

Léčba psoriázy adalimumabem v klinické praxi: dlouhodobé zkušenosti centra pro biologickou léčbu

Gkalpakiotis S.¹, Adenubiová E.¹, Arenberger P.¹, Gkalpakioti P.¹, Jirčíková J.², Arenbergerová M.¹, Doležal T.²

¹Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
přednosta prof. MUDr. Petr Arenberger, DrSc., MBA

²Value outcomes, s. r. o.

SOUHRN

Psoriáza je chronická zánětlivá dermatóza postihující kolem 2–4 % středoevropské populace. Možnosti léčby jsou lokální nebo celkové, často ve vzájemné kombinaci. Mezi klasické systémové terapie se řadí fototerapie (UVB, PUVA), metotrexát, cyklosporin a acitretin. Nejnovější skupinu celkových léčiv tvoří tzv. biologika: léky blokující tumor nekrotizující faktor alfa (TNF alfa) – adalimumab, etanercept, infliximab, léky blokující interleukin 12 a 23 (IL-12/23) – ustekinumab a nově i léky blokující interleukin 17 – secukinumab. Cílem této práce je popsat dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou adalimumabem, plně humánní monoklonální protilátkou proti TNF-alfa. Retrospektivně jsme analyzovali 90 pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou, kteří mezi lety 2008 a 2015 byli léčeni adalimumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Přestože průměrné PASI pacientů zařazených na léčbu bylo 22,5, výsledky ukazují rychlý nástup účinku adalimumabu, kdy po třech měsících terapie bylo PASI75 zaznamenáno u 85,6 % pacientů. Účinnost přetrvává i v dlouhodobém sledování, kdy si PASI75 po dvou letech udrželo 94,8 % a PASI90 75,9 % zařazených pacientů. Po 48 měsících sledování souboru 40 pacientů setrvává na léčbě stále kolem 80 % pacientů. Bezpečnostní profil adalimumabu v našem souboru byl velmi dobrý, žádný pacient nepřerušil léčbu pro výskyt nežádoucích účinků.

Klíčová slova: psoriáza – adalimumab – dlouhodobá účinnost

SUMMARY

Psoriasis Treatment with Adalimumab in Clinical Practice: Long-Term Experience of a Center for Biological Therapy of Psoriasis

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting about 2–4% of Central-European population. Treatment options include topical or systemic agents, often in combination. Conventional systemic therapies are represented by phototherapy (UVB, PUVA), methotrexate, cyclosporine and acitretin. The newest drugs are so-called biologics: drugs blocking tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) – adalimumab, etanercept, infliximab, drugs blocking interleukin-12 and 23 (IL-12/23) – ustekinumab and newly also drugs blocking interleukin 17 – secukinumab. The aim of this paper is to present the long-term efficacy and safety of treatment of patients with moderate to severe psoriasis with adalimumab, a fully human monoclonal antibody against TNF-alpha. Retrospectively we analyzed 90 patients with moderate to severe psoriasis treated with adalimumab in the Center for biological therapy in Dermatovenerology clinic of the Faculty Hospital of Kralovske Vinohrady during the years 2008 and 2015. Although the average PASI of patients assigned to treatment was 22.5, the results shows a rapid onset of action of adalimumab, where PASI75 was observed in 85.6% of patients after 3 months of treatment. The efficacy sustained even in a long-term follow up, after two years PASI75 has been retained in 94.8% and PASI90 in 75.9% patients. After 48 months follow up a cohort of about 80% of patients is still on therapy. The safety profile of adalimumab in our group was very good, no patients have discontinued the treatment due to adverse events.

Key words: psoriasis – adalimumab – long-term efficacy

Čes-slov Derm, 90, 2015, No. 6, p. 238–242

ÚVOD

Psoriáza je chronická zánětlivá dermatóza postihující kolem 2–4 % středoevropské populace. I když přesná

etiologie není dosud známa, předpokládá se genetický podklad onemocnění, kdy u predisponovaných jedinců dojde ke spuštění patogenetických pochodů, ve kterých mají zásadní roli T-lymfocyty [11]. Choroba neohrožuje život pacienta přímo, avšak má nesporný vliv na fyzické,

sociální a psychické aspekty života [5]. Podle současného hodnocení jsou pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou řazeni na 2. místo v žebříčku negativního dopadu chorob na kvalitu života – těsně za depresí – a jejich postižení je srovnatelné s jinými závažnými onemocněními (revmatoidní artritida, malignity, choroby srdce) [15]. V současné době již víme, že lupénka není pouze kožní chorobou, ale zánět u psoriázy má systémový charakter – je spojena s řadou komorbidit, jakými jsou psoriatická artritida (přibližně 25 %), Crohnova choroba, ulcerózní kolitida, ankylozující spondylitida a zejména nemoci tzv. metabolického syndromu, jako je např. diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze nebo dyslipidémie, což může zkrátit délku života psoriatika o 3,5–10 let ve srovnání se zdravou populací. [2, 3]

Vzhledem ke chronickému průběhu onemocnění je hlavním cílem získat nad chorobou dlouhodobou kontrolu, v ideálním případě dosáhnout úplného zhojení – vymizení psoriatických ložisek. Možnosti léčby jsou lokální nebo celkové, často ve vzájemné kombinaci. Mezi klasické systémové terapie se řadí fototerapie (UVB, PUVA), metotrexát, cyklosporin a acitretin. Pokud má pacient i nějakou z výše uvedených komorbidit, je snahou vybrat léčbu, která by mohla být účinná jak na psoriázu, tak i na konkrétní komorbiditu [1].

Nejnovější skupinu celkových léčiv tvoří tzv. biologika. Tyto látky cíleně interferují na molekulární úrovni s patogenetickými pochody vzniku psoriázy. Biologická terapie je určena pro středně závažné až závažné ložiskové formy psoriázy s postižením více než 10 % povrchu těla nebo hodnotou PASI vyšší než 10, u kterých nebyla jiná celková terapie dostatečně účinná, případně je tato terapie kontraindikována nebo ji pacient netoleruje [9].

Biologickou léčbu psoriázy dostupnou v České republice bylo možno rozdělit – podle mechanismu působení – ještě do nedávna do dvou skupin, nyní už do třech:

1. léky blokující tumor nekrotizující faktor alfa (TNF alfa) – adalimumab, etanercept, infliximab;
2. léky blokující interleukin 12 a 23 (IL-12/23) – ustekinumab;
3. nově i léky blokující interleukin 17 – secukinumab [10, 17].

Účinnost a bezpečnost nových biologických léčiv je testována v krátkodobých randomizovaných klinických studiích u striktně vymezené populace v rámci vstupních a vylučovacích kritérií. V klinické praxi mnohdy dochází k posunu, respektive zúžení indikací, což je zapříčiněno zejména odlišnou potřebou a nastavením úhradových kritérií [7, 16]. Spektrum pacientů v reálné denní praxi se ale oproti studiím liší též z hlediska komorbidit, interkurentních a dalších chorob a i z hlediska compliance.

Cílem této práce je popsat dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie u našich pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou léčených adalimumabem. Adalimumab je plně humánní monoklonální protilátkou proti TNF-alfa. Váže se jak na membránovou, tak solubilní formu TNF-alfa, a blokuje tak jeho interakci s receptory p55 a p75.

V této práci jsme retrospektivně sledovali skupinu našich pacientů z hlediska účinnosti, bezpečnosti a setrvaní na léčbě. Pacienti splnili indikační úhradová kritéria a zahájili terapii adalimumabem (léčivý přípravek HUMIRA®) v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV).

METODIKA

Do sledování byli zařazeni všichni pacienti se středně těžkou a těžkou psoriázou, kteří mezi lety 2008 a 2015 byli léčeni adalimumabem. Podle indikačních omezení stanovených Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) platných ve sledovaném období, se jedná o dospělé pacienty se středně těžkou až těžkou psoriázou, postihující více než 10 % tělesného povrchu (BSA) nebo PASI více než 10 a je zároveň splněno alespoň jedno z následujících kritérií:

- a) nelze použít nebo je riskantní jiná celková léčba (acitretin, metotrexát, cyklosporin) – z důvodů vzniklých nežádoucích účinků či toxicity, intolerance či kontraindikace;
- b) nereaguje na standardní léčbu těžké psoriázy (acitretin, metotrexát, cyklosporin, PUVA, 311 nm UVB), tj. po 3 měsících terapie není dostatečný efekt (zlepšení PASI nebo BSA o > 50 % oproti výchozímu stavu), nebo by se musela zvyšovat dávka nad bezpečné limity;
- c) onemocnění nebylo v posledních 3 letech nikdy zhojeno nebo relapsy nastávají do jednoho měsíce po skončení předcházející intenzivní léčby.

Léčba se ukončí, pokud po 3 měsících od zahájení terapie nedojde ke zlepšení příznaků onemocnění v parametru PASI nebo BSA alespoň o 50 %.

Do sledování tak mohli být zařazeni jak pacienti, kteří přicházeli na terapii po předchozí nebiologické léčbě (medikamentózní systémová léčba, fototerapie), tzv. biologicky naivní pacienti, nebo pacienti, u kterých selhala předchozí biologická léčba ve smyslu ztráty účinnosti nebo výskytu nevladatelných nežádoucích účinků.

U každého pacienta byly před nasazením adalimumabu zaznamenány demografické údaje (věk, pohlaví, výška, hmotnost, BMI) a základní parametry onemocnění (doba od stanovení diagnózy, typ předchozí léčby, BSA – Body Surface Area a PASI skóre – Psoriasis Area and Severity Index). PASI je základním semikvantitativním nástrojem, kterým je v klinické praxi hodnocena závažnost onemocnění a odpověď na terapii. Hodnocení PASI může být vyjádřeno jako jednoduché skóre, které nabývá hodnoty od 0 (zcela bez známek nemoci) až do maximální hodnoty 72 [8].

Hodnoty PASI byly zaznamenávány kromě první návštěvy (před zahájením léčby adalimumabem), také po 3, 6, 12, 18 a 24 měsících. Účinnost je vyhodnocována ve srovnání s výchozí hodnotou jako změna PASI skóre a může být vyjádřena v procentuálním formátu pokle-

su hodnoty jako PASI50, PASI75 nebo PASI90. PASI50 a obdobně i PASI75 a PASI90 značí procentuální pokles, v tomto případě 50% pokles hodnoty PASI ve srovnání s výchozí hodnotou. Terapeutická doporučení (guidelines) a úhradová kritéria uznávají jako minimální léčebný efekt systémové léčby PASI50 a jako optimální efekt PASI75 [13].

Při všech kontrolních vyšetřeních byla také zjišťována bezpečnost a snášenlivost terapie adalimumabem a informace, zda pacient v terapii dále pokračuje. Důvody nepokračování v terapii byly dále rozlišovány jako neúčinnost, nespolupráce pacienta nebo přerušení léčby s možností její opětovné iniciace.

Pacienti byli léčeni adalimumabem (léčivý přípravek HUMIRA®) podle standardního schématu v SPC. Léčba je zahajována dávkou 80 mg aplikovanou subkutánně, následuje dávka 40 mg za 1 týden a posléze se pokračuje v dávkování 40 mg každý druhý týden.

V rámci studie byla provedena popisná statistická analýza dat pacientů. Kategoriální proměnné byly popsány pomocí absolutních a relativních četností, spojitá data byla popsána prostřednictvím průměru a směrodatné odchylky. Perzistence na léčbě byla analyzována pomocí neparametrické Kaplanovy-Meierovy křivky přežití. Statistické vyhodnocení bylo provedeno v softwaru STATA 13.1.

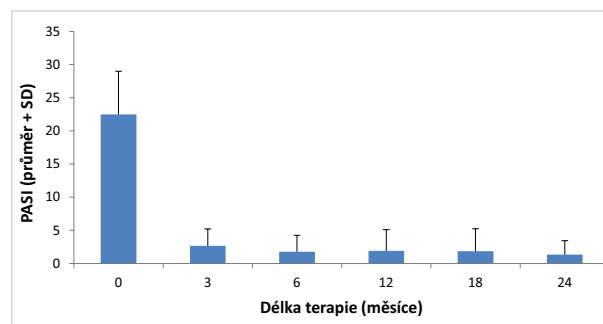
VÝSLEDKY

V průběhu retrospektivního sledování byla terapie adalimumabem ve FNKV zahájena u 90 pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou v průměrné době trvání 27,1 roku, kteří splnili úhradová kritéria pro biologickou léčbu. Ve sledované kohortě bylo 36 žen (40,0 %) a 54 mužů (60,0 %). Průměrný věk pacientů byl 48,4 let a průměrná hodnota BMI 28,0, 77,8 % pacientů mělo v době nasazení terapie nadváhu nebo obezitu.

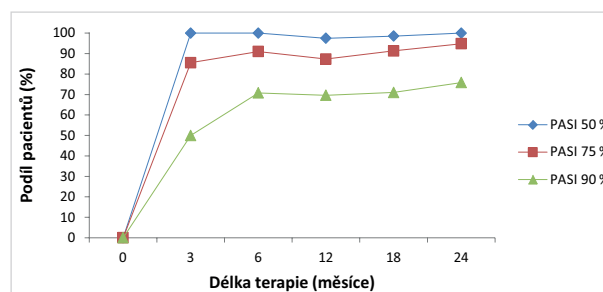
Kohorta pacientů se vyznačovala na začátku terapie vysokou mírou aktivity onemocnění s průměrnou hodnotou PASI 22,5. Psoriatickou artritidu mělo diagnostikováno 34,4 % a projevy metabolického syndromu trpělo 20 % pacientů. Předchozí biologickou léčbu dostávalo 19 pacientů (21,1 %). Předchozí systémovou léčbu byla nejčastěji fototerapie (95,6 %), dále pak acitretin (65,6 %), metotrexát (36,7 %) a cyklosporin (30,0 %).

Průměrná doba sledování od zahájení terapie adalimumabem po ukončení této terapie nebo ukončení studie byla 3,4 roku.

Průměrná hodnota PASI významně poklesla již při první kontrole po 3 měsících na 2,7 z výchozí průměrné hodnoty 22,5. Při dalších kontrolách tato hodnota ještě dále mírně poklesla (1,8 po 6 měsících, 1,9 po 12 měsících, 1,9 po 18 měsících až na 1,4 po 24 měsících léčby). Vývoj průměrné hodnoty PASI je zobrazen na grafu 1. Po třech měsících léčby dosáhlo minimálního zlepšení ve smyslu PASI50 100 % pacientů. Minimálně 75% zlepšení v PASI skóre (tzv. PASI75) bylo zaznamenáno u 85,6 %



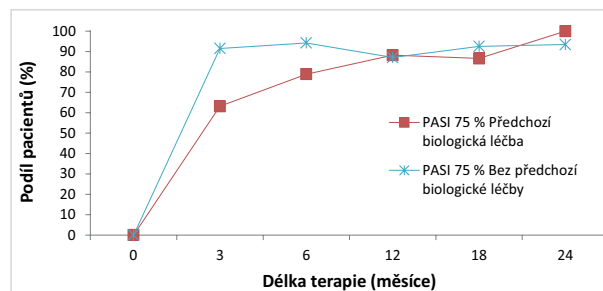
Graf 1. Vývoj průměrné hodnoty PASI v čase (0 = před zahájením terapie adalimumabem, dále hodnoty v měsících)



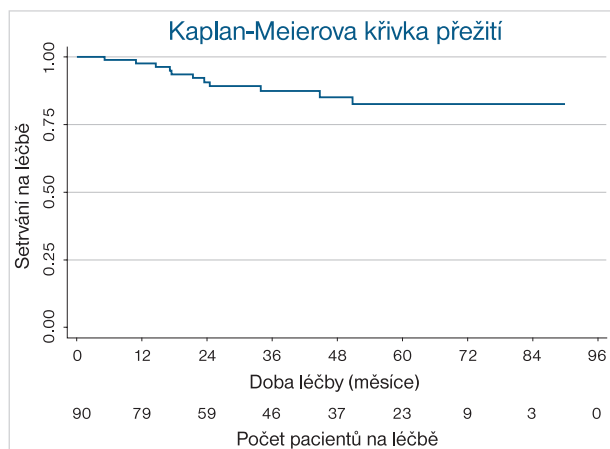
Graf 2. Vývoj zlepšení hodnoty PASI v kategoriích PASI50, PASI75 a PASI90

pacientů a hodnotu PASI90 vykazovalo 50 % pacientů. Minimálně 75% zlepšení PASI, které je dnes uznáváno jako optimální efekt léčby, bylo dosaženo u většiny pacientů velmi rychle (již po třech měsících léčby). Po 6 měsících terapie adalimumabem dosáhlo PASI75 91,0 % pacientů a PASI90 70,8 % pacientů. Vývoj změny hodnoty PASI je zobrazen na grafu 2. Po 24 měsících sledování má z 58 pacientů s dostupnými daty stále 94,8 % pacientů optimální odpověď na léčbu vyjádřenou PASI 175 (alespoň 75% zlepšení). Dobrý efekt léčby tedy přetrvává dlouhodobě i po dvou letech sledování. PASI90 po dvou letech léčby přetrvává u 75,9 % sledovaných pacientů s dostupnými dvouletými daty.

Ve skupině pacientů s předchozí biologickou léčbou byl nástup plného účinku pozvolnější ve srovnání se skupinou pacientů biologicky naivních. Je to patrné z grafu 3, který ukazuje, že po třech měsících mělo PASI75 91,5 % pacientů biologicky naivních a 63,2 % biologicky



Graf 3. Vývoj zlepšení PASI75 podle předchozí biologické léčby



Graf 4. Perzistence na léčbě adalimumabem

předlčených. Obdobné zlepšení PASI75 mělo po 6 měsících léčby 94,3 % biologicky naivních a 78,9 % biologicky předlčených pacientů. Po 12 měsících byl podíl pacientů s PASI75 již v obou skupinách naprosto srovnatelný (87,1, respektive 88,2 %).

V průběhu 24měsíčního sledování ukončilo léčbu adalimumabem 11 pacientů (12,2 %). Hlavními důvody byla neúčinnost terapie (4,4 %), nespolupráce pacienta (4,4 %) a přerušení léčby (3,3 %). V případě přerušení léčby se jednalo o ukončení léčby na více než 6 měsíců z důvodu ztráty sledování, těhotenství a žádosti pacienta pro obavu z infekcí. Přerušení léčby na méně než 6 měsíců nebylo považováno za ukončení léčby. V našem sledování se adalimumab jeví jako velmi bezpečná léčba. Kromě běžných nežádoucích účinků biologické terapie, jako jsou infekce horních dýchacích cest, jsme v průběhu celého sledování zaznamenali jen 4 závažnější události, a to 2 pneumonie, 1 infarkt myokardu a 1 případ alopecie areata. Pacient, který prodělal infarkt, byl obézní, diabetik, hypertenik, trpěl hyperlipidemií, proto jsme tuto příhodu nehodnotili jako související s adalimumabem. U pneumonie a případu alopecie areata se souvislost s adalimumabem nedala vyloučit.

V grafu 4 je zobrazeno setrvávání na terapii pomocí Kaplanovy-Meierovy křivky přežití, která ukazuje vysokou míru setrvávání na léčbě a jen malý počet pacientů, kteří terapii ukončili.

DISKUSE

Tato retrospektivní studie popisuje dlouhodobé zkušenosti s léčbou adalimumabem v klinické praxi. Studijní populace (n = 90) se skládala z pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, kteří splnili kritéria k zahájení biologické terapie adalimumabem. Jednalo se o pacienty s různými komorbiditami, které by do klasických intervenčních preregistračních studií nejspíše nebylo možné zařadit. Do analýzy bylo zařazeno všech 90 pacientů, kteří byli léčeni adalimumabem ve zvoleném časovém období. Naprostá většina těchto pacientů je úspěšně léčena

adalimumabem i nadále. Účinnost a bezpečnost v delším časovém horizontu bude předmětem dalšího sledování. Základní limitací této práce je absence kontrolního ramene, což je obecně slabinou studií z reálné klinické praxe, na druhou stranu je možné sledovanou populaci velmi dobře klasifikovat pomocí závažnosti a aktivity psoriázy a předchozí terapie.

Naše výsledky ukazují, že terapie adalimumabem je velmi účinná nejen při krátkém podávání, kdy po třech měsících terapie bylo PASI75 zaznamenáno u 85,6 % pacientů, ale i při dlouhodobém podávání kdy se PASI75 po dvou letech udrželo na 94,8 % a PASI90 na 75,9 %. Hodnotu PASI50 po třech měsících léčby dosáhlo 100 % sledované populace, což znamená, že ve sledované kohortě nebyl žádný primární non-responder.

Populace, u které byla ve FNKV zahájena léčba adalimumabem, se vyznačuje vysokou aktivitou psoriázy (průměrná hodnota PASI 22,5), což je důkazem skutečnosti, že na biologickou léčbu jsou indikováni jen ti nejtěžší pacienti, u kterých již není možné dosáhnout efektu jiným typem terapie. Například v podobně koncipované studii z reálné klinické praxe autorů Fotiadou et al. byla průměrná výchozí hodnota PASI 16,7 a v populaci studie REVEAL 18,8 [6]. Nejvíce pacientů bylo předlčeno acitretinem, zhruba dvojnásobný počet než metotrexátem nebo cyklosporinem, a tento nález je v kontrastu k jiným zahraničním studiím z reálné klinické praxe, kde bývá pořadí četnosti systémové konvenční léčby opačné [4].

Zjištění této studie jsou v souladu i s jinými publikacemi z reálné klinické praxe [4, 12, 14]. Efekt léčby PASI90 si v našem souboru udrželo při dlouhodobém podávání větší procento pacientů oproti otevřené studii REVEAL (75,9 % vs. 56 % za 24 měsíců). Nutno ale dodat, že soubor pacientů ve výše uvedené studii byl větší než náš, na druhou stranu naši pacienti trpěli těžší formou psoriázy (průměrná hodnota PASI = 22, 5 vs. REVEAL, kde PASI = 18) [6].

Zaměřili jsme se i na srovnání účinnosti adalimumabu u biologicky naivních pacientů a u pacientů, kteří v minulosti byli léčeni aspoň jedním biologickým preparátem. Zjistili jsme, že nástup účinku ve druhé skupině byl pomalejší proti biologicky naivním pacientům, ale po 12 měsících léčby dosáhl v obou skupinách prakticky stejný podíl pacientů odpovědi PASI75. Proto podle našich zkušeností nelze říci, že neúčinnost jedné biologické terapie může předpovídat neúčinnost jiné.

Léčbu adalimumabem ukončilo v průběhu 2letého sledování 11 pacientů (12,2 %). Žádné ukončení nebylo zapříčiněno výskytem nežádoucích účinků nebo jinými problémy s bezpečností terapie adalimumabem. Jak bylo popsáno výše, zaznamenali jsme 4 závažnější nežádoucí události (infarkt myokardu, pneumonii, alopecie areata), žádný z nich ale nevyžadoval trvalé ukončení terapie. V literatuře je popsána souvislost anti TNF-alfa terapie a vzniku areátní alopecie [18]. Náš pacient s tímto onemocněním se ale kromě psoriázy léčí také se štítnou žlázou, což je další rizikový faktor pro vznik tohoto typu alopecie a navíc v poslední době u něho dochází k zarůstání

alopetického ložiska i při terapii adalimumabem. Proto souvislost s terapií adalimumabem sice nelze vyloučit, ale k jejímu potvrzení je třeba další sledování ve velkých registrech.

Křivka setrvání na terapii ukazuje dlouhodobě vysoké procento pacientů, kteří na léčbě zůstávají, protože když po 48 měsících sledování se souborem téměř 40 pacientů zůstává v léčbě stále kolem 80 % pacientů.

Závěrem lze konstatovat, že výsledky sledování pacientů dlouhodobě léčených adalimumabem v jednom z českých center biologické terapie ukazují, že adalimumab je velmi účinný v léčbě středně těžké a těžké psoriázy nejen v krátkodobém horizontu, ale i při dlouhodobém podávání. Zároveň bezpečnostní profil této terapie je více než uspokojivý.

LITERATURA

1. CETKOVSKÁ, P., KOJANOVÁ, M. Česká doporučení k biologické léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. *Čes-slov. Derm.*, 87, 2012, 1, p. 1–30.
2. CHRISTOPHERS, E. Comorbidities in psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2006, 20, p. 52–55.
3. COHEN, A. D., DREIHER, J., BIRKENFELD, S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2009, 23, p. 561–565.
4. FOTIADOU, C., LAZARIDOU, E., SOTIRIOU, E. et al. Adalimumab for psoriasis in Greece: clinical experience in a tertiary referral centre. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2012, 26, p. 298–303.
5. GKALPAKIOTIS, S., ARENBERGER, P., ADENUBIOVÁ, E. Psychosociální aspekty života pacientů s psoriázou v České republice. *Čes-slov. Derm.*, 2013, 4, p. 189–196.
6. GORDON, K., PAPP, K., POULIN, Y. et al. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2012, 66, 2, p. 241–51.
7. HARTZ, A., MARSH, J. L. Methodologic issues in observational studies. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 2003, 413, p. 33–42.
8. LANGLEY, R. G., ELLIS, C. N. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2004, 51, p. 563–569.
9. MENTER, A., GRIFFITHS, C. E. Current and future management of psoriasis. *Lancet*, 2007, 370, p. 272–284.
10. MROWIETZ, U., LEONARDI, CL., GIROLOMONI, G. et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2015, 73, 1, p. 27–36.
11. NESTLE, F. O., KAPLAN, D. H., BARKER J. Psoriasis. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361, p. 496–450.
12. PAPP, K., MENTER, A., POULIN Y. et al. Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2013, 27, 5, p. 634–642.
13. PATHIRANA, D., ORMEROD, A. D., SAIAG, P. et al. European S3-Guidelines for the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.*, 2009, 23, (Suppl. 2), p. 1–70.
14. RYAN, C., KIRBY, B., COLLINS, P. et al. Adalimumab treatment for severe recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2009, 34, 7, p. 784–788.
15. SCHMITT, J. M., FORD, D. E. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology*, 2007, 215, p. 17–27.
16. SCHMITT-EGENOLF, M. Psoriasis therapy in real life: the need for registries. *Dermatology*, 2006, 213, p. 327–330.
17. VAN DE KERKHOF, P. C. Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23. *J. Eur. Acad. Dermatol.*, 2010, 24, p. 5–9.
18. ZSCHOCHE, C., BIDIER, M., HADASCHIK, E. Alopecia areata during treatment with adalimumab: therapy with an alternative TNF-alpha inhibitor is possible. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, 2013, 11, 5, p. 450–453.

Do redakce došlo dne 9. 11. 2015.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, Ph.D.
Dermatovenerologická klinika 3. LF UK a FNKV
Šrobarová 80
100 34 Praha 10
e-mail: spyros@centrum.cz