

Aktuálne požadovaná potreba registrov biologickej liečby psoriázy v podmienkach Slovenska, prehľad situácie v krajinách EÚ (The current required need of the registries of the biological treatment of psoriasis in the conditions of Slovakia; the survey of the situation in the EU countries)

Šutka, R., Pěč, J.,

Klinika dermatovenerológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

Súhrn

Zavedenie nových farmakoterapeutických postupov v poslednej dekáde kladie vo zvýšenej miere dôraz na vytvorenie nových odporúčaní pre liečbu založenú na dôkazoch z reálnej praxe. Zaviedli sa obrovské databázy vo všeobecnosti nazývané liečebné registre boli zavedené na zbieranie údajov o efektívite liečby vyjadrenej účinkom, bezpečnosťou a dlhodobým prežívaním liečeného pacienta. Dôležitosť registrov vzrástla spolu so zavedením biologickej liečby. Nové molekuly vo svojej triede boli uvádzané na trh podmienene, s povinnosťou doložiť dodatočne napríklad údaje o bezpečnosti. Na zber týchto údajov boli lekármi distribuované namiesto papierových formulárov elektronické formuláre Technológie eHealth poskytli lekármi centralizované a viac užívateľsky „prívetivé“ aplikácie. Napriek snahe zosúladiť štruktúru registrov v jednotlivých krajinách existuje medzi nimi veľká variabilita. Hlavným cieľom tohto článku je poskytnúť zdravotníckym autoritám súhrnné porovnanie aktuálnej situácie v oblasti registrov biologickej liečby, ktoré už boli spustené v mnohých krajinách sveta.

Kľúčové slová: liečebný register, ložisková psoriáza, biologická liečba, účinnosť, bezpečnosť, eHealth, HTA – hodnotenie zdravotníckych technológií

Abstract

The introduction of new pharmacotherapeutic entities in the last decade accentuates the necessity to set up treatment guidelines based on a real life evidence. Large databases commonly called therapy registries are implemented to collect data on therapy effectivity in terms of effectiveness, safety and long-term survival of the patient undergoing the therapy. The importance of registries was raised together with the introduction of biological therapies. New molecules in their class were introduced to the market conditionally, with the obligation to provide additional data, e.g. data about safety. For the collection of these data the physicians distributed electronic forms instead of paper forms. The eHealth technologies provided physicians with centralized, more user-friendly applications. Despite tremendous effort to synchronize the structure of registries among many different countries, great differences are visible. The main objective of this article is to provide healthcare authorities with comprehensive comparison and up-to-date information regarding plaque psoriasis registries which were launched throughout the world.

Key words: therapy registry, register, plaque psoriasis, biology therapy, effectiveness, safety, eHealth, HTA – health technology assessment

V posledných rokoch začali hrať významnú úlohu v liečbe psoriázy viaceré molekuly pôsobiace na rôznych úrovniach zápalového procesu. Očakáva sa od nich vyššia účinnosť a menšia toxicita [1]. Lieky sa všeobecne nazývajú biologikami, pretože sú získané zo živých organizmov alebo ako produkty ich metabolizmu. Adalimumab, etanercept, infliximab a ustekinumab boli Európskou agentúrou pre lieky (EMA) zaregistrované na liečbu dospelých so stredne ťažkou až závažnou psoriázou s plakmi u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú, alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu a UVA svetlom (PUVA). Pred schvaľovacím procesom prešli všetky registračnými

klinickými skúšaniami, ktoré hodnotili bezpečnosť a efektivitu, väčšinou iba v porovnaní voči placebo a počas krátkeho obdobia.

Výrobný proces, pri ktorom sa biologiká získavajú, je výrazne komplexnejší ako pri produkcii konvenčných liekov. Výrazný je aj rozdiel v celkových nákladoch na jednotku získanej purifikovanej účinnej látky. Zavedenie týchto liekov do klinickej praxe môže preto predstavovať aj podstatné zvýšenie nárokov na finančné zdroje pre zdravotné systémy jednotlivých členských krajín.

Zdravotný systém a jeho jednotlivé subjekty sa čoraz častejšie stretávajú s potrebou dostupnosti dát z reálnej klinickej praxe. Nevyhnutnými sa stávajú najmä pri vstupe

nových terapeutických, resp. diagnostických modalít do klinickej praxe, keď existuje značná neistota ohľadom naplnenia očakávaní vyplývajúcich z výsledkov klinických štúdií. Z tohto dôvodu stále viac rezonuje potreba existencie dát z reálnej klinickej praxe, ktoré by pomohli posúdiť klinický prínos a bezpečnosť lieku v bežných podmienkach, a tým pomohli posúdiť aj jeho nákladovú účinnosť a dopad na finančné zdroje zdravotného systému [2].

Na sledovanie a zaznamenávanie všetkých zmienených objektívnych parametrov sú v priebehu času navrhované sofistikované modely sledovania účinnosti, dlhodobej bezpečnosti a nákladovosti liečby v klinickej praxi. Tieto sa všeobecne nazývajú registrami biologickej liečby.

Biologická liečba

Biologická liečba (biologiká) spôsobila revolúciu v manažmente psoriázy. Systémová liečba nedokáže vždy naplniť očakávania lekára a ani pacienta. V stredoeurópskom priestore neboli lekári spokojní s výsledkami štandardnej systémovej liečby až u 53% pacientov. Nízka adhérenca a spolupráca pacienta je aj pri použití lokálnej liečby. Biologiká sú rekombinantné bielkoviny (monoklonové protilátky, fúzne proteíny) používané na modifikáciu biologickej odpovede, aplikované subkutánne alebo intravenózne. Ich účinok sa prejavuje na molekulárnej úrovni, extracelulárne, napr. blokádou receptorov alebo inaktíváciou ligandov cez permanentnú alebo dočasnú väzbu. Tri inhibítory TNF- α (adalimumab, etanercept, infliximab) a monoklonová protilátka proti IL12/23 (ustekinumab) sú registrované v indikácii na liečbu dospelých so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou s ložiskami u pacientov, ktorí nedostatočne odpovedajú, netolerujú, alebo u ktorých je kontraindikovaná iná systémová liečba vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralénu s UVA svetlom (PUVA). Tak z medicínskeho, ako aj etického hľadiska je otáznosť, či by sa malo naďalej postupovať podľa zaužívanej liečebnej stratégie, kde pacient po zlyhaní lokálnej liečby podstúpi fototerapiu, prípadne najstaršiu liečbu retinoidmi a metotrexátom. Následne sa pacient lieči cyklosporínom a nakoniec biologikami. Podľa aktuálnej praxe by rozhodnutie o najvhodnejšej liečbe malo vychádzať z posúdenia individuálneho prípadu na základe veku, pohlavia, aktivity ochorenia, predchádzajúcej liečby, pridružených ochorení, vplyvu na kvalitu života a prítomnosť psoriatickej artritídy. Širšiemu použitiu bráni nízka penetrácia systémovej liečby medzi pacientmi s ťažším stavom ochorenia. Vysoká nákladovosť liečby zase obmedzuje jej využitie v prvej línii liečby [3, 4, 5, 6, 7, 8].

Biologiká sú extrémne účinné; 25% pacientov dosiahne zlepšenie PASI 75 do 3,5 týždňa v prípade infliximabu a do 6,6 týždňa v prípade etanerceptu. Z údajov randomizovaných klinických skúšaní sú na základe krátkodobej účinnosti a bezpečnosti považované za rovnocenné. Rozdiely v dlhodobom prežívaní na liečbe bolo možné odhaliť až analýzou výsledkov zo štúdií 4. fázy alebo registrov biologickej liečby. Počas užívania anti-TNF dochádza u pacientov k progresii non-adhérence k liečbe. Hlavnou príčinou je strata účinnosti liečby, nasledovaná prejavom nežiaducich účinkov [9, 10, 11].

Skúsenosti z reumatológie naznačujú, že v priebehu dlhodobej liečby sa môžu u niektorých pacientov vytvárať neutralizujúce protilátky, ktoré majú potenciál znižovať terapeutickú odpoveď [12].

Z pohľadu bezpečnosti boli definované základné pravidlá použitia anti-TNF nasledovne:

1. anti-TNF liečba je kontraindikovaná u pacientov s akútnymi, vážnymi infekciami. Riziko vážnych infekcií je najsledovanejší bezpečnostný parameter [13];
2. každý pacient by mal byť pred liečbou testovaný na prítomnosť latentnej tuberkulózy infekcie; všeobecne nazývaný IGRA test [14, 15];
3. nepoužívať súbežne s vakcináciou živými vakcínami;
4. liečba by sa nemala používať u pacientov s demyelinizačným ochorením, napr. skleróza multiplex, ani u prvostupňových príbuzných týchto pacientov;
5. na základe informácií o rozvinutí nového alebo zhoršovania chronického kongestívneho srdcového zlyhania sa u tejto skupiny pacientov odporúča opatrnosť;
6. pacienti by mali byť pravidelne skrínovaní kvôli riziku reaktívacie hepatitídy B [16].

V ostatnom čase sa na základe analýz údajov z obrovských databáz – registrov pacientov začína klásť dôraz aj na ďalšie potenciálne riziká súvisiace s používaním biologickej liečby.

Použitie monoklonových protilátok anti-TNF môže spôsobiť zvýšené riziko výskytu herpes zoster. Imunosupresia môže byť zodpovedná aj za reaktíváciu cytomegalovírusu [17, 18].

Potenciálne riziko onkologických ochorení (lymfómov alebo solidných tumorov) sa zmieňuje v meta-analýzach v súvislosti s použitím anti-TNF liečby v závislosti od použitej dávky. Analýza dát z registrov nepotvrdila tento fakt, ale ukázala súvis medzi zvýšeným rizikom nemelanómových nádorov kože u pacientov liečených anti-TNF. U melanómových sa nedosiahla štatistická významnosť. Nedá sa vylúčiť ani vplyv predchádzajúcej liečby, hlavne fototerapie. Riziko lymfómov bolo zvýšené oproti bežnej populácii, ale je štatisticky nevýznamné, ak vieme, že samotné ochorenie PsO zvyšuje riziko výskytu Hodgkinových a kožných T-bunkových lymfómov [19, 20, 21, 22, 23, 24].

Hepatotoxicita, ktorá sa pri použití monoklonových protilátok klinicky prejavovala signifikantným zvýšením pečeňových testov, vymizla po zmene liečby na fúzny receptor etanercept, hoci aj pri ňom boli hlásené podobné prípady [25].

Rovnako by sa mala opatrnosť dodržiavať pri hematologických komplikáciách, kde trombocytopenia u anti-TNF liečených pacientov môže byť prejavom nežiaduceho účinku liečby [26].

Bežnými nežiaducimi účinkami sú reakcie v mieste vpichu. Tieto sa vyskytujú v 15% prípadov pacientov liečených adalimumabom alebo infliximabom a až u 35% pacientov liečených etanerceptom. Dáta z klinických skúšaní

naznačujú, že podobne, ale v nižšej frekvencii sa budú aplikačné reakcie vyskytovať aj pri ustekinumabe. Reakcie majú zvyčajne ľahký priebeh a odoznejú spontánne alebo sa manažujú podaním kortikosteroidov. Ďalšie pokračovanie liečby môže byť podmienené kožnými testami [16, 27, 28].

V roku 2007 boli publikované odporúčania ako postupovať s liečbou psoriázy v prípade tehotenstva. Medzitým sa objavilo množstvo kontroverzných výsledkov, hlavne z oblasti reumatológie a gastroenterológie. FDA klasifikuje anti-TNF lieky na liečbu psoriázy ako kategóriu B (bez dôkazov o rizikách pre ľudí). Napriek pozitívnym informáciám z poslednej doby sa ženám vo fertilnom veku, podľa SPC jednotlivých biologických liekov, striktné odporúča používať primeranú antikoncepciu, aby sa predišlo gravidite a pokračovať v jej používaní od 3 týždňov do 6 mesiacov po ukončení liečby [29, 30, 31, 32, 33, 34].

Použitie biologickej liečby pri starších ľuďoch je ovplyvnené vysokou frekvenciou výskytu komorbidít, t.j. kardiovaskulárne a renálne ochorenia, diabetes. Terapia súbežných ochorení často zhoršuje samotnú psoriázu (napr. β -blokátory, NSAID, ACE-inhibitory, atď.), alebo dochádza k liekovým interakciám. Použitie anti-TNF u starších pacientov si zvyčajne nevyžaduje zmenu dávkovania, aby nedochádzalo k „podliečeniu“, iba z dôvodu aplikácie šetrnejšieho režimu. Účinnosť a bezpečnosť jednotlivých biologík je v tejto populácii podobná. Na rozdiel od systémovej liečby sú biologiká účinnejšie; napríklad etanercept má menej vedľajších účinkov [35, 36, 37, 38].

Jediná biologická liečba s indikáciou pediatrická psoriáza s ložiskami je etanercept. Používa sa u detí od 6 rokov v dávke závislej od hmotnosti (0,8 mg/kg/týždeň, max. 50 mg/týždeň). Má potvrdenú dlhodobú účinnosť a bezpečnostný profil [39, 40].

Pacientské registre

Pacientské registre sú prospektívne, observačné sledovania pacientov s rovnakým ochorením, ktoré zahŕňajú prospektívny zber vopred zadaných klinických, ekonomických, alebo pacientmi uvádzaných údajov. Väčšinou ide o informácie popisujúce klinický stav pacienta (história, vyšetrenia, laboratórne testy, údaje uvádzané pacientom a pod.) a údaje, ktoré lekári používajú na diagnostiku a liečbu pacienta, ale aj údaje hodnotiace úroveň starostlivosti či nákladovosť liečby. Aspoň jeden zbieraný parameter je aktívny, čo značí, že je zbieraný v súlade s cieľom registra. Pacientske registre v ideálnom prípade zahŕňajú širokú, neselektovanú patientsku populáciu, a preto v porovnaní s klinickými skúšaniami poskytujú údaje o reálnom manažmente pacientov a o výsledkoch liečby. Sledovania väčšinou nie sú časovo limitované a poskytujú dlhodobé údaje o manažmente pacientov [2].

Zatiaľ čo klinické skúšania poskytujú údaje o liečebnom efekte v prísne kontrolovaných podmienkach, výsledky sa často rozchádzajú s dátami získanými pri sledovaní bežnej populácie, ktorej je intervencia poskytovaná v období po registrácii lieku. Chýbajú tiež údaje o dlhodobom prospechu z liečby. Naopak, v registroch sa zhromažďujú dáta so širokým populačným záberom a hodnotí sa starostlivosť

tak, ako je aktuálne poskytovaná. V podmienkach reálneho života pacienta sú údaje z registrov reprezentatívnejšie. Registre rovnako zhromažďujú post-marketingové údaje o bezpečnosti pri odhalení vedľajších účinkov, nezachytených vo fáze klinického skúšania. Prispieva to k prevencii potenciálnych skrytých rizík ako aj k podpore tzv. dvojestupňového procesu registrácie s využitím statusu podmienenej registrácie, keďže by sa niektoré inovatívne lieky mohli dostať k pacientom skôr. Účinnosť a bezpečnosť sú v registroch najčastejšie sledované parametre. Využívajú ich však stále častejšie aj napr. poskytovatelia, sledujúci kvalitu poskytovanej starostlivosti (adherencia ku klinickým odporúčaniam a hodnotenie zdravotníckych výkonov) a platcovia, vyžadujúci farmakoekonomické výstupy o nákladovej efektívnosti (HRQoL, využívanie zdrojov v systéme zdravotníctva a spokojnosť pacienta) [41, 42, 43].

Pri klinických skúšaníach a patientských registroch sa stretávajú dva odlišné pohľady. „Hodnotiaci“, postavený na randomizovaných kontrolovaných skúšaníach a „observačno-vysvetľujúci“, ktorý sa snaží napr. analýzou kauzistických informácií objaviť nové súvislosti a podporiť ďalší vývoj v terapeutickú praxi. Obe sú postavené na iných základoch, vyznávajú inú hierarchiu posudzovania zdrojov validovaných informácií, a napriek tomu sú navzájom neoddeliteľne prepojené [44].

Výsledky získané v klinických skúšaníach sú stále považované za zlatý štandard klinických dôkazov, ale majú aj svoje limity:

- obmedzený počet sledovaných pacientov [45];
- obmedzená doba expozície pacienta [45, 46];
- obmedzenia v zaraďovaní určitých skupín pacientov s komorbiditami [46, 47];
- obmedzené možnosti sledovať dlhodobý bezpečnostný profil, najmä vzhľadom na prirodzene zvýšené riziko výskytu infekcií alebo malignít v populácii psoriatikov [47, 48, 49].

Pacientské registre sa stali dôležitým nástrojom v epidemiologických štúdiách chronických ochorení. Rozdeľujeme ich podľa účelu na:

1. Administratívne – na identifikáciu pacientov s konkrétnou diagnózou, ktorí sa potom v rámci epidemiologických štúdií využívajú pri odhade prevalencie diagnózy. Údaje sa obmedzujú na základné demografické fakty o pacientovi. Pomocou nich sa môže zistiť asociácia medzi základným a sprievodným ochorením, napr. malignita u psoriatika [50];
2. Klinické – slúžia špecificky v sledovaní jedného lieku, alebo skupiny liekov. Evidujú napríklad všetkých pacientov s určitým ochorením, ktorým bola predpísaná konkrétna liečba, na posúdenie krátkodobého a dlhodobého zdravotného rizika [51].
3. Dlhodobé observačné – sú náročné na množstvo zbieraných dát. Okrem demografických údajov a údajov o lieku sa zapisujú aj informácie o ochorení a jeho priebehu. To umožňuje sledovať progresiu ochorenia, potenciálne vedľajšie účinky alebo liekové interakcie.

Sú to veľké klinické databázy využívajúce rozsiahlu IT infraštruktúru. Verejnosti sú známe ako napr. registre biologickej liečby v reumatológii. Vďaka nim je možné získať:

- dôkazy o účinnosti a bezpečnosti biologickej liečby v reálnom živote pacienta;
- informácie o udalostiach vyžadujúcich prísnejší dohľad, vrátane rizika vzniku infekcií a malignít;
- porovnanie ku kontrolnej skupine alebo údajom v iných národných registroch;
- informácie o dĺžke zotrvania pacienta na liečbe (adherencia a spolupráca pacienta pri liečbe), ktoré môže byť časovo ohraničené, ale aj neobmedzené.

Sledovanie by malo byť regulované prísnyimi pravidlami a spĺňať kritériá systému [46, 45, 52].

4. Genetické – obsahujú záznamy nielen od pacientov, ale aj od ich rodinných príslušníkov. Sú náročné z pohľadu zberu nielen klinického, ale aj biologického materiálu [50].

História registrov

História patientských registrov siaha až do biblických čias, kde sa v 3. knihe Mojžišovej „Leviticus“ píše o zaznamenávaní prípadov lepy (povrchovo sa prejavujúceho trestu za hriech), ako jedného z najväznejších ochorení danej doby. Prvý onkologický register bol zriadený v roku 1728 v Londýne. Sir Percival Potts vo svojej práci z roku 1775 o nádore semenníkov (spinocelulárnom karcinóme) u kominárov pravdepodobne našiel kauzálny súvis medzi ochorením a profesionálnou expozíciou práve v údajoch o pacientoch. Všeobecné údaje o prevalencii nádorových ochorení sa začali po prvý raz hlásiť pre štatistické zisťovanie v roku 1904 v Nemecku. Následne začali vznikať najmä popri nemocniciach lokálne a regionálne registre. Prvý celoštátny onkologický register bol zriadený v Nórsku a Dánsku hneď po II. svetovej vojne [53].

Povinné hlásenie zhubných nádorov sa v bývalom Československu zaviedlo v roku 1952. V roku 1976 vznikol Národný onkologický register Slovenskej socialistickej republiky. Neskôr sa rozšíril na územie celého štátu a údaje sa retrospektívne doplnili až do roku 1968. Register založil, odborne a metodicky viedol až do roku 2005 doc. MUDr. Ivan Pleško, DrSc. [54].

Koniec 90. rokov dvadsiateho storočia priniesol vďaka pokroku v biotechnológiách výraznú zmenu do štandardných liečebných postupov, založených na používaní liekov odvodených od chemických zlúčenín. Nové prístupy využívajúce in vitro syntetizované molekuly bielkovín boli zavedené do armamentária systémovej liečby autoimunitných zápalových ochorení. Situácia v liečbe reumatických ochorení, psoriázy a IBD však priniesla aj nové výzvy z pohľadu sledovania krátkodobej a dlhodobej účinnosti a bezpečnosti. Imunosupresívna terapia je potenciálnym rizikovým faktorom vzniku lymfoproliferatívnych malignít

a závažných život ohrozujúcich infekcií. Prvé biologické lieky boli registrované na liečbu reumatoidnej artritídy. Na dohľad nad ich správnym používaním zaviedli európske krajiny patientské registre. Prvé vznikli v škandinávskych krajinách a boli postavené na regionálnych klinických databázach reumatických pacientov liečených systémovej liečbou. V roku 2000 bol na pôde EULAR navrhnutý systém epidemiologického dozoru nad dlhodobým rizikom liečby biologikami. Zapojené boli 3 krajiny: Švédsko, Holandsko a Veľká Británia, nakoľko mali zavedený centralizovaný systém zdravotníctva a národné mortalitné a onkologické databázové registre. Projekt bol financovaný zo zdrojov farmaceutického priemyslu, ale výstupy boli hodnotené nezávislým výborom pre dohľad nad údajmi a štatistikou. Informácie sa získavali formou dotazníkov pacientov, kontrolou zdravotnej dokumentácie a skenovaním prepojení na spomínané databázové registre [55, 56, 57].

Nie všetky európske krajiny mali rovnakú potrebu zaviesť registre biologickej liečby hneď pri jej príchode. Avšak už okolo roku 2003 začali prichádzať signály z prvotných analýz, potvrdzujúce dôležitosť sledovania bezpečnostných rizík. Napríklad v Dánskej databáze biologickej liečby v reumatológii (DANBIO), kde je evidovaných približne 90% všetkých pacientov liečených biologikami, bol analýzou údajov zaznamenaný nárast výskytu vedľajších účinkov o 20% oproti štandardnej evidencii dánskej medicínskej agentúry. Po celom kontinente tak v ďalšej dekáde vznikali reumatologické registre: SCQM-RA (Švajčiarsko), 1997; ROB-FIN (Fínsko), 1999; ARTIS (Švédsko), 1999; BSRBR (Spojené Kráľovstvo), 1999; DANBIO (Dánsko), 2000; BIOBADASER (Španielsko), 2000; NOR-DMARD (Nórsko), 2000; RABBIT (Nemecko), 2001; ATTRA (Česká republika), 2002; RATIO (Francúzsko), 2003; DREAM (Holandsko), 2003; GISEA (Taliansko), 2008. Najznámejší register v Spojených štátoch CORRONA bol zriadený v roku 2001 [58, 59, 60].

S pribúdajúcimi indikáciami jednotlivých biologík v oblasti liečby reumatických ochorení sa registre rozrastali o ďalšie populácie pacientov a pribúdali nové skupiny sledovaných parametrov. Lepšie pochopenie komplexných ochorení, akým je napríklad psoriatická artritída, si vyžiadalo a stále vyžaduje zber obrovského množstva informácií o klinickom stave, laboratórnych a rádiologických hodnotách v priebehu dlhého časového obdobia. Kvôli manifestácii ochorenia na kĺboch a koži sú pacienti sledovaní u reumatológa aj dermatológa, čo si vyžaduje úzku spoluprácu a koordináciu postupov. Riešením bolo rozšírenie existujúcich alebo vytvorenie nových samostatných registrov. Vzniklo aj množstvo registrov spravovaných farmaceutickými spoločnosťami z nariadenia regulačných orgánov. Tie pri schvaľovaní niektorých inovatívnych liekov na trh začali vyžadovať tzv. PASS (post-registračné štúdie bezpečnosti). Vedecká hodnota týchto databáz je však kvôli obmedzenému prístupu pre tretie strany nízka. Iba približne 1/3 post-marketingových sledovaní býva ukončená a niektoré sa vôbec nezačnú [61, 62, 63, 64, 65].

Najväčšou výhodou registrov v porovnaní s observačnými post-marketingovými štúdiami pod kontrolou farmaceutických firiem je, že v registroch sú pacienti sledovaní bez ohľadu na liek, ktorý užívajú. Do registra sú zaradení spravidla po predpísaní lieku a sledovanie pokračuje, aj keď je liečba ukončená alebo zmenená [46].

Na základe skúseností z iných diagnóz bolo zrejmé, že prípadné zavedenie registra v dermatológii by pri dlhodobom sledovaní bezpečnosti a účinnosti prispelo k:

- zisteniu klinickej účinnosti systémovej liečby psoriázy v kontexte celej populácie pacientov;
- identifikácii prognostických faktorov liečebnej odpovede alebo potenciálnych vedľajších účinkov;
- monitoringu systémovej liečby s dôrazom na dlhodobé a zriedkavé nežiaduce účinky, napr. infekcie, lymfómy a iné nádorové ochorenia;
- vytvoreniu štandardizovaného súboru dát na porovnanie systémovej kvality poskytovanej starostlivosti;
- zabezpečeniu dôkazov na vyvážené posúdenie prínosov a rizík intervencie v reálnej praxi a v dlhodobom meradle [66].

V súčasnosti sú uvedené do reálnej klinickej praxe nasledujúce registre biologickej liečby psoriázy :

Európske národné projekty

Holandsko

(AMC psoriasis registry) – 2005, prvý register psoriázy – regionálny; elektronická forma (offline); zameraný na biologickú liečbu; financované a pod záštitou Dermatologického oddelenia AMC (Academic medical center) – univerzitná nemocnica; 1 centrum; 150 pacientov (do roku 2009); [67]

<http://www.amc.nl/web/Research/ResearchAMC/AMC-a-glance.htm>

Inklúzne kritériá: pacient s novou alebo aj s predchádzajúcou predpísanou biologickou liečbou. Bez obmedzenia veku a bez informovaného súhlasu [68].

V Holandsku je aj ďalší register CAPTURE pri Radboud univerzite v Nijmegen (Medicínske centrum – odd. Dermatológie – poliklinika). Zriadený bol v roku 2005. Má regionálny charakter; 1 centrum; 173 pacientov (do roku 2011).

V populácii pacientov s detskou psoriázou existuje analógia CHILD-CAPTURE, ktorá zahŕňa pacientov vo veku 6 až 18 rokov [69, 70, 71].

Taliansko

(PSOCARE premenovaný na PSODIT) – 2005, celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na účinnosť a dlhodobú bezpečnosť biologickej a systémovej liečby; financované Talianskou medicínskou agentúrou AIFA, pod záštitou neziskovej organizácie GISED (skupina na epidemiologický výskum v dermatológii), AIFA a patientskej organizácie

ADIPSO; 164 centier; viac ako 20170 (z toho približne 1/2 na biologikách, do roku 2010) pacientov [72, 67, 73].

<http://www.centrostudigised.it/psodit.html>

Inklúzne kritériá: pacienti s predpísanou novou alebo predchádzajúcou systémovej liečbou a pacienti s predpísanou biologickou liečbou. Vek ≥ 18 rokov. Podpísaný informovaný súhlas. Pacienti z RCT vylúčení [68].

Švédsko

(PSOREG) – 2006, celonárodný; elektronická forma (online), funkcionálna vo forme pomôcky pre klinickú prax; zameraný na dlhodobú bezpečnosť a účinnosť biologickej a systémovej liečby a identifikáciu cieľových fenotypov umožňujúcich individualizovanú liečbu; financovaný z grantov verejných inštitúcií a farmaceutických firiem, pod záštitou Rady pre zdravotníctvo a sociálnu starostlivosť; 50 centier; 3127 pacientov (do roku 2011) [74, 75, 67].

<http://www.psoreg.com/>

Inklúzne kritériá: pacienti s biologickou alebo systémovej liečbou. Podpísaný informovaný súhlas. Bez vekového obmedzenia [68].

Dánsko

(DERMBIO) – 2007, celonárodný; elektronická forma (online) postavená na „opensource“ softvéri; zameraný na účinnosť a bezpečnosť biologickej liečby a kontrolu kvality liečby v jednotlivých centrách; financovaný z účelovo neviazaných grantov farmaceutických spoločností rovným dielom pod záštitou a správou riadiaceho výboru pozostávajúceho z dermatologických špecialistov zastupujúcich 5 univerzitných oddelení a súkromné ambulancie; 5 nemocníc, 10 súkromných ambulancií, 1200 pacientov (do roku 2010) [11].

<https://dermbio.dk/>

Inklúzne kritériá: všetci pacienti s biologickou liečbou psoriázy sú povinne zaregistrovaní do národného registra [68].

Spojené kráľovstvo

(BADBIR) – 2007, celonárodný; elektronická forma; zameraný na dlhodobú bezpečnosť biologickej liečby v porovnaní so systémovej liečbou; financovaný účelovo viazanými prostriedkami od farmaceutických spoločností, pod záštitou Britskej asociácie dermatológov; 145 centier, 3176 pacientov (z toho 2193 na biologickej liečbe (do roku 2011).

<http://www.badbir.org>

Inklúzne kritériá: pre biologickú liečbu – všetci začínajúci aj pokračujúci pacienti, ktorí dostali liečbu za posledných 6 mesiacov, ≥ 16 rokov, poskytnú informovaný súhlas; pre systémovej liečbu – všetci začínajúci aj pokračujúci pacienti, ktorí dostali liečbu za posledných 6 mesiacov, ≥ 16 rokov, poskytnú informovaný súhlas, PASI ≥ 10 a DLQI ≥ 10 , bez predchádzajúcej biologickej liečby [76].

Španielsko

(BIOBADADERM) – 2008, celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na dlhodobú bezpečnosť biologickej liečby v porovnaní so systémovou liečbou, kvôli neskoršiemu zavedeniu registra bola časť dát získaná retrospektívne; financovaný zo zdrojov Španielskej akadémie dermatológie a venerológie (AEDV), Španielskej agentúry pre lieky a zdravotnícke pomôcky a rovným dielom od farmaceutického priemyslu, pod záštitou pracovnej skupiny pre psoriázu pri AEDV; 13 centier; 1793 pacientov (do roku 2012) [77, 78].

<https://biobadaser.ser.es/biobadaderm/>

Inklúzne kritériá: pre biologickú liečbu – všetci pacienti, ktorí chcú nastúpiť alebo skoro nastúpia na liečbu a chcú sa zapojiť do dlhodobého sledovania; pre systémovú liečbu – za každého pacienta na biologickej liečbe zaradený jeden pacient užívajúci MTX alebo CyA, nikdy neužívajúci biologickú liečbu [68].

Nemecko

(PSOBEST) – 2008, celonárodný; papierová forma (CRF) a od 2011 aj elektronická forma (online) využíva Med-DRA systém, ktorý je zameraný na dlhodobú účinnosť, bezpečnosť, prínos pre pacienta a liečebné režimy pri biologickej alebo systémovej liečbe psoriázy; financovaný je farmaceutickým priemyslom pod záštitou Nemeckej dermatologickej spoločnosti a Profesionálneho zväzu nemeckých dermatológov; 561 centier (458 ambulancií, 103 kliník); 2556 pacientov (z toho 808 na biologickej liečbe) (do roku 2012) [79].

<http://www.psobest.de>

Inklúzne kritériá: dospelí pacienti so stredne závažnou a závažnou PsO podľa Európskych odporúčaní, s artritídou alebo bez, vhodní na liečbu biologikom alebo systémovou liečbou. Podpísaný informovaný súhlas [68].

Česká republika

(BIOREP) – 2005 (zmodernizovaný v r. 2011, prvý register vo východnej Európe), celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na dlhodobú účinnosť a bezpečnosť biologickej liečby; financovanie nie je úplne vyriešené, jeden rok prevádzky napr. sponzoroval aj sám predseda Českej dermatologickej spoločnosti (ČDS) z vlastných zdrojov, v súčasnosti je financovanie zabezpečené formou grantov farmaceutických spoločností a čiastočne príspevkov zdravotných poisťovní, ktoré údaje výročne využívajú. Software patrí súkromnej spoločnosti, ktorej ČDS platí ročný poplatok. Náklady na prevádzku v minimalistickej verzii sa odhadujú na 72 tis. Kč (r. 2010). Register je v správe ČDS ČLS JEP; 18 centier; viac ako 1000 pacientov (do roku 2012) [80, 81, 82, 83].

<https://www.biorep.cz/Login.aspx?ReturnUrl=%2f>

Inklúzne kritériá: údaje sú zapisované o všetkých pacientoch, ktorí vyhovujú indikačným kritériám (postavených na liekových indikáciách a medzinárodných odporúčaní) na začatie biologickej liečby [84].

Švajčiarsko

(SDNTT) – 2011, celonárodný; papierová a elektronická forma (online), postavený na základe PSOBEST (Nemecko); zameraný na sledovanie dlhodobého prínosu a bezpečnosti biologickej a systémovej liečby; financované z grantov farmaceutických firiem, pod záštitou Švajčiarskej dermatologickej spoločnosti pre dermatológiu a venerológiu; plán 50 centier (11 do roku 2014); 259 pacientov (do roku 2014, z toho 125 na biologickej liečbe).

<http://www.derma.ch/spec/SDNTT.html>

Inklúzne kritériá: dospelí pacienti s ložiskovou psoriázou alebo psoriatickou artritídou začínajúci biologickú alebo systémovú liečbu. Podpísaný informovaný súhlas. Pacient nesmie byť zaradený, ak sa zároveň participuje na klinickej štúdií [85].

Francúzsko

(PSOBIOEQ) – 2012, celonárodný; elektronická forma (online); vznikol fúziou dvoch registrov: PSOBIO – akademický, vyvinutý v spolupráci dermatológov a epidemiológov, pod záštitou Národnej liekovej agentúry a Ministerstva zdravotníctva, zameraný na porovnanie účinnosti a bezpečnosti biologickej liečby voči konvenčnej systémovej liečbe. PSOTEQ – vytvorený farmaceutickými firmami na základe požiadavky od Francúzskej komisie pre transparentnosť, zameraný na sledovanie liečebných postupov pri biologickej liečbe v podmienkach reálneho života a na dlhodobý prínos liečby; predpoklad zapojenia 40 centier, 3000 pacientov (1:1) [86].

Odkaz na web stránku neexistuje.

Inklúzne kritériá: dospelí pacienti; skupina I. – liečení biologickou liečbou, skupina II. – liečení systémovou liečbou (MTX, CyA). Nemôžu byť zaradení pacienti, ktorí majú PsO ako sekundárne autoimunitné ochorenie. Podpísaný informovaný súhlas [68].

Rakúsko

(PSORA) – 2010, celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na sledovanie dlhodobého prínosu, účinnosti a bezpečnosti biologickej a systémovej liečby; financovaný z grantu spoločnosti Pfizer, pod záštitou Rakúskej spoločnosti pre dermatológiu a venerológiu a Univerzity medicíny v Gratz; 15 centier; viac ako 1000 pacientov [87].

<http://www.meduni-graz.at/13818>

Inklúzne kritériá: neznáme

Európske nadnárodné projekty

PSONET – 2007,

európska sieť pre dozor nad dlhodobou účinnosťou a bezpečnosťou systémovej liečby psoriázy (European surveillance network to monitor the long term effectiveness and safety of systemic agents in the treatment of psoriasis).

Je to zoskupenie nezávislých európskych populačných patientskych registrov psoriázy a psoriatickej artritídy, liečených systémovou liečbou, vrátane biologickej; zameraný na klinickú účinnosť systémovej liečby v kontexte celej populácie, na identifikáciu prognostických faktorov, na základe ktorých bude možné predpovedať odpoveď na systémovú liečbu, monitorovanie vedľajších účinkov s dôrazom na neskoré alebo zriedkavé nežiaduce účinky; každý participujúci register je financovaný samostatne na národnej úrovni. Do roku 2010 bol projekt podporovaný z grantu Talianskej liekovej agentúry. Následne z grantu Európskej akadémie pre dermatovenerológiu a zo zdrojov Európskych rámcových programov. Na projekte spolupracuje 12 krajín (do roku 2013) [67].

<http://www.psonet.eu/cms/>

Mimoeurópske národné projekty

Izrael

(Clalit Health Services medical database) – 1997, celonárodný; elektronická forma (online, v reálnom čase); zameraný na 162 chronických ochorení, jednou z nich psoriáza vo všeobecnosti (od januára 2007); financovaný zo zdrojov zdravotného poistenia alokovaného najväčšiemu poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti v krajine. Clalit je neštátna, nezisková organizácia; 3500 centier; 506 pacientov (do roku 2010) [88].

<http://www.clalit-global.co.il/en/>

Inklúzne kritériá: všetci pacienti s novou alebo pokračujúcou biologickou alebo systémovou liečbou [68].

Austrália

(APR) – 2008, celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na dlhodobú bezpečnosť a účinnosť zavedenej a novo prichádzajúcej biologickej liečby a jej vplyv na kvalitu života so psoriázou; financovaný z grantov súkromnej spoločnosti Epiderm a neziskovej nadácie Skin and cancer foundation. Zvyšok financií je z grantov farmaceutických spoločností, pod záštitou Austrálsko-ázijskej fakulty dermatológov; 9 centier; 500 pacientov (do roku 2012) [89].

<https://www.psoriasis.asn.au>

Inklúzne kritériá: dospelí pacienti so začínajúcou alebo pokračujúcou biologickou alebo systémovou liečbou. Podpísaný informovaný súhlas [68].

Malajzia

(DERMREG) – 2007, celonárodný; elektronická forma (online); zameraný na široké spektrum aspektov psoriázy s dôrazom na epidemiológiu ochorenia; financovaný Ministerstvom zdravotníctva Malajzie, Klinicko-výskumným centrom pri nemocnici v Kuala Lumpur a z grantov farmaceutického priemyslu pod záštitou Dermatologickej spoločnosti Malajzie; 14 centier; 6985 pacientov (do roku 2011) [90, 91].

<http://www.acrm.org.my/dermreg>

Inklúzne kritériá: všetci pacienti s dermatológom potvrdenou diagnózou psoriáza [92].

Egypt

(Egyptian Psoriasis Network) – 2012, celonárodný; elektronická forma (online); zameraním podobný registru v Malajzii; nie sú dostupné ďalšie detailné informácie.

<http://egyptianpsoriasisnetwork.com/>

USA

(CORRONA) – Národná nadácia pre psoriázu (National Psoriasis Foundation) a Konzorcium severoamerických reumatologických výskumníkov (Corrona, Inc.) sa v januári 2014 dohodli, že spoločne vytvoria patientský register najbežnejšieho autoimunitného ochorenia v Spojených štátoch [93].

<http://www.psoriasis.org>

Medzinárodné a priemyslom kontrolované projekty

PSOLAR – 2007, medzinárodný; Register dlhodobého hodnotenia psoriázy (Psoriasis longitudinal assessment and registry), zameraný na hodnotenie bezpečnosti liečby psoriázy a psoriatickej artritídy ustekinumabom a infliximabom v porovnaní so štandardnou liečbou (inou biologickou, systémovou aj lokálnou); financovaný spoločnosťou CentocorOrthoBiotechservices ako IV. fáza – observačná štúdia; 266 centier vo viacerých krajinách sveta; 12.097 pacientov (do roku 2014).

Odkaz na web stránku neexistuje.

Inklúzne kritériá: dospelí pacienti liečení lokálnou, systémovou alebo biologickou liečbou psoriázy a psoriatickej artritídy, ak je pacient postihnutý súbežne. Podpísaný informovaný súhlas [94, 95].

Budúcnosť a limity patientskych registrov

Mnohé z vyššie uvedených registrov majú vo svojich stanovách uvedený začiatok a koniec sledovania, s možnosťou predĺženia. Je pravdepodobné, že v blízkej budúcnosti sa bude portfólio nielen biologických liekov, ale aj liekov označených ako malé molekuly ďalej rozširovať, bez možnosti priameho porovnania v „head to head“ klinických skúšaníach (Tabuľka č. 1). Opodstatnenie dlhodobého pokračovania existujúcich ako aj vzniku nových databáz je preto zrejmé [96].

Údaje z reálneho života získané na reprezentatívnej vzorke populácie pacientov sa javia ako dostatočné pre posúdenie väčšiny sledovaných klinických parametrov. Dôležité je však zobrať do úvahy aj limity patientskych registrov.

Najdôležitejším je, že nový liek nemôže byť zaregistrovaný, pokiaľ nedoloží výsledky z klinických skúšaní. Druhým, veľmi podstatným obmedzením, je potenciálna zmatečnosť, ktorá vyplýva z podstaty observačných štúdií:

- nemajú tak prísne inklúzne kritériá a protokoly ako randomizované klinické skúšania;
- výskumné metódy a kvalita dát záleží od individuálneho prístupu zadávajúceho;
- z dôvodu dlhodobého sledovania má adhérenca k liečbe u pacientov a u samotného lekára výrazný vplyv na celkový výsledok;
- návrh, príprava, realizácia a prezentácia projektu sa neriadia jednotnými pravidlami.

Prvé tri obmedzenia sú dané prostredím a možnosť ich ovplyvnenia je minimálna. Posledné obmedzenie sa v poslednej dobe stalo predmetom diskusií. Existujú iniciatívy medzinárodných pracovných skupín vytvoriť jednotné odporúčania pre správne reportovanie observačných štúdií, napr. STROBE. Pacientské registre nám dnes nedokážu zodpovedať otázku, ktorý liek je najefektívnejší alebo najbezpečnejší, hoci množstvo získaných dát môže evokovať superioritu určitého biologika. Predpoklad musí byť najskôr potvrdený randomizovaným porovnávacím klinickým skúšaním a za prísnych podmienok daných protokolom [97, 98, 99].

Tabuľka č. 1

Cieľová molekula	Mechanizmus účinku	Liečba	Liek
IL-17	Produkovany Th17	Protilátky proti IL-17 a jeho receptoru	Secukinumab (Novartis)
	Pozitívne reguluje tvorbu zápalových chemokínov		LY-2439821 (EliLilly)
			AMG-827 (Amgen)
IL-22	Produkovany Th22 Indukuje epidermálnu hyperpláziu a akantózu Zabraňuje epidermálnej terminálnej diferenciácii	Protilátky proti IL-22	Fezakinumab (Pfizer)
JAK	Iniciuje transdukcii kľúčových zápalových cytokínov Indukuje diferenciáciu Th17	Inhibitory JAK	Tofacitinib (Pfizer) VX-509 (VertexPharma)
			Fostamatinib (Rigel)
			INCB-018424 (IncyteCorp.)
P38 kináza	Aktivuje produkciu cytokínov	Inhibitor P38 kinázy	BMS-582949 (Bristol-MyersSquibb)
Proteinkináza C	Aktivácia T buniek	Inhibitor PK-C	Sotrastaurin (Novartis)
Kalcineurín	Aktivácia T buniek	Inhibitor kalcineurínu	Voclosporin (IsotechnikaPharma)
Adenosín	Podporuje produkciu zápalových buniek a cytokínov	Inhibitor receptoru pre Adenosín A3	CF-101 (Can-Fite)
PDE4	Signálna dráha produkuje zápalové cytokíny	Inhibitor PDE4	Apremilast (Celgene)

Záver

Od svojho uvedenia do terapeutickej praxe v liečbe stredne ťažkej a ťažkej psoriázy s ložiskami ukázali publikované výsledky randomizovaných klinických skúšaní s biologikami, ich výrazný prínos v krátkodobom horizonte. Niektoré práce naznačujú, že efekt vybraných zástupcov z triedy systémovej liečby, s výnimkou infliximabu, je v prvých 12 týždňoch výraznejší. Z analýzy údajov švédskeho registra PSOREG vyplýva, že pacienti zo zmeny systémovej liečby na biologickú jednoznačne profitujú [100, 101]. Informácie o dlhodobom klinickom účinku a bezpečnosti v podmienkach reálneho života sú však nekonzistentné. Pretože vzájomné porovnania (head to head) jednotlivých zástupcov biologického portfólia v RCT sú iba ojedinelé, nedajú sa výsledky získané v rôznych podmienkach extrapolovať na bežnú populáciu. Hlavne dlhodobá bezpečnosť bola dôvodom na zavádzanie národných registrov biologickej liečby v dermatológii. Z talianskeho registra PSOCARE napríklad vyplynulo, že zmena jedného anti-TNF na druhý pri nedostatočnom efekte alebo výskyte nežiaduceho účinku môže byť pre pacienta prospešná [102].

Na základe skúseností v reumatológii začali na území Európskej únie vznikajú, väčšinou z iniciatívy odborných spoločností, pracovné skupiny, združujúce odborníkov z rôznych oblastí. Výsledkom ich práce bolo vytvorenie databázových nástrojov na sledovanie dlhodobého prínosu biologickej liečby. Napriek čiastočnej podobnosti sú socio-ekonomické a politické rozdiely v zdravotných systémoch rôznych krajín využívajúcich registre dôvodom na zavedenie registra v každej jednotlivé krajine s tým, že sledované parametre by mali byť podobné, aby ich bolo možné navzájom porovnávať [103].

Napriek oneskoreniu spustenia registra v Slovenskej republike je jeho potreba nepopierateľná. Nielen chýbajúce národné dáta o dlhobodej účinnosti a bezpečnosti na hodnotenie aktuálne dostupnej liečby, ale ich porovnanie s novo prichádzajúcimi liekmi vytvára akútnu potrebu spustenia databázy. Odhalenie, že molekuly IL23 a IL17 majú v patogenéze psoriázy kľúčovú úlohu naznačuje, že lieky – „kandidáti“ secukinumab, brodalumab alebo tildrakizumab by kvôli lepšej účinnosti a bezpečnosti mohli rozšíriť paletu dostupnej biologickej liečby a tým aj potrebu nových údajov [104].

Literatúra

1. Stern, R.: A promising step forward in psoriasis therapy. *JAMA*, zv. 290, s. 3133 – 3135, 2003.
2. Tomek, D., Pšenková M., Balvan B.: Pacientské registre - potreba reálnych dát v hodnotení účinnosti, bezpečnosti a nákladovej efektivity onkologických liekov. *Onkológia (Bratislava)*, zv. 5, vyd.2., s. 85 – 88, 2010.
3. Palotai, T., Szepletowski J., Pěč, J., Arenberger, P. et al.: A Survey of Disease Severity, Quality of Life, and Treatment Patterns of Biologically Naive Patients with Psoriasis in Central and Eastern Europe. *Acta Dermatovenerol Croat*, zv. 18, vyd.3., s. 151 – 162, 2010.
4. Feldman, S.: Disease burden and treatment adherence in psoriasis patients. *Cutis*, zv. 92, vyd.5., s. 258 – 263, 2013.
5. National Clinical Guideline Center, Psoriasis Assessment and management of psoriasis, London: NCGC National Clinical Guideline Centre, 2012.
6. Sterry, W., Barker, J., Boehncke, W., Bos, J. et al.: Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *British Journal of Dermatology*, zv. 151, vyd.69, s. 3 – 17, 2004.
7. Aaltonen, K., Virkki, L., Malmivaara, A. et al.: Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis,“ *PLoS ONE*, zv. 7, vyd.1, p. e30275. doi:10.1371/journal.pone.0030275, 2012.
8. Nast, A., Reytan, N., Rosumeck, S., Erdmann R., Rzany, B.: Low prescription rate for systemic treatments in the management of severe psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis in dermatological practices in Berlin and Brandenburg, Germany: results from a patient registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, zv. 22, vyd.11, s. 1337 – 1342, 2008.
9. Nast, A., Sporbeck, B., Rosumeck, S. et al.: Which antipsoriatic drug has the fastest onset of action? Systematic review on the rapidity of the onset of action. *J invest Dermatol.*, zv. 133, vyd.8, s. 1963 – 1970, 2013.
10. Correr, C., Rotta, I., de Souza Teles, T. et al.: Efficacy and safety of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, zv. 29, s. 17 – 31, 2013.
11. Gniadecki, R., Kragballe, K., Dam, T., Skov, L.: Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *BJD*, zv. 164, s. 1091 – 1096, 2011.
12. Garces, S., Antunes, M., Benito-Garcia, E. et al.: A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. *Ann Rheum Dis*, p. ePub ahead of print, 2013.
13. Pérez-Sola, M., Torre-Cisneros, J., Pérez-Zafrilla, B. et al.: Infections in patients treated with tumor necrosis factor antagonists: incidence, etiology and mortality in the BIOBADASER registry. *Med Clin (Barc)*, zv. 137, vyd.12, s. 533 – 540, 2011.
14. Solovic, I., Sester, M., Gomez-Reino, J. et al.: The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*, zv. 36, s. 1185 – 1206, 2010.
15. Mrázik, P., Vargova, V.: Prevencia tuberkulózy u detí s juvenilnou idiopatickou artritídou liečených biologickou liečbou. *Pediatrica pre prax*, zv. 13, vyd.1, s. 23 – 25, 2012.

16. Menter, A., Gottlieb, A., Feldman, S., et al.: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*, zv. 58, vyd.5, s. 826 – 850, 2008.
17. Strangfeld, A., Listing, J., Herzer, P. et al.: Risk of Herpes Zoster in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Anti-TNF- α Agents. *JAMA*, zv. 301, vyd.7, s. 737 – 744, 2009.
18. Petersen, B., Lorentzen, H.: Cytomegalovirus complicating biological immunosuppressive therapy in two patients with psoriasis receiving treatment with etanercept or efalizumab. *zv. 88, vyd.5, s. 523 – 524, 2008.*
19. Bongartz, T., Sutton, A., Sweeting, M. et al.: Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies Systematic Review and Meta-analysis of Rare Harmful Effects in Randomized Controlled Trials. *JAMA*, zv. 295, vyd.19, s. 2275 – 2285, 2006.
20. Dziadzio, M., Smith, R.: Meta-analysis is no substitute for a comprehensive national registry. *Clin Rheumatol.*, zv. 26, vyd.7, s. 1134 – 1135, 2007.
21. Wolfe F., Michaud, K.: Biologic Treatment of Rheumatoid Arthritis and the Risk of Malignancy. *Arthritis and Rheumatism*, zv. 56, vyd.9, s. 2886 – 2895, 2007.
22. Osmancevic, A., Gillstedt, M., Wennberg, M., Larko, O.: The Risk of Skin Cancer in Psoriasis Patients Treated with UVB therapy. *Acta Derm Venerol*. p. ePub ahead of print, 2013.
23. Askling, J., Baecklund, E., Granath, F. et al.: Anti-tumour necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis and risk of malignant lymphomas: relative risks and time trends in the Swedish Biologics register. *Ann Rheum Dis.*, zv. 68, s. 648 – 653, 2009.
24. Gelfand, J., Berlin, J., Van Voorhees, A., Margolis, D.: Lymphoma Rates Are Low but Increased in Patients With Psoriasis Results From a Population-Based Cohort Study in the United Kingdom. *Arch. Dermatol.*, zv. 139, s. 1425 – 1429, 2003.
25. Girolomoni, G., Altomare, G., Ayala, F. et al.: Safety of anti-TNF α agents in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, zv. 34, vyd.4, s. 548 – 560, 2012.
26. Brunasso, A., Massone, C.: Thrombocytopenia associated with the use of anti-tumor necrosis factor-alpha agents for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, zv. 60, vyd.5, s. 781 – 785, 2009.
27. Failla, V., Sabatiello, M., de Schaetzen, V. et al.: Cutaneous adverse effects of TNF α antagonists. *Rev Med Liege*, zv. 67, s. 3 – 7, 2012.
28. Batycka-Baran, A., Flaig, M., Molin, S. et al.: Etanercept-induced injection site reactions: potential pathomechanisms and clinical assessment. *Expert Opin Drug Saf.*, zv. 11, vyd.6, s. 911 – 921, 2012.
29. Weatherhead, S., Robson, S., Reynolds, N.: Management of psoriasis in pregnancy. *BMJ*, zv. 334, vyd.7605, s. 1218 – 1220, 2007.
30. Osting V., Carter, J.: A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.*, zv. 9, vyd.3, s. 421 – 429, 2010.
31. Gisbert, J., Chaparro, M.: Safety of Anti-TNF Agents During Pregnancy and Breastfeeding in Women With Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol.*, zv. 108, vyd.9, s. 1426 – 1438, 2013.
32. Soukup, T., Bradna, P., Tošovský, M.: Biologická léčba a těhotenství u pacientek s revmatickými chorobami. *Remedia*, zv. 21, s. 273 – 277, 2011.
33. Bortlik, M., Duricova, D., Machkova, N. et al.: Impact of Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibodies Administered to Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease on Long-term Outcome of Exposed Children. *Inflamm Bowel Dis.*, p. ePub ahead of print, 2014.
34. Puig, L., Barco, D., Alomar, A.: Treatment of psoriasis with anti-TNF drugs during pregnancy: case report and review of the literature. *Dermatology*, zv. 220, vyd.1, s. 71 – 76, 2010.
35. Grozdev, I., Van Voorhees, A., Gottlieb, A. et al.: Psoriasis in the elderly: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.*, zv. 65, vyd.3, s. 537 – 545, 2011.
36. Ogasawara, M., Tamura, N., Onuma, S. et al.: Observational cross-sectional study revealing less aggressive treatment in Japanese elderly than nonelderly patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.*, zv. 16, vyd.8, s. 370 – 374, 2010.
37. Conti, A.: Management of systemic treatment of moderate-to-severe psoriasis: brief literature review with reference to the most relevant Italian experiences. *Clinical dermatology*, zv. 1, vyd.2, s. 98 – 109, 2013.
38. Piaserico, S., Conti, A., Lo Console, F. et al.: Efficacy and Safety of Systemic Treatments for Psoriasis in Elderly Patients. *Acta Derm Venereol*, p. ePub ahead of print, 2013.
39. Pfizer limited: European medicines agency,“ 10. 10. 2013. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000262/human_med_000764.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Cit. 24. 1. 2014].
40. Paller, A., Siegfried, E., Pariser, D. et al.: Safety and Efficacy of Etanercept Treatment in Children and Adolescents With Plaque Psoriasis: 96-Week Results of Open-Label Extension Study. *American Academy of Dermatology*, Miami Beach, FL, 2010.
41. Gliklich R., Bertagna, M.: The emerging role of the patient registry. *Good Clinical Practice journal*, s. 14 – 17, 12/2006.
42. European Medicines Agency: Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, 14 12 2006. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/10/WC500004908.pdf. [Cit. 24. 1. 2014].

43. Noe, L., Larson, L., Trotter J., O. r. g.: ISPOR - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 30. 1. 2014. [Online]. Available: http://www.ispor.org/news/articles/oct05/patient_registr.asp. [Cit. 3. 2. 2014].
44. Vandembroucke, J.: Observational Research, Randomised Trials, and Two Views of Medical Science. *PLoS Medicine*, zv. 5, vyd.3, s. 339 – 343, 3/2008.
45. Strom, B.: *Pharmacoepidemiology*, 3 ed., Wiley, 2000, s. 63 – 71.
46. Zink, A.: European biological registers: methodology, selected results and perspectives. *Ann Rheum Dis*, zv. 68, s. 1240 – 1246, 2009.
47. Silman, A.: Proposal to establish a register for the long term surveillance of adverse events in patients with rheumatic diseases exposed to biological agents: the EULAR Surveillance Register for Biological Compounds. *Ann Rheum Dis*, zv. 59, s. 419 – 420, 2000.
48. Smitten, A.: A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, zv. 10, s. 45, 2008.
49. Doran, M.: Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls. *zv. 46*, s. 2287 – 2293, 2002.
50. Gladman, D., Menter, A.: Introduction/overview on clinical registries. *Ann Rheum Dis*, zv. 64, s. 101 – 102, 2005.
51. A. Silman, D. Symmons, D. Scott a I. Griffiths, „British Society for Rheumatology Biologics Register,“ *Ann Rheum Dis*, zv. 62, s. 28 – 29, 2003.
52. Silman, A., Klareskog, L., Breedveld, F.: Proposal to establish a register for the long term surveillance of adverse events in patients with rheumatic diseases exposed to biological agents: the EULAR Surveillance Register for Biological Compounds. *Ann Rheum Dis*, zv. 59, s. 419 – 420, 2000.
53. MOSTRA: MOSTRA - The Missouri State Tumor Registrars Association. 2010. [Online]. Available: http://mostra-ctr.org/history_origin.asp. [Cit. 30. 1. 2014].
54. Ondrušová, M.: Národný onkologický register Slovenskej republiky - základný zdroj informácií v zdravotníckej politike. *Onkológia (Bratislava)*, s. 64 – 65, 1 2006.
55. Sokka, T., Krishnan, E., Häkkinen, A., Hannonen, P.: Functional Disability in Rheumatoid Arthritis Patients Compared With a Community Population in Finland. *Arthritis and Rheumatism*, zv. 48, vyd.1, s. 59 – 63, 2003.
56. Kvien, T., Uhlig, T.: The Oslo experience with arthritis registries. *Clin Exp Rheumatol*, zv. 21, vyd.31, s. 118 – 122, 2003.
57. Silman, A., Klareskog, L.: Proposal to establish a register for the long term surveillance of adverse events in patients with rheumatic diseases exposed to biological agents: the EULAR Surveillance Register for Biological Compounds. *Ann Rheum Dis*, zv. 59, s. 419 – 420, 2000.
58. Mariette, X., Gottenberg, J., Ravaud, P., Combe, B.: Registries in rheumatoid arthritis and autoimmune diseases: data from the French registries. *Rheumatology*, zv. 50, s. 222 – 229, 2011.
59. Hetland, M., Unkerskov, J., Ravn, T. et al.: Routine database registration of biological therapy increases the reporting of adverse events twentyfold in clinical practice. First results from the Danish Database (DANBIO). *Scand J Rheumatol*, zv. 34, vyd.1, s. 40 – 44, 2005.
60. Elkayam, O., Pavelka, K.: Biologic registries in rheumatology: Lessons learned and expectations for the future. *Autoimmunity Reviews*, zv. 12, vyd.2, s. 329 – 336, 2012.
61. Gladman, D., Ritchlin, C., Helliwell, P.: Psoriatic arthritis clinical registries and genomics. *Ann Rheum*, zv. 64, s. 103 – 105, 2005.
62. European Medicines Agency: Post-marketing authorisation: Regulatory and procedural guidance. 7/2013. [Online]. Available: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/q_and_a/q_and_a_detail_000037.jsp&mid=WC0b01ac0580023e7a. [Cit. 1. 2. 2014].
63. Elder, J.: Psoriasis clinical registries, genetics, and genomics. *Ann Rheum Dis*, zv. 64, s. 106 – 107, 2005.
64. Struve, C.: *Yale Journal of Health Policy, Law, and Ethics*. 2005. [Online]. Available: <http://digitalcommons.law.yale.edu/yjhple/vol5/iss2/2>. [Cit. 3. 2. 2014].
65. Garattini, S., Bertele, V.: How can we regulate medicines better? *BMJ*, zv. 335, vyd.7624, s. 803 – 805, 2007.
66. Lecluse, L., Naldi, L., Stern, R., Spuls, P.: National registries of systemic treatment for psoriasis and the European 'Psonet' initiative. *Dermatology*, zv. 218, vyd.4, s. 347 – 356, 2009.
67. PSONET: European surveillance network to monitor the long term effectiveness and safety of systemic agents in the treatment of psoriasis; draft protocol. 20. 7. 2013. [Online]. Available: <http://www.psonet.eu/cms/>. [Cit. 3. 2. 2014].
68. Ormerod, A., Augustin, M., Baker, C. et al.: Challenges for Synthesising Data in a Network of Registries for Systemic Psoriasis Therapies. *Dermatology*, zv. 224, s. 236 – 243, 2012.
69. Driessen, R., Boezeman, J., van de Kerkhof, P., de Jong, E.: Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol*, zv. 160, vyd.3, s. 670 – 675, 2009.
70. van Lumig, P., Driessen, R., Berends, M. et al.: Safety of treatment with biologics for psoriasis in daily practice: 5-year data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, zv. 26, vyd.3, s. 283 – 291, 2012.
71. Oostveen, A., de Jong, E., Evers, A. et al.: Reliability, Responsiveness and Validity of Scalpdex in Children with Scalp Psoriasis: The Dutch Study. *Acta Derm Venereol*, p. ePUB ahead of print, 2013.
72. Nijsten, T., Wakkee, M.: Psocare: Italy Shows the Way in Postmarketing Studies. *Dermatology*, zv. 217, s. 362 – 364, 2008.

73. Naldi L., Cazzaniga, S.: Dermatology: experience with the disease registry for the treatment of psoriasis. *Recenti Prog Med*, zv. 104, vyd.6, s. 236 – 240, 2013.
74. Schmitt-Egenolf, M.: PsoReg – The Swedish Registry for Systemic Psoriasis Treatment. *Dermatology*, zv. 214, s. 112 – 117, 2007.
75. Hägg, D., Eriksson, M., Sundstrom, A., Schmitt-Egenolf, M.: The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS ONE*, zv. 8, vyd.5, p. e63619. doi:10.1371/journal.pone.0063619, 2013.
76. Burden, A., Warren, R., Kleyn, C. et al.: The British Association of Dermatologists' Biologic Interventions Register (BADBIR): design, methodology and objectives. *British Journal of Dermatology*, zv. 166, s. 545 – 554, 2012.
77. Rivera, R., Garcia-Doval, I., Carretero, G. et al.: BIOBADADERM, the Spanish Registry of Adverse Events Associated With Biologic Drugs in Dermatology: First Report. *Actas Dermosifiliogr*, zv. 102, vyd.2, s. 132 – 141, 2011.
78. Fundacion Academia Espanola de Dermatologia: Protocol registration receipt. 3. 1. 2013. [Online]. Available: <https://biobadaser.ser.es/biobadaderm/cgi-bin/upload/archivo.aspx?id=21>. [Cit. 4. 2. 2014].
79. Augustin, M., Spehr, C., Radtke, M. et al.: German psoriasis registry PsoBest: objectives, methodology and baseline data. *J Dtsch Dermatol Ges*, zv. 12, vyd.1, s. 48 – 57, 2014.
80. Arenberger P.: Zápis ze schuze výboru ČDS konané dne 1. dubna 2010 v Praze. *Česká a slovenská dermatovenerologie*, zv. 85, vyd.4, s. 241 – 242, 2010.
81. Česká akademie dermatovenerologie: Centra biologické léčby. 2013. [Online]. Available: <http://www.dermanet.cz/cs/kozni-ordinace/centra-biologicke-lecby/>. [Cit. 5. 2. 2014].
82. Vyšínová, R.: Ordinance.cz. 4. 6. 2012. [Online]. Available: <http://www.ordinace.cz/clanek/nejsme-spokojeni-rikaji-pacienti-s-lupenkou/?chapter=1>. [Cit. 5. 2. 2014].
83. Arenberger, P.: Prolekare.cz - Česko-slovenská dermatologie. 1/2011. [Online]. Available: web.lfhk.cuni.cz/dermat/data/zapis_13_01_2011.doc. [Cit. 5. 2. 2014].
84. Cetkovská, P., Kojanova, M.: Biologická léčba psoriázy – současná doporučení. *Remedia*, s. 254 – 258, 21. 3. 2011.
85. Swiss Dermatology Network for Targeted Therapies: *Clinicaltrials.gov*. 12. 10. 2012. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01706692>. [Cit. 5. 2. 2014].
86. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris: *Clinicaltrials.gov* - Study record detail. 8. 6. 2012. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01617018>. [Cit. 5. 2. 2014].
87. Medizinische Universität Graz: Bioimmuntherapie :: Register & Datenbanken. 2013. [Online]. Available: <http://www.meduni-graz.at/13818>. [Cit. 6. 2. 2014].
88. Cohen, A., Weitzman, D., Dreiherr, J.: Psoriasis and Hypertension: A Case-Control Study. *Acta Derm Venereol*, zv. 90, s. 23 – 26, 2010.
89. Australasian psoriasis registry. *Australasian psoriasis registry news*. Carlton Victoria, 2012.
90. Chang, C., Gangaram H., Hussein, S.: Malaysian Psoriasis Registry--preliminary report of a pilot study using a newly revised registry form. *Med J Malaysian*, zv. 63, s. 68 –71, 2008.
91. Mohd, A., Alias, F., Johar A., Baba, R.: Annual Report of the Malaysian Psoriasis Registry 2007 – 2011, Kuala Lumpur, 2013.
92. Chang, C., Noor, A., Johar, A., Baba, R.: The first annual report of the Malaysian psoriasis registry 2007 – 2008, Kuala Lumpur, 2010.
93. National psoriasis foundation, „www.psoriasis.org“, 8. 1. 2014. [Online]. Available: <http://www.psoriasis.org/news/press-releases/2014/01/08/npf-and-coronna-co-develop-first-nonprofit-psoriasis-registry>. [Cit. 6. 2. 2014].
94. Centocor Ortho Biotech Services, L.L.C.: *Clinicaltrials.gov*. 16. 1. 2014. [Online]. Available: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00508547?term=psolar&rank=1>. [Cit. 6. 2. 2014].
95. Papp, K., Strober, B., Augustin, M. et al.: PSOLAR: design, utility, and preliminary results of a prospective, international, disease-based registry of patients with psoriasis who are receiving, or are candidates for, conventional systemic treatments or biologic agents. *J Drugs Dermatol*, zv. 11, vyd.10, s. 1210 – 1217, 2012.
96. Levy, L., Solomon, S., Emer, J.: Biologics in the treatment of psoriasis and emerging new therapies in the pipeline. *Dove Press Journal: Psoriasis: Targets and Therapy*, s. 29 – 43, 2012.
97. Gliklich, R., Leavy, M.: Patient registries and rare diseases. *Applied clinical trials*, zv. 20, vyd.3, s. 1 – 5, 2011.
98. Malta, M., Cardoso, L., Bastos, F., Magnanini, M., da Silva, S.: STROBE initiative: guidelines on reporting observational studies. *Rev Saúde Pública*, zv. 44, vyd.3, s. 1 – 5, 2010.
99. Aletaha, D.: Capturing real-life patient care in psoriatic arthritis and its risks: the challenge of analysing registry data. *Arthritis Research and Therapy*, zv. 11, vyd.3, s. 112, 2009.
100. Weller, R.: U.S. experience of immunomodulators in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*, zv. 152, vyd.4, s. 817 – 818; author reply 818 – 819, 2005.
101. Norlin, J., Steen Carlsson, K., Persson U., Schmitt-Egenolf, M.: Switch to biological agent in psoriasis significantly improved clinical and patient-reported outcomes in real-world practice. *Dermatology*, zv. 225, vyd.4, s. 326 – 332, 2012.

102. Piaserico, S., Cazzaniga, S., Chimenti, S. et al.: Efficacy of switching between tumor necrosis factor-alfa inhibitors in psoriasis: Results from the Italian Psocare Registry. *J Am Acad Dermatol*, zv. 70, vyd.2, s. 257 – 262.e3. doi: 10.1016/j.jaad.2013.10.019. Epub 2013 Dec 16, 2014.
103. Garcia-Doval, I., Rustenbach, S., Stern, R. et al.: Systemic psoriasis therapy shows high between-country variation: a sign of unwarranted variation? Cross-sectional analysis of baseline data from the PSONET registries. *Br J Dermatol*, zv. 169, vyd.3, s. 710 – 714, 2013.
104. Sonnenreich, P.: Advances in psoriasis treatment: experts comment on recent developments. *P T*, zv. 38, vyd.12, s. 776 – 779, 2013.