

Univerzita Karlova
3. lékařská fakulta

Autoreferát dizertační práce

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost biologické léčby psoriázy

MUDr. Elizabeth Adenubiová
2019

**Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky**

Obor: Preventivní medicína

Předseda oborové rady: Doc. MUDr. Alexander Čelko, CSc.

Školící pracoviště: Dermatovenerologická klinika 3.LF a
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

Autor: MUDr. Elizabeth Adenubiová

Školitel: doc. MUDr. Spyridon Gkalpakiotis, PhD.,
MBA

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba se koná dne:

S dizertací je možno se seznámit na děkanátu 3. lékařské fakulty
Univerzity Karlovy

Obsah	Strana
1. Souhrn	3
2. Úvod	6
3. Hypotézy a cíle práce	8
4. Materiál a metodika	9
5. Výsledky	11
6. Diskuze	13
7. Závěr	16
8. Použitá literatura	17

SOUHRN

Psoriáza je celosvětově se vyskytující chronická zánětlivá dermatóza postihující 2 – 4 % středoevropské populace. Možnosti terapie jsou místní nebo celkové, často ve vzájemné kombinaci. Mezi klasickou systémovou léčbu patří fototerapie (UVB, PUVA), methotrexát, cyklosporin a acitretin. Moderní skupinu systémových terapeutik 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 dále léky blokující interleukin 17 – secukinumab, ixekizumab, brodalumab a nově také léky blokující IL-23 – guselkumab, risankizumab. Cílem této práce bylo popsat dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou adalimumabem, který je plně humánní monoklonální protilátkou proti TNF-alfa. Retrospektivně jsme analyzovali všechny pacienty se středně těžkou a těžkou psoriázou, kteří mezi lety 2008 a 2016 byli léčeni adalimumabem v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Ačkoliv průměrné PASI pacientů zařazených do léčby bylo 22,5, výsledky ukazují rychlý nástup účinku adalimumabu, kdy po 3 měsících sledování bylo PASI75 zaznamenáno u 85,6 % pacientů. Účinnost přetrvává i v dlouhodobém sledování, kdy PASI75 po dvou letech udrželo 94,8 % a PASI90 75,9 % pacientů zařazených na léčbu. Po 48 měsících sledování souboru téměř 40 pacientů je na léčbě stále kolem 80 % pacientů. Bezpečnostní profil adalimumabu se jevil v našem souboru jako velmi dobrý. Ve sledované skupině žádný pacient nepřerušil léčbu pro výskyt nežádoucích účinků.

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease affecting about 2-4% Central-European population. Treatment options include topical or systemic, often in combination. Among conventional systemic therapies we include 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 drugs blocking interleukin 17 - secukinumab, ixekizumab, brodalumab and recently as well IL-23 blockers – guselkumab, risankizumab.. The aim of this paper is to describe 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 all patients with moderate to severe psoriasis who between 2008 and 2016 were treated with adalimumab in the center of biological therapy in Dermatovenereology clinic of Faculty hospital of Kralovske Vinohrady. Although the average PASI patients assigned to treatment was 22.5, the results shows a rapid onset of adalimumab, where after 3 months of treatment PASI75 was observed in 85.6% of patients. The efficacy persisted long-term when PASI75 after two years was retained in 94.8% and PASI90 in 75.9% patients still in treatment. After 48 months of follow up a set of nearly 40 patients are still on therapy which is around 80% of patients. The safety profile of adalimumab in our group was very good, no patients were discontinued from treatment due to adverse events.

1. ÚVOD

Psoriáza je chronické zánětlivé onemocnění kůže, jež se řadí do skupiny imunitně podmíněných chorob. Již dávno se na lupénku nepohlíží jenom jako na onemocnění kůže, naopak díky stále hlubším znalostem v oblasti imunologie, genetiky a patofyziologie se na ní pohlíží jako na závažné systémové onemocnění. Přesto zůstává nadále nevléčitelným. Onemocnění postihuje kolem 2 – 4 % středoevropské populace, což v podmínkách ČR představuje asi 200 000 pacientů. Ačkoliv se nejedná o život ohrožující onemocnění, pro většinu znamená léta trvající omezení kvality života, často i stigmatizaci a někdy i diskriminaci v běžných aspektech života. Psoriáza je spojena s řadou komorbidit, kam patří psoriatická artritida (přibližně 25 %) (Ogdie and Weiss, 2015), Crohnova choroba, Bechtěrevova choroba, ulcerózní kolitida (Boehncke and Boehncke, 2014) a nemoci tzv. metabolického syndromu, jako je diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenze nebo dyslipidémie. Komorbidity většinou doprovází těžké formy psoriázy a mohou snížit délku života o 3,5 až 10 let ve srovnání se zdravou populací. (Gelfand et al., 2007) (Augustin et al., 2010)

V posledních deseti letech došlo k obrovskému pokroku, který přinesl světlo do autoimunitní etiologie choroby, v níž zásadní roli hrají T lymfocyty. Klinická manifestace nemoci je pak výsledkem složité souhry imunitních pochodů u geneticky predisponovaných jedinců.

Snahou dermatologie je uspokojit potřeby pacienta, udržet projevy na minimální úrovni a úzce sledovat a případně zabránit rozvoji komorbidit. Proto je potřeba individuální přístup a snaha využít všechny terapeutické možnosti, které mohou být místní nebo celkové, často ve vzájemné kombinaci. Do systémové terapie spadá léčba UV zářením, methotrexatem, cyklosporinem a acitretinem a nově i apremilastem, které jsou také nazývány klasická nebo konvenční systémová terapie (kromě apremilastu, což je tzv. malá molekula). (Cetkovská et al., 2017; Koliou et al., 2016) Fumaráty, které se používají v Německu, v ČR nejsou schválené pro léčbu lupénky. (Cetkovská et al., 2012; Nast et al., 2012)

Vzhledem k chronickému průběhu onemocnění je hlavním cílem dlouhodobá kontrola choroby, v ideálním případě dosažení úplného vymizení psoriatických ložisek. Pokud pacient má i nějakou z výše uvedených komorbidit je snahou vybrat léčbu, která by mohla být účinná jak na psoriázu, tak i na konkrétní komorbiditu. (Cetkovská et al., 2012)

Druhou a novější možností jsou biologika, jinými slovy moderní systémová léčba. Tyto látky cíleně interferují na molekulární úrovni s patogenetickými pochody vzniku psoriázy.

Biologická terapie je určena pouze 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. (Menter and Griffiths, 2007)

Dostupnou biologickou léčbu psoriázy bylo možno rozdělit podle mechanismu působení ještě do nedávna do dvou skupin, nyní už do třech: léky blokující nádorový nekrotizující faktor alfa (TNF alfa) – adalimumab, etanercept, infliximab, léky blokující interleukin 12 a 23 (IL-12/23) – ustekinumab, dále léky blokující interleukin 17 – secukinumab, ixekizumab, brodalumab. (Mrowietz et al., 2015; Van De Kerkhof, 2010) a nově také léky blokující IL-23 – guselkumab, risankizumab.

Účinnost a bezpečnost nových biologických léčiv je testována v krátkodobých randomizovaných klinických studiích u striktně vymezené populace v rámci zařazovacích a vylučovacích kritérií. (Hartz and Marsh, 2003) V klinické praxi však mnohdy dochází k posunu ve výběru typu pacientů, což je zapříčiněno zejména odlišnou potřebou a nastavením úhradových kritérií. (Schmitt-Egenolf, 2006)

Cílem této práce je popsat dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie pacientů v reálné klinické praxi se středně těžkou a těžkou psoriázou adalimumabem, který je plně humánní monoklonální protilátkou proti TNF-alfa. Adalimumab se váže jak na membránovou, tak solubilní formu TNF-alfa a blokuje tak jeho interakci s receptory p55 a p75 (SÚKL, 2019)

Kohorta pacientů, kteří splnili indikační úhradová kritéria a byli nasazeni na terapii adalimumabem (léčivý přípravek HUMIRA®) v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV), byla retrospektivně sledována v parametrech účinnosti, bezpečnosti a perzistence na léčbě.

2. HYPOTÉZY A CÍLE PRÁCE

Cílem této práce je popsat dlouhodobou účinnost a bezpečnost terapie pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou adalimumabem, který je plně humanizovanou monoklonální protilátkou proti TNF-alfa. Adalimumab se váže jak na membránovou, tak solubilní formu TNF-alfa a blokuje tak jeho interakci s receptory p55 a p75. Cílem bylo rovněž prokázat prevenci recidivy psoriázy u nemocných léčených tímto preparátem pomocí dlouhodobého podávání adalimumabu.

Kohorta pacientů, kteří splnili indikační úhradová kritéria a byli nasazeni na terapii adalimumabem (léčivý přípravek HUMIRA®) v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV), byla retrospektivně sledována v parametrech účinnosti, bezpečnosti a perzistence na léčbě mezi lety 2008 až 2016.

Hypotézy

1. Biologická terapie je účinná, většina pacientů dosahuje zlepšení PASI skóre o 50%, ale není jasné jaké procento pacientů dosáhne PASI 75, 90 a 100 v realné klinické praxi.
2. Psoriáza je chronické kožní onemocnění a vyžaduje dlouhodobou léčbu. Jediná prevence recidivy onemocnění je bezpečná kontinuální terapie.

3. MATERIÁL A METODIKA

V této retrospektivní studii byli analyzováni pacienti se středně těžkou až těžkou psoriázou, kteří obdrželi léčbu adalimumabem mezi lety 2008 až 2016 v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky Fakultní nemocnice Královské Vinohrady (FNKV). Podle indikačních omezení daných Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) a platných ve sledovaném období, se jedná o dospělé nemocné 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:

- 1) nelze použít nebo je riskantní jiná celková léčba (acitretin, metotrexát, cyklosporin) – z důvodů vzniklých nežádoucích účinků či toxicity, intolerance či kontraindikace;
- 2) 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;
- 3) onemocnění nebylo v posledních 3 letech nikdy zhojeno nebo relapsy nastávají do jednoho měsíce po skončení předcházející intenzivní léčby.

Tito pacienti splnili indikační úhradová kritéria a byli nasazeni na terapii, jak bylo popsáno výše. Všichni pacienti dali informovaný souhlas před touto analýzou.

Z výše uvedeného vyplývá, že do analýzy mohli být zahrnuti jak pacienti léčení předtím nebiologickou systémovou terapií (konvenční systémová terapie, fototerapie) a adalimumab byl jejich první biologikum („bionaivní“ pacienti), tak pacienti, kteří měli nedostatečnou odpověď na předchozí biologickou léčbu ve smyslu ztráty účinnosti nebo výskytu vážných nežádoucích účinků a byli tak převedeni na terapii adalimumabem („biologicky nenaivní“ pacienti). Léčba těchto pacientů probíhala s léčivým přípravkem HUMIRA®) podle standardního schématu v SPC, 80mg (s.c.) při zahájení, 40mg v týdnu 1 a následně 40mg každý druhý týden.

Z demografických údajů o pacientech byla extrahována data týkající se anamnézy psoriázy (délka trvání a závažnost nemoci, rodinná anamnéza, přítomnost psoriatické artritidy, předchozí systémová a/nebo biologická léčba, účinnost a možná toxicita předchozí léčby), dále údaje o věku, pohlaví, body mass index a obecné zdravotní anamnéze.

Skóre PASI bylo hodnoceno v měsíčních intervalech od prvního dne zahájení: 0, 3, 6, 12, 18, 24, 30 a 36. Efekt byl hodnocen jako procentuální změna PASI skóre proti baseline PASI (PASI50, PASI75, PASI90 and PASI100). Terapeutické guideliney definují minimální léčebný efekt systémové léčby jako PASI50 a jako optimální efekt PASI975(Pathirana et al., 2009) V České republice by měla být léčba ukončena, pokud pacient nedosáhne PASI50 po 3 až 4 měsících od zahájení léčby podle typu biologika, nebo pokud účinnost se sníží pod PASI50 v průběhu léčby. (Cetkovska et al., 2012) Z toho důvodu pacienti, kteří dosáhli PASI50 byli v naší kohortě považováni za respondéry. 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. (Langley and Ellis, 2004)

Při každé návštěvě byla posuzována bezpečnost a tolerance adalimumabu v průběhu léčby. Důvody ukončení terapie byly klasifikovány jako neúčinnost léčby, non-compliance, nežádoucí události nebo pozastavení léčby s možností reiniciace. Tato studie byla založena na deskriptivní statistické analýze patientských dat. 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.

4. VÝSLEDKY

Demografická data a předchozí léčba pacientů

V průběhu retrospektivního sledování mezi lety 2008 a 2016 byla léčba adalimumabem ve FNKV zahájena u 90 pacientů se středně těžkou a těžkou psoriázou v průměrné době trvání nemoci 27,1 roku a průměrným věkem 48,4 let. Analyzována byla celá kohorta, nicméně jsme se zaměřili na populaci, která byla léčena kontinuálně po dobu 3 let. Ve sledované kohortě bylo 36 žen (40,0 %) a 54 mužů (60,0 %). Průměrné BMI bylo 28.0 a 77,8% pacientů mělo v době zahájení léčby nadváhu nebo obezitu. Naše kohorta se v době iniciace léčby vyznačovala vysokou aktivitou onemocnění se střední hodnotou PASI 22,5. Psoriatická artritida byla diagnostikována u 34,4 % pacientů a 20% trpělo metabolickým syndromem. Celkem bylo 19 pacientů léčených předtím biologickou terapií (21,1%). Předchozí systémová léčba zahrnovala převážně fototerapii (95,6%), poté acitretin (65,6%) a methotrexát (36,7%) a poslední nejméně častý byl cyklosporin (30,0%). V tabulce 4 jsou tato data pro názornost.

Odpověď na léčbu

V této kohortě bylo léčeno 90 pacientů po kontinuální dobu v průměru 4,4 let. Průměrná hodnota PASI se značně snížila již na první návštěvě po 3 měsících na 2,7 oproti baseline hodnotě 22,5. Na následných návštěvách tato hodnota mírně klesala (1,8 po 6 měsících, 1,8 po 12 měsících, 1,7 po 18 měsících, 1,3 po 24 měsících, 1,2 po 30 měsících, 1,0 po 36 měsících léčby). Výsledky efektu léčby jsou znázorněny v grafu 1.

Po 3 měsících léčby bylo pozorováno zlepšení ve smyslu minimálního PASI50 u 100% pacientů, což značí, že jsme v naší kohortě neměli žádného primárního non-respondéra. PASI75 (tj. zlepšení o 75% proti baseline) bylo zaznamenáno u 85,6% léčených a hodnota PASI90 byla pozorována u 50% pacientů. Po 6 měsících léčby adalimumabem dosáhlo 90,0% nemocných PASI75 a 70,0% jich dosáhlo PASI90. Kompletní zhojení psoriázy což je PASI100, bylo pozorováno u 36,7% léčených. Vývoj změn parametru PASI je znázorněn na grafu 2.

Celkem bylo v kohortě 58 subjektů s dostupnými daty po 36 měsících sledování, z nichž 96,6% si udrželo PASI75. 91,4% mělo PASI90 a 51,7% subjektů dosáhlo PASI100.

Ve skupině léčených předchozí jinou biologickou terapií byl nástup účinku adalimumabu pomalejší, než ve skupině biologicky naivních. To je evidentní z grafu 3, který ukazuje, že po 3 měsících dosáhlo PASI75 91,5% biologicky naivních pacientů oproti 63,2% biologicky

nenaivních. Po 6 měsících již 93,0% biologicky naivních a 78,9% u biologicky nenaivních dosáhlo PASI75. Nicméně po 12 měsících byla tato hodnota propočně srovnatelná u parametru PASI75 (88,4 resp. 89,5%). Stejný trend byl pozorován u parametru PASI100, kdy 39,4% léčených bez předchozí biologické terapie bylo kompletně bez ložisek po 6 měsících léčby, zatímco jen 26,3% s předchozí biologickou léčbou bylo podobně bez ložisek psoriázy. Obdobně po 12 měsících terapie byla proporce pacientů s PASI100 v obou skupinách srovnatelná (bionaivní 44,9 vs. nenaivní 42,1%).

V naší studii během 36 měsíční observace ukončilo léčbu 15 pacientů (16,7%). Hlavním důvodem pro odnětí léčby byla ztráta účinnosti (6,7%), non-compliance pacienta (6,7%) a přerušná léčba (3,3%). Důvody pro přerušeni léčby na více než 6 měsíců byly následující: ztráta follow up, těhotenství a pacientovo vlastní rozhodnutí. Pozastavení léčby na méně než 6 měsíců nebylo hodnoceno jako přerušeni. Obecně vzato, v našem pozorování se adalimumab jevil jako velmi bezpečný a nepozorovali jsme žádný případ ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům léčby.

Kromě běžných vedlejších nežádoucích účinků biologik, jako jsou časté infekce horních cest dýchacích, jsme zaznamenali v naší kohortě 3 závažné události vyžadující hospitalizaci: 2 pneumonie a 1 infarkt myokardu. Jeden pacient rozvinul areátní alopecii. Pacient, který prodělal srdeční zástavu byl obézní diabetik s hypertenzí a hyperlipidemií, proto nebyl incident přisuzován adalimumabu. Co se týká pneumonií a areátní alopecie, tak asociace s adalimumabem nemohla být vyloučena.

5. DISKUZE

Tato retrospektivní studie popisuje dlouhodobou zkušenost s adalimumabem v reálné klinické praxi. Studijní populace (n=90) sestávala z pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou, kteří splnili kritéria k zahájení biologické terapie adalimumabem. Tito pacienti trpěli často různými komorbiditami ať už vážnými nebo minoritními a jinak by nespĺňovali pravděpodobně kritéria v klasických intervečních klinických studiích. Převážná část našich pacientů je stále léčena adalimumabem.

Zajímavým faktem, který tato studie přinesla je srovnání účinnosti adalimumabu u biologicky naivních léčených a těch, kteří už byli v minulosti léčeni jiným biologikem. Pozorovali jsme nástup účinku u druhé zmíněné skupiny pomaleji ve srovnání s biologicky naivními pacienty, ale po 12 měsících léčby dosáhly obě skupiny srovnatelného výsledku v parametru PASI75. Z toho podle našich výsledků plyne, že nelze tvrdit, že nedostatečná účinnost jednoho biologika predikuje neefekt jiného biologika.

Komorbidity mají velký dopad na pacienty s psoriázou. Metabolický syndrom byl pozorován u 20% z kohorty pacientů, 77,8% mělo nadváhu nebo bylo obezních. Tento nále z je konzistentní s jinými závěry studií, které se zaměřily na obezitu a kardiovaskulární rizikové faktory. (Eder et al., 2018, 2018; Egeberg, 2016; Sterry et al., 2007) V literatuře bylo popsáno, že anti-TNF-alfa terapeutika mohou zvýšit tělesnou váhu pacientů, ale tento trend jsme v naší kohortě nezaznamenali. (Jacobi et al., 2016) Z dostupných výsledků bylo patrné, že ti, kteří dosáhli PASI100 (kompletně bez ložisek psoriázy), zůstali spíše stabilní (graf 2). To je patrné, protože skupina přetrvávající na léčbě po 36 měsících sestává převážně z pacientů dosaživší PASI100 (30 z 58 pacientů).

Jedna z limitací naší studie je absence kontrolního ramene, což je častý nedostatek studií z klinické praxe. Na druhé straně sledovaná kohorta poskytla zajímavá data o závažnosti a aktivitě onemocnění a o předchozí léčbě. Je třeba mít na paměti, že definice selhání léčby nebo kontraindikace v klasických intervenčních klinických studiích nemusí vždy přesně korespondovat s tou samou definicí v klinické praxi.

Naše studie prokázala, že adalimumab je efektivní léčba středně těžké a těžké psoriázy v krátkodobém i dlouhodobém měřítku. Výsledky ukazují rychlý nástup účinku, kdy po 3 měsících PASI75 dosáhlo 85,6% pacientů. To je konzistentní s výsledky jiných klinických studií (REVEAL, CHAMPION) (Gordon et al., 2012; Papp et al., 2016a). Odpověď PASI75

pacientů léčených adalimumabem, kteří byli předtím léčeni jinou systémovou terapií či fototerapií, nebo tato léčba nebyla účinná, byla podobná, jako v celé kohortě.

V naší kohortě většina pacientů, kteří již na začátku rychle zareagovali na léčbu adalimumabem výborně (tzn. dosáhli PASI100), vykazovala trend udržet si tuto odpověď dlouhodobě. To je rovněž popsáno ve studii REVEAL, která podporuje teorii, že pacienti prokazující výbornou odpověď na adalimumab mají lepší šanci zůstat stabilně na léčbě. (Papp et al., 2013)

Studijní populace léčená v centru Dermatovenerologické kliniky 3.LF UK a FNKV adalimumabem byla charakteristická vysokou aktivitou nemoci (průměrné PASI 22,5).

V podobné studii z klinické praxe od autora Fotiadou (Fotiadou et al., 2012) bylo průměrné baseline PASI 16,7 a ve studii REVEAL byla iniciální hodnota 18,8. (Papp et al., 2013). To může být vysvětleno vysokou cenou biologické terapie, kdy je tato léčba indikována pro nejtěžší případy, zatímco u klinických intervenčních studií je léčba hrazena sponzorem.

V naší kohortě byla většina pacientů v předchozí terapii léčena acitretinem, což bylo dvakrát více než metotrexátem nebo cyklosporinem. Tento náález je v kontrastu s jinými studii, kde byl trend obrácený. (Ryan et al., 2009) To ukazuje na to, že každá zamě může mít jiný přístup v konvenční systémové terapii psoriázy.

Efekt léčby při parametru PASI90 byl v naší skupině zaznamenán ve vyšším procentu než je tomu u open-label studie REVEAL (78,% vs. 56% po 24 měsících). (Papp et al., 2013) Je samozřejmé zmínit, že kohorta v této studii byla mnohem větší než naše studovaná, ale na druhé straně trpěli naši pacienti závažnější aktivitou psoriázy (průměrné PASI 22,5 vs. REVEAL PASI 18).

Během našeho několikaletého monitoringu ukončilo celkem 15 pacientů studii (16,7%). Jak bylo výše popsáno, žádný pacient ze sledované skupiny nemusel ukončit léčbu permanentně pro závažný nežádoucí účinek léčby adalimumabem. Jeden pacient rozvinul areátní alopecii (AA). Případy AA během anti-TNF terapie jsou v literatuře popsány. (Zschoche et al., 2013)

Náš pacient byl kromě psoriázy léčen i pro thyreopatii, která je často asociována s AA.

Zajímavostí je, že vlasy pacientovi v místě ložisek opět narostly během terapie adalimumabem a z toho důvodu byla asociace s ním diskutabilní. Jsou nutné rozsáhlejší studie, které by tuto asociaci potvrdily nebo vyvrátily.

Malý počet pacientů na terapii bylo léčeno kombinací biologika s klasickou systémovou léčbou. Tato kombinace s tabletovou léčbou nebo fototerapií sloužila buď jako „přemostění“

doby od iniciace léčby adalimumabem a nebo jako profylaxe další exacerbace při přechodném zhoršení pacienta. Takto kombinovaná léčba byla ukončena vždy za méně než tři měsíce. Počet takovýchto subjektů byl v naší kohortě 8 (metotrexát 4, acitretin 1, UVB fototerapie 3 pacienti) z 90. Podobné výsledky jsou i v publikaci „Biologics combined with conventional systemic agents or phototherapy for the treatment of psoriasis: real-life data from psoriasis registries“ (Busard et al., 2018), kde naše klinika rovněž poskytla data. Tato publikace, jíž jsem spoluautorem, vyšla v evropském časopise dermatovenerologie JEADV.

6. ZÁVĚR

Tato retrospektivní studie ukazuje reálnou zkušenost s podáním adaliumabu v každodenní klinické praxi v centru biologické léčby Dermatovenerologické kliniky 3.LF UK a FNKV. Výsledky prokázaly, že adalimumab je efektivní léčba středně závažné až závažné psoriázy nejenom v krátkodobém, ale i v dlouhodobém podání u jak biologicky naivních, tak u biologicky nenaivních pacientů. Jednou z cílových hypotéz bylo prokázání dostatečného klinického efektu (PASI75) u většiny nemocných, přičemž v naší kohortě se tak stalo u 85,6% léčěných. V prevenci recidivy onemocnění psoriázou se ukázal dále adalimumab jako účinná možnost, vzhledem k tomu, že jediné řešení, aby nedošlo k recidivě psoriázy, je kontinuální účinná a bezpečná terapie. To v minulosti nebylo možné kvůli toxicitě molekul.

7. LITERATURA

- Aggarwal, S., Ghilardi, N., Xie, M.-H., de Sauvage, F.J., and Gurney, A.L. (2003). Interleukin-23 Promotes a Distinct CD4 T Cell Activation State Characterized by the Production of Interleukin-17. *J. Biol. Chem.* 278, 1910–1914.
- Arenberger, P. (2016). Setkání Center biologické léčby psoriázy. *Čes-slov Derm* 91, 154–204.
- Arese, V., Albin, P., Ibba, F., Panzone, M., and Cervetti, O. (2018). Juvenile psoriasis: an epidemiological study of 69 cases. *G. Ital. Dermatol. Venereol.*
- Armstrong, A.W., Brezinski, E.A., Follansbee, M.R., and Armstrong, E.J. (2014). Effects of biologic agents and other disease-modifying antirheumatic drugs on cardiovascular outcomes in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Curr. Pharm. Des.* 20, 500–512.
- Asarch, A., Barak, O., Loo, D.S., and Gottlieb, A.B. (2008). Th17 cells: A new therapeutic target in inflammatory dermatoses. *J. Dermatol. Treat.* 19, 318–326.
- Augustin, M., Reich, K., Glaeske, G., Schaefer, I., and Radtke, M. (2010). Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm. Venereol.* 90, 147–151.
- Augustin, M., Abeyasinghe, S., Mallya, U., Qureshi, A., Roskell, N., McBride, D., Papavassillis, C., and Gelfand, J. (2016). Secukinumab treatment of plaque psoriasis shows early improvement in DLQI response - results of a phase II regimen-finding trial. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 30, 645–649.
- Boehncke, W., and Boehncke, S. (2014). More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease. *Swiss Med. Wkly.*
- Bolognia, J.L., Schaffer, J., Duncan, K., and Ko, C. (2014). *Dermatology Essentials*. (China: Elsevier), pp. 56–67.

Boniface, K., Blom, B., Liu, Y.-J., and de Waal Malefyt, R. (2008). From interleukin-23 to T-helper 17 cells: human T-helper cell differentiation revisited. *Immunol. Rev.* 226, 132–146.

Bulbul Baskan, E., Yazici, S., Tunali, S., and Saricaoglu, H. (2016). Clinical experience with systemic cyclosporine A treatment in severe childhood psoriasis. *J. Dermatol. Treat.* 27, 328–331.

Busard, C.I., Cohen, A.D., Wolf, P., Gkalpakiotis, S., Cazzaniga, S., Stern, R.S., Hutten, B.A., Feldhamer, I., Quehenberger, F., Lichem, R., et al. (2018). Biologics Combined with Conventional Systemic Agents or Phototherapy for the Treatment of Psoriasis: Real-Life Data from Psonet Registries. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* 32, 245–253.

Carrascosa, J.M., Galán, M., de Lucas, R., Pérez-Ferriols, A., Ribera, M., and Yanguas, I. (2016). Expert Recommendations on Treating Psoriasis in Special Circumstances (Part II). *Actas Dermosifiliogr.* 107, 712–729.

Cetkovska, P., Kojanova, M., and Arenberger, P. (2012). Česká doporučení k léčbě závažné chronické ložiskové psoriázy. *Čes-Slov Derm* 87, 1–22.

Cetkovská, P., Kojanova, M., and Arenberger, P. (2017). Přehled současných doporučených postupů pro systémovou “nebiologickou” léčbu psoriázy. Doporučení výboru ČSD ČLS JEP pro praxi. *Čes-Slov Derm* 3–16.

Chalmers, R., Hollis, S., Leonardi-Bee, J., Griffiths, C.E., and Marsland Bsc MRCP, A. (2006). Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*

Chiricozzi, A., and Krueger, J.G. (2013). IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin. Investig. Drugs* 22, 993–1005.

Choi, Y.M., Debbaneh, M., Weinberg, J.M., Yamauchi, P.S., Van Voorhees, A.S., Armstrong, A.W., Siegel, M., and Wu, J.J. (2016). From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Perioperative management of systemic

immunomodulatory agents in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 75, 798-805.e7.

Collaborative Association Study of Psoriasis (CASP), Genetic Analysis of Psoriasis Consortium, Psoriasis Association Genetics Extension, Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Tsoi, L.C., Spain, S.L., Knight, J., Ellinghaus, E., Stuart, P.E., Capon, F., et al. (2012). Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nat. Genet.* 44, 1341–1348.

Daudén, E., Bewley, A., Lambert, J., Girolomoni, G., Cambazard, F., and Reich, K. (2014). Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* 28 *Suppl* 2, 22–32.

Ditrichová, D. (2005). Ichtamol a dehty v současné dermatologické terapii. *Klin Farmakol Farm.* 19, 47–48.

Dyring-Andersen, B., Skov, L., and Zachariae, C. (2015). Ixekizumab for treatment of psoriasis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 11, 435–442.

Eder, L., Joshi, A.A., Dey, A.K., Cook, R., Siegel, E.L., Gladman, D.D., and Mehta, N.N. (2018). Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ* 70, 408–416.

Egeberg, A. (2016). Psoriasis and comorbidities. *Epidemiological studies. Dan. Med. J.* 63.

Ettler, K. (2014). Fototerapie psoriázy. 8, 144–147.

Feldman, S.R., Koo, J.Y.M., Menter, A., and Bagel, J. (2005). Decision points for the initiation of systemic treatment for psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 53, 101–107.

Flytström, I., Bergbrant, I.-M., Bråred, J., and Brandberg, L.L. (2003). Microorganisms in intertriginous psoriasis: no evidence of *Candida*. *Acta Derm. Venereol.* 83, 121–123.

Fotiadou, C., Lazaridou, E., Sotiriou, E., and Ioannides, D. (2012). Adalimumab for psoriasis in Greece: clinical experience in a tertiary referral centre: Clinical experience with adalimumab. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* *26*, 1298–1303.

Fritsch, P. (2009). *Dermatologie und Venerologie für das Studium.* (Heidelberg: Springer), pp. 219–225.

Gaffen, S.L. (2009). Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat. Rev. Immunol.* *9*, 556–567.

Garbers, L.E.F. de M., Slongo, H., Fabricio, L.H.Z., Schmitt, J.V., and Bonalumi Filho, A. (2016). Incidence, clinical manifestations and clipping of nail psoriasis in the dermatology center of the Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. *An. Bras. Dermatol.* *91*, 300–305.

Garzitto, A., Ricceri, F., Tripo, L., Pescitelli, L., and Prignano, F. (2013). Possible reconsideration of the Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) score. *J. Am. Acad. Dermatol.* *69*, 1053–1054.

Gelfand, J.M., Shin, D.B., Neimann, A.L., Wang, X., Margolis, D.J., and Troxel, A.B. (2006). The Risk of Lymphoma in Patients with Psoriasis. *J. Invest. Dermatol.* *126*, 2194–2201.

Gelfand, J.M., Troxel, A.B., Lewis, J.D., Kurd, S.K., Shin, D.B., Wang, X., Margolis, D.J., and Strom, B.L. (2007). The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch. Dermatol.* *143*, 1493–1499.

Gisondi, P., Del Giglio, M., and Girolomoni, G. (2016a). Considerations for Systemic Treatment of Psoriasis in Obese Patients. *Am. J. Clin. Dermatol.* *17*, 609–615.

Gisondi, P., Barba, E., and Girolomoni, G. (2016b). Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score in patients with psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* *30*, 282–287.

Gkalpakiotis, S., Arenberger, P., and Adenubiova, E. (2013). Psychosociální aspekty života pacientů s psoriázou v České republice. *Československá dermatologie* 88, 189–196.

Gordon, K., Papp, K., Poulin, Y., Gu, Y., Rozzo, S., and Sasso, E.H. (2012). 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.* 66, 241–251.

Gulliver, W.P., Randell, S., Gulliver, S., Connors, S., Bachelez, H., MacDonald, D., Gladney, N., Morrissey, A., and Fleming, P. (2016a). Do Biologics Protect Patients With Psoriasis From Myocardial Infarction? A Retrospective Cohort. *J. Cutan. Med. Surg.* 20, 536–541.

Gulliver, W.P., Young, H.M., Bachelez, H., Randell, S., Gulliver, S., and Al-Mutairi, N. (2016b). Psoriasis Patients Treated With Biologics and Methotrexate Have a Reduced Rate of Myocardial Infarction: A Collaborative Analysis Using International Cohorts. *J. Cutan. Med. Surg.* 20, 550–554.

Hartz, A., and Marsh, J.L. (2003). Methodologic Issues in Observational Studies: *Clin. Orthop.* 413, 33–42.

Huerta, C., Rivero, E., and Rodríguez, L.A.G. (2007). Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population. *Arch. Dermatol.* 143.

Jacobi, A., Rustenbach, S.J., and Augustin, M. (2016). Comorbidity as a predictor for drug survival of biologic therapy in patients with psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 55, 296–302.

Jariwala, S.P. (2007). The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch. Dermatol. Res.* 299, 359–366.

Kamstrup, M.R., Skov, L., Zachariae, C., Thyssen, J.P., and Egeberg, A. (2018). Psoriasis and risk of malignant lymphoma: a population-based cohort study. *Br. J. Dermatol.* 178, 1435–1436.

Kemeny, L., Amaya, M., Cetkovska, P., Rajatanavin, N., Lee, W.-R., Szumski, A., Marshall, L., Mahgoub, E.Y., and Aldinç, E. (2015). Effect of etanercept therapy on psoriasis symptoms in patients from Latin America, Central Europe, and Asia: a subset analysis of the PRISTINE trial. *BMC Dermatol.* 15.

Kim, N., Thrash, B., and Menter, A. (2010). Comorbidities in psoriasis patients. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 29, 10–15.

Klaassen, K.M.G., van de Kerkhof, P.C.M., Bastiaens, M.T., Plusjé, L.G.J.M., Baran, R.L., and Pasch, M.C. (2014). Scoring nail psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70, 1061–1066.

Kolios, A.G.A., Yawalkar, N., Anliker, M., Boehncke, W.-H., Borradori, L., Conrad, C., Gilliet, M., Häusermann, P., Itin, P., Laffitte, E., et al. (2016). Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology* 232, 385–406.

Langley, R.G., and Ellis, C.N. (2004). Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J. Am. Acad. Dermatol.* 51, 563–569.

Lassus, A., and Geiger, J.M. (1988). Acitretin and etretinate in the treatment of palmoplantar pustulosis: a double-blind comparative trial. *Br. J. Dermatol.* 119, 755–759.

Lin, A.M., Rubin, C.J., Khandpur, R., Wang, J.Y., Riblett, M., Yalavarthi, S., Villanueva, E.C., Shah, P., Kaplan, M.J., and Bruce, A.T. (2011). Mast Cells and Neutrophils Release IL-17 through Extracellular Trap Formation in Psoriasis. *J. Immunol.* 187, 490–500.

Lowes, M.A., Suárez-Fariñas, M., and Krueger, J.G. (2014). Immunology of Psoriasis. *Annu. Rev. Immunol.* 32, 227–255.

Menter, A., and Griffiths, C.E. (2007). Current and future management of psoriasis. *The Lancet* 370, 272–284.

Menter, A., Korman, N.J., Elmets, C.A., Feldman, S.R., Gelfand, J.M., Gordon, K.B., Gottlieb, A.B., Koo, J.Y.M., Lebwohl, M., Lim, H.W., et al. (2009). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 61, 451–485.

Menter, A., Korman, N.J., Elmets, C.A., Feldman, S.R., Gelfand, J.M., Gordon, K.B., Gottlieb, A., Koo, J.Y.M., Lebwohl, M., Lim, H.W., et al. (2010). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 62, 114–135.

Mrowietz, U., and Reich, K. (2009). Psoriasis – New Insights Into Pathogenesis and Treatment. *Dtsch. Aerzteblatt Online*.

Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C.E.M., Nast, A., Franke, J., Antoniou, C., Arenberger, P., Balieva, F., et al. (2011). Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch. Dermatol. Res.* 303, 1–10.

Mrowietz, U., de Jong, E.M.G.J., Kragballe, K., Langley, R., Nast, A., Puig, L., Reich, K., Schmitt, J., and Warren, R.B. (2014). A consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 28, 438–453.

Mrowietz, U., Leonardi, C.L., Girolomoni, G., Toth, D., Morita, A., Balki, S.A., Szepietowski, J.C., Regnault, P., Thurston, H., and Papavassilis, C. (2015). 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.* 73, 27-36.e1.

Mudigonda, P., Mudigonda, T., Feneran, A.N., Alamdari, H.S., Sandoval, L., and Feldman, S.R. (2012). Interleukin-23 and interleukin-17: importance in pathogenesis and therapy of psoriasis. *Dermatol. Online J.* 18, 1.

Naldi, L., and Griffiths, C.E.M. (2005). Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br. J. Dermatol.* 152, 597–615.

Nast, A., Boehncke, W.-H., Mrowietz, U., Ockenfels, H.-M., Philipp, S., Reich, K., Rosenbach, T., Sammain, A., Schlaeger, M., Sebastian, M., et al. (2012). S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update: Preface. *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* *10*, S1-s95.

National Clinical Guideline Centre (UK) (2012). *Psoriasis: Assessment and Management of Psoriasis* (London: Royal College of Physicians (UK)).

Nestle, F.O., Kaplan, D.H., and Barker, J. (2009). Psoriasis. *N. Engl. J. Med.* *361*, 496–509.

Ogdie, A., and Weiss, P. (2015). The Epidemiology of Psoriatic Arthritis. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* *41*, 545–568.

Ortonne, J., Chimenti, S., Luger, T., Puig, L., Reid, F., and Trüeb, R.M. (2009). Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV* *23*, 1435–1444.

Papp, K., Menter, A., Poulin, Y., Gu, Y., and Sasso, E.H. (2013). Long-term outcomes of interruption and retreatment vs. continuous therapy with adalimumab for psoriasis: subanalysis of REVEAL and the open-label extension study: Retreatment with adalimumab for psoriasis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* *27*, 634–642.

Papp, K.A., Armstrong, A.W., Reich, K., Karunaratne, M., and Valdecantos, W. (2016a). Adalimumab Efficacy in Patients with Psoriasis Who Received or Did Not Respond to Prior Systemic Therapy: A Pooled Post Hoc Analysis of Results from Three Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Am. J. Clin. Dermatol.* *17*, 79–86.

Papp, K.A., Reich, K., Paul, C., Blauvelt, A., Baran, W., Bolduc, C., Toth, D., Langley, R.G., Cather, J., Gottlieb, A.B., et al. (2016b). A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* *175*, 273–286.

Pathirana, D., Ormerod, A., Saiag, P., Smith, C., Spuls, P., Nast, A., Barker, J., Bos, J., Burmester, G.-R., Chimenti, S., et al. (2009). European S3-Guidelines on the systemic

treatment of psoriasis vulgaris. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 23, 1–70.

Paul, C., Cather, J., Gooderham, M., Poulin, Y., Mrowietz, U., Ferrandiz, C., Crowley, J., Hu, C., Stevens, R.M., Shah, K., et al. (2015). Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br. J. Dermatol.* 173, 1387–1399.

Prodanowich, S., Ma, F., Taylor, J., Pezon, C., Fasihi, T., and Kirsner, R. (2005). Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 52, 262–267.

Reich, K., Ortonne, J.-P., Gottlieb, A.B., Terpstra, I.J., Coteur, G., Tasset, C., and Mease, P. (2012). Successful treatment of moderate to severe plaque psoriasis with the PEGylated Fab' certolizumab pegol: results of a phase II randomized, placebo-controlled trial with a re-treatment extension: Efficacy and safety of certolizumab pegol in plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 167, 180–190.

Reich, K., Gooderham, M., Thaçi, D., Crowley, J.J., Ryan, C., Krueger, J.G., Tsai, T.-F., Flack, M., Gu, Y., Williams, D.A., et al. (2019). Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *The Lancet*.

Rich, P., Gooderham, M., Bachelez, H., Goncalves, J., Day, R.M., Chen, R., and Crowley, J. (2016). Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J. Am. Acad. Dermatol.* 74, 134–142.

Rigopoulos, D., Ioannides, D., Prastitis, N., and Katsambas, A. (2002). Nail psoriasis: a combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. *Acta Derm. Venereol.* 82, 140.

Ryan, C., Kirby, B., Collins, P., and Rogers, S. (2009). Adalimumab treatment for severe recalcitrant chronic plaque psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 34, 784–788.

Schlager, J.G., Rosumeck, S., Werner, R.N., Jacobs, A., Schmitt, J., Schlager, C., and Nast, A. (2017). Topical treatments for scalp psoriasis: summary of a Cochrane Systematic Review. *Br. J. Dermatol.* *176*, 604–614.

Schmieder, A., and Peitsch, W.K. (2016). [Psoriasis in special localizations]. *Hautarzt Z. Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.* *67*, 454–463.

Schmitt-Egenolf, M. (2006). Psoriasis Therapy in Real Life: The Need for Registries. *Dermatology* *213*, 327–330.

Schön, M.P., and Erpenbeck, L. (2018). The Interleukin-23/Interleukin-17 Axis Links Adaptive and Innate Immunity in Psoriasis. *Front. Immunol.* *9*.

Sterry, W., Strober, B.E., Menter, A., and International Psoriasis Council (2007). Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br. J. Dermatol.* *157*, 649–655.

Štolfa, J., Vencovský, J., and Pavelka, K. (2016). Doporučené léčebné postupy pro psoriatickou artritidu. *Česká revmatologie* *24*, 142–152.

Storan, E.R., O’Gorman, S.M., and Markham, T. (2016). Generalized pustular psoriasis treated with ustekinumab. *Clin. Exp. Dermatol.* *41*, 689–690.

Štork, J., Arenberger, P., Pizinger, K., Semrádová, V., and Vosmík, F. (2013). *Dermatovenerologie*. (Praha: Galén), pp. 185–193.

Széll, M., Bata-Csörgő, Z., Koreck, A., Pivarcsi, A., Polyánka, H., Szeg, C., Gaál, M., Dobozy, A., and Kemény, L. (2004). Proliferating Keratinocytes Are Putative Sources of the Psoriasis Susceptibility-Related EDA+(Extra Domain A of Fibronectin) Oncofetal Fibronectin. *J. Invest. Dermatol.* *123*, 537–546.

Torres, T., and Puig, L. (2018). Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am. J. Clin. Dermatol.* *19*, 23–32.

Van De Kerkhof, P. (2010). Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23: Novel biologic therapies in development targeting IL-12/IL-23. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 24, 5–9.

Weisenseel, P., Wilsmann-Theis, D., Kahl, C., Reich, K., and Mössner, R. (2016). Pustulöse Psoriasis. *Hautarzt* 67, 445–453.

Wiznia, L.E., Quatrano, N.A., Mu, E.W., and Rieder, E.A. (2017). A Clinical Review of Laser and Light Therapy for Nail Psoriasis and Onychomycosis: *Dermatol. Surg.* 43, 161–172.

Wozel, G. (2008). Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin. Dermatol.* 26, 448–459.

Yang, E.J., Sanchez, I.M., Beck, K., Sekhon, S., Wu, J.J., and Bhutani, T. (2018). Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 11, 333–344.

Yen, D., Cheung, J., Scheerens, H., Poulet, F., McClanahan, T., McKenzie, B., Kleinschek, M.A., Owyang, A., Mattson, J., Blumenschein, W., et al. (2006). IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J. Clin. Invest.* 116, 1310–1316.

Zschoche, C., Bidier, M., and Hadaschik, E. (2013). Alopecia areata during treatment with adalimumab: therapy with an alternative TNF-alpha inhibitor is possible: *Clinical Letters. JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 11, 450–453.

Zweegers, J., Otero, M., Reek, J., Lümig, P., Driessen, R., Kievit, W., Seyger, M., Kerkhof, P., and Jong, E. (2016). Effectiveness of Biologic and Conventional Systemic Therapies in Adults with Chronic Plaque Psoriasis in Daily Practice: A Systematic Review. *Acta Derm. Venereol.* 96, 453–458.

SEZNAM PUBLIKACÍ DOKTORANDA

1. publikace in extenso, které jsou podkladem dizertace

a) s impakt faktorem:

1) Psoriasis Treatment with Adalimumab in Clinical Practice: Long-Term Experience of a Center for Biological Therapy of Psoriasis, Adenubiova E, Arenberger P, Gkalpakioti P, Arenbergerova M, Jircikova J, Dolezal T, Gkalpakiotis S, J Dermatolog Treat. 2018 Jan 8:1-15. doi: 10.1080/09546634.2018.1425358. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29307245

2) Busard CI, Cohen AD, Wolf P, Gkalpakiotis S, Cazzaniga S, Stern RS, Hutten BA, Feldhamer I, Quehenberger F, Lichem R, Kojanova M, Adenubiova E, Addis A, Naldi L, Spuls PI. Biologics combined with conventional systemic agents or phototherapy for the treatment of psoriasis: real-life data from PSONET registries. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Sep 12. doi: 10.1111/jdv.14583. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28898541.

b) bez impakt faktorů

3) Gkalpakiotis S.1, Adenubiová E.1, Arenberger P.1, Gkalpakioti P.1, Jirčíková J.2, Arenbergerová M.1, Doležal T. Léčba psoriázy adalimumabem v klinické praxi: dlouhodobé zkušenosti centra pro biologickou léčbu. Článek: Čes-slov Derm, 90, 2015, No. 6, p. 238-242

4) Gkalpakiotis S., Arenberger P., Adenubiová E. Psychosociální aspekty života pacientů s psoriázou v České republice. Článek: Čes-slov Derm, 88, 2013, No. 4, p. 189-196

5) Adenubiová E. Psoriáza: Úvod a terapie. Psoriasis News, 2017, roč. 1, č. 1, s. 5-12. ISSN: 2570-6446.

6) Adenubiová E. Individuální přístup v léčbě psoriázy. Psoriasis News, 2017, roč. 1, č. 2, s. 15-23. ISSN: 2570-6446.

2. publikace in extenso bez vztahu k tématu dizertace

1) Diagnostika a léčba kožních mykóz, Adenubiová, Elizabeth, Referátový výběr z dermatovenerologie (2002, Print). 2017, roč. 59, č. 4, s. 14-24. ISSN: 1213-9106; 1803-778X (elektronická verze).