika)

- **Pemfigus vulgaris, Wegenerova granulomatóza, mikroskopická polyangiitida**
- Inhibitor povrch. antigenů lymfocytů CD20 (rituximab)

- **Akutní SLE**
- Inhibitor povrch. antigenů lymfocytů – aktivační protein B-ly (belimumab)

Cílená protizánětlivá a protinádorová léčiva (imunobiologika)

- **CD30+ kožní lymfom**
- Inhibitor povrch. antigenů lymfocytů CD30 (brentuximab vedotin)

- **Melanom**
- Inhibitory imunomodulačních receptorů T-lymfocytů (CTLA-4 ipilimumab, PD-1 pembrolizumab, nivolumab)
- Inhibitory transdukčních signálů (inhibitory tyrosinkináz BRAF a MEK – vemurafenib, dabrafenib, trametinib, kobimetinib)

Cílená protizánětlivá a protinádorová léčiva (imunobiologika)

- **Dermatofibrosarcoma protuberans**
- Inhibitory transdukčních signálů (inhibitory tyrosinázy Bcr-Abl - imatinib)

- **Metastazující BCC, lokálně pokročilý BCC**
- Inhibitory transdukčních signálů (inhibitory signální dráhy hedgehog – vismodegib, sonidegib)

- **Metastazující karcinom z Merkelových buněk**
- Inhibitor imunomodulačních receptorů T-lymfocytů PD-L1 (avelumab)