

# Význam kombinovanej biologickej a klasickej systémovej liečby psoriázy

## The Importance of Combined Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis

Sýkorová, D., Vorčáková, K.

Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave  
a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

### Súhrn

#### Úvod

Prejavy psoriázy sa menia v závislosti od pôsobenia endogénnych a exogénnych faktorov na pacienta. Preto aj napriek novej a vysoko účinnej biologickej terapii nie vždy je možná úplná a dlhodobá kontrola kožných prejavov, ktoré často relabujú alebo progredujú. Pri ťažkých a relabujúcich formách psoriázy sa začali k biologickej terapii na prechodné obdobie pridávať do kombinácie klasické systémove liečivá, ktoré spolu s biologickými preparátmi zlepšia a stabilizujú zhoršené klinické prejavy. Cieľom práce bolo spracovať a zhodnotiť počet pacientov s kombinovanou terapiou a jej trvanie.

#### Metodika

Analyzovaný súbor tvorilo 134 pacientov liečených biologickým preparátom. Sledovali sme ordinované biologické lieky a ich kombinácie s klasickou systémovou terapiou. Spracovali sme trvanie monoterapie a kombinovanej terapie s danými biologickými a tradičnými preparátmi.

#### Výsledky

Z celkového počtu pacientov mala väčšina (51 %) pacientov v liečbe zaradenú aj kombinovanú terapiu. U pacientov s kombinovanou terapiou trvala kombinovaná liečba kratšie než monoterapia biologickým liečivom. Najčastejšie voleným liekom do kombinácie s adalimumabom a ustekinumabom bol MTX. V prípade etanerceptu boli rovnako často volené MTX a CyA.

#### Diskusia

Hoci štúdie spracovávajúce význam kombinovanej liečby pomocou trvania terapie v pacientorokoch nie sú dostupné, benefity a indikácie kombinovanej terapie zdokumentované v zahraničných štúdiách, ktoré spracovali pozitívny efekt kombinovanej terapie inou metódou, boli výsledkami tejto práce potvrdené.

#### Záver

Kombinovaná biologická a klasická systémová terapia je významnou súčasťou liečby ťažkých a invalidizujúcich foriem ochorenia. Prispieva k stabilizácii kožných lézií, ktoré prechodne prestali reagovať na biologickú alebo klasickú systémovú terapiu.

**Kľúčové slová:** psoriáza, klasická systémová terapia, biologická terapia, kombinovaná biologická a klasická systémová terapia

### Abstract

#### Introduction

Clinical manifestation of psoriasis varies depending on the exposure of a patient to exogenous and endogenous factors. Although the new biological therapy is very effective, the long-term control of skin lesions is not possible in every case. Skin lesions often progress or relapse. Classical systemic drugs are added to the biologic therapy for the short-term use in the treatment of severe and relapsing psoriasis. The combination of biological and classical systemic drugs stabilises and cures skin disorders. The aim of this thesis was to process and analyse a selected group of patients treated with combined therapy and its length.

#### Methods

In the analysed group of patients there were 134 ones who were treated with one of biological drugs. In this thesis, the choice of biological drugs and their combinations with classical systemic agents was analysed. The length of monotherapy and combined therapy in patient-years with chosen biological and classical agents was processed.

## Results

Majority of patients (51 %) from the analysed group was treated with combined therapy. The length of combined therapy was shorter than the monotherapy with a biological agent. The most common systemical agent in the combined therapy with adalimumab or ustekinumab was MTX. CyA and MTX were added equally frequently to the therapy of the patients treated with etanercept.

## Discussion

There is no study that would analyse the importance of the combined therapy using the length of treatment in patient-years. Benefits and indications of the combined therapy obtained in foreign studies that process efficacy of the combined therapy using different methodology were confirmed by this diploma thesis.

## Conclusion

Combined biological and classical systemic treatment forms an important part of the therapy of severe and invalidizing types of plaque psoriasis. It helps to stabilise the skin lesions that temporarily do not respond to either biological or classical systemic agents.

**Keywords:** psoriasis, classical systemic therapy, biological therapy, combined biological and classical systemic therapy

## Úvod

Princíp kombinovania systémovo podávaných „konvenčných – metotrexát (ďalej MTX), cyklosporín (ďalej CyA), acitretín“ a biologických molekúl v liečbe psoriázy je odvodený od liečby psoriatickej artritídy a autoimunitných ochorení. Množstvo pacientov so psoriázou s prevládajúcim postihnutím kože má miernu formu ochorenia, pre ktorú je postačujúca topická medikácia, ale 10 – 20 % chorých má stredne ťažkú až ťažkú formu psoriázy vyžadujúcu si fototerapiu alebo systémovú liečbu, ktorá však vo viacerých prípadoch nedosahuje adekvátne zlepšenie lézií a jej dlhodobé užívanie je limitované kumulatívnou toxicitou molekuly [1], preto je systémová liečba často podávaná iba počas variabilnej časovej periódy. Spojenie systémovej terapie s biologickou liečbou môže optimalizovať terapeutický efekt vďaka potenciálnemu aditívnemu alebo synergickému efektu biologika s „konvenčným“ preparátom. Dávka jednotlivých liečiv za takýchto podmienok terapie sa redukuje, čím sa znižuje ich toxicita a zlepšuje tolerancia pacienta k lieku [2]. Pridanie biologika ku klasickej systémovej terapii môže okrem zvýšenia efektivity urýchliť aj nástup účinku a v niektorých prípadoch predĺžiť trvanie remisie, alebo zlepšiť bezpečnosť liečby [3]. Až 30 % pacientov toleruje antagonistu TNF- $\alpha$  a sprievodný systémový liek MTX [4, 5].

Potenciálne indikácie kombinovanej systémovej terapie s molekulami biologik sú:

- neadekvátny efekt monoterapie;
- komplikácie liečby alebo komorbidity;
- premostovacia liečba u pacientov meniacich molekuly systémovej liečby;
- potenciál pre intermitentné alebo kontinuálne užívanie počas dlhodobej terapie relapsujúceho ochorenia;
- individualizácia liečby podľa potrieb pacienta [6].

### 1. Adalimumab kombinovaný spolu s klasickou „konvenčnou“ systémovou liečbou

Adalimumab sa môže používať súbežne s MTX v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy. Pridanie MTX k adalimumabu redukuje tvorbu protilátok proti

adalimumabu a zefektívňuje liečbu bez zvýšenia rizika vzniku nežiaducich účinkov. Štúdie „post hoc“ dokazujú, že kombinovaná liečba je účinnejšia ako monoterapia adalimumabom, hoci rozdiely boli viditeľné medzi skupinami dosahujúcimi PASI 50 [7, 8]. Metotrexát sa používa s adalimumabom aj kvôli zníženiu zápalových markerov [9]. Cyklosporín s adalimumabom je bezpečným a efektívnym spojením pri liečbe ťažkých foriem psoriázy. Účinnosť liečby dokazuje štúdia, v ktorej PASI 50 po 12-tich mesiacoch liečby dosiahlo 95 % pacientov s kombinovanou liečbou adalimumab - CyA, 85 % pacientov liečených iba adalimumabom a 65 % pacientov s liečených iba CyA [6, 10].

### 2. Etanercept kombinovaný spolu s klasickou systémovou liečbou

#### Kombinácia etanercept - MTX

Pozitívne výsledky liečby kombináciou etanerceptu s MTX boli dokázané už v liečbe reumatoidnej artritídy a neskôr aj v liečbe psoriázy. V štúdiu sa dokázal efekt a bezpečnosť zavedenia etanerceptu (25 mg/2x týždenne) pacientom liečeným MTX. Počas kombinovanej liečby sa signifikantne zvýšil počet pacientov, ktorým ložiská psoriázy úplne vymizli alebo skoro vymizli do 24 týždňov od začiatku kombinovanej liečby [11].

#### Kombinácia etanercept - acitretín

Etanercept môže byť kombinovaný s acitretínom, hoci táto kombinácia nezvyšuje efekt liečby. Gisondi a spol [12] v štúdiu porovnával PASI 75 medzi 3 skupinami pacientov so psoriázou, ktorým bolo podaných subkutánne 25 mg etanerceptu 2x týždenne, 0,4 mg/kg acitretínu denne ako monoterapia a 25 mg etanerceptu podávaného 1x týždenne spolu s 0,4 mg/kg acitretínu denne. Po 12-tich týždňoch liečby dosiahlo PASI 75 15 % pacientov liečených kombinovanou terapiou etanercept - acitretín, 20 % pacientov liečených iba etanerceptom a 8 % liečených iba acitretínom. Liečba etanerceptom 25 mg s.c. raz týždenne s acitretínom 0,4 mg/kg denne je približne rovnako účinná ako monoterapia

etanerceptom 25 mg 2x/týždenne s.c. Monoterapia etanerceptom a kombinovaná liečba je efektívnejšia než monoterapia acitretínom. Štúdiá však naznačujú pozitívny efekt sprievodnej terapie acitretínom na zníženie dávky etanerceptu [12].

### **Kombinácia biologík s cyklosporínom**

Používanie CyA v kombinácii s biologickými liečivami sa považuje za záchrannú možnosť u pacientov prežívajúcich prechodné recidívy alebo vážne exacerbácie psoriatických lézií počas terapie biologikami. CyA v spojení s TNF- $\alpha$  inhibítormi (etanercept, adalimumab) bol bezpečne a úspešne používaný u pacientov s psoriázou [13, 14]. Pridanie CyA k biologickej liečbe má markantný benefit na kožné lézie v porovnaní s biologickou monoterapiou alebo v porovnaní s kombináciou s MTX [15]. Štúdie dokazujú význam podávania CyA s biologikami. Pacienti s refraktérnou psoriázou liečení etanerceptom a nízkymi dávkami CyA (iniciálne 200 mg/deň, neskôr 100 mg/deň) dosiahli redukciu PASI o 93,2 % na konci udržiavacej liečebnej periódy [16]. Pre supresívny účinok CyA a etanerceptu na imunitný systém sú pacienti ohrození vznikom infekcií a preto je dôležité ich starostlivo monitorovať [6].

### **3. Kombinácia infliximabu s klasickou systémovou liečbou**

Infliximab môže byť aplikovaný v kombinácii s MTX alebo CyA. Súčasné užívanie s MTX zlepšuje výsledok liečby vďaka redukcii tvorby protilátok proti infliximabu. Súbežné podávanie MTX s infliximabom môže zvyšovať sérovú koncentráciu infliximabu [17].

Vena a spol. [15] v štúdiu dokazujú účinnosť kombinovanej terapie infliximabu s CyA. Počas konvenčnej terapie CyA sa aplikovali po 2-týždňovom odstupe 2 infúzie infliximabu. Od 2. týždňa pokračovala liečba CyA 3 mg/kg denne. Už po 2 týždňoch sa preukázalo priemerné zníženie PASI približne o 56 %. Po 6-tich týždňoch terapie (2 infúzie infliximabu, 4 týždne podávanie cyklosporínu) bola priemerná redukcia PASI o 82 % a po 12-tich týždňoch bola redukcia PASI o 75 %. Dosiahnutie PASI 75 v sekvenčnej terapii infliximab/cyklosporín po 12-tich týždňoch liečby bolo pozorované u 60 % pacientov, čo predstavuje v porovnaní s kontinuálnou terapiou infliximabom nižšiu účinnosť [15].

### **4. Kombinácia ustekinumabu s klasickou systémovou liečbou**

Pozitívny efekt vo svojej štúdiu prezentujú Heinecke a spol. [18], keď sledovali psoriázu pacientov, ktorí mali k ustekinumabu pridaný aj klasický systémový liek. Do kombinácie bol najväčšiemu počtu pacientov pridaný MTX, menej pacientov dostalo CyA a acitretín. Výsledkom kombinovania ustekinumabu s tradičnými preparátmi bola redukcia BSA o 80 % [18].

## **Materiál a metodika**

### **Ciele:**

1. Frekvencia zastúpenia biologík v liečbe 134 pacientov so psoriázou.
2. Počet pacientov so psoriázou liečených kombinovanou terapiou.
3. Porovnanie dĺžky trvania liečby psoriázy v monoterapii biologikom (adalimumab, etanercept, ustekinumab) s kombinovanou liečbou (MTX, CyA, acitretín).
4. Sledovanie priemernej dávky najfrekvencovanejšie podávaných klasických systémových liečiv v súbore 134 pacientov so psoriázou liečených biologikom.

Spracoval sa súbor 134 pacientov liečených adalimumabom, etanerceptom a ustekinumabom. Posudzoval sa **počet osôb liečených monoterapiou a kombinovanou liečbou, celkový čas liečby vyjadrený v čase** (pacientoroky) a čas kombinovanej liečby biologika a klasickej systémovej liečby.

Biologickú terapiu bez pridania klasického systémového lieku užívalo 65 pacientov, čo predstavuje 43 % zo súboru 134 chorých. Ostatných 69 pacientov (51 %) malo indikovanú kombinovanú terapiu s klasickým systémovým liekom.

Výsledky boli vyhodnotené a spracované v programe Microsoft Office Excel 2013. Údaje boli získané so súhlasom etickej komisie JLF UK v Martine, z 8.3.2016, číslo protokolu: 1800/2016.

### **Výsledky**

Zo súboru 134 pacientov (n=134) liečených biologikami bol najčastejšie voleným preparátom adalimumab, ktorý užívalo 82 pacientov (61 %), 32 pacientov (24 %) bolo liečených etanerceptom a 20 (15 %) ustekinumabom.

Biologickú liečbu ako monoterapiu užívalo 65 pacientov, čo predstavuje 49 % zo súboru (n=134). Ostatných 69 pacientov (51 %), malo indikovanú kombinovanú liečbu s klasickou systémovou molekulou.

Dĺžka monoterapie pacientov, ktorí neboli liečení kombinovanou terapiou a pacientov, ktorí mali do terapie pridaný na určitú časovú dobu systémový liek vyjadrená v pacientorokoch predstavuje 430,08 pacientorokov (5.161 mesiacov). Kombinovanou terapiou boli pacienti liečení v trvaní 101,75 pacientorokov (1.221 mesiacov). Vzhľadom na prísne indikácie pridania systémového terapeutika k biologickému preparátu boli pacienti nastavení na kombinovanú liečbu iba istú časovú dobu, ktorú vystriedala monoterapia pôvodným biologikom. Monoterapia pacientov, ktorí boli v inom časovom období liečení zároveň biologickou liečbou aj klasickou nonbiologickou liečbou trvala 200,66 pacientorokov (2.408 mesiacov). Časové obdobia v pacientorokoch pre daný biologický liek sú znázornené v Tabuľke č. 1.

**Tabuľka č. 1** • Zastúpenie a trvanie biologickej a kombinovanej liečby v súbore (n=134) pacientov so psoriázou

	Počet pacientov celkom	Pacientoroky monoterapie	Počet pacientov kombinovaná liečba	Pacientoroky kombinovanej liečby
<b>Adalimumab</b>	82	223,08	45	70,25
<b>Etanercept</b>	32	142,41	19	25,33
<b>Ustekinumab</b>	20	64,58	5	6,16
<b>SPOLU</b>	<b>134</b>	<b>430,07</b>	<b>69</b>	<b>101,74</b>

Indikáciou ku kombinovanej terapii biologika s klasickým systémovým liekom bola okrem kožného nálezu psoriázy aj súčasne prítomná psoriatická artritída - PsA. V Tabuľke č. 2 sú znázornené údaje o počte pacientov s pridruženou PsA (69 pacientov), ktorým bola ordinovaná kombinovaná

terapia z indikácie psoriázy kože (51 pacientov), z indikácie PsA (16 pacientov) alebo z indikácie súčasne kožnej aj kĺbovej formy psoriázy (2 pacienti). Počty pacientov sú rozdelené podľa užívaného biologického medikamentu.

**Tabuľka č. 2** • Počet 69 pacientov s PsA a indikácia ku kombinovanej terapii

Kombinovaná terapia	Počet pacientov	Pacienti s PsA	Kožná indikácia	Kĺbna indikácia	Kĺbna aj kožná indikácia
<b>Adalimumab</b>	45	31	30	14	1
<b>Etanercept</b>	19	13	17	1	1
<b>Ustekinumab</b>	5	5	4	1	0
<b>SPOLU</b>	<b>69</b>	<b>49</b>	<b>51</b>	<b>16</b>	<b>2</b>

Priemerná dávka MTX pridaná k adalimumabu bola 9,04 mg, k etanerceptu 8,35 mg a k ustekinumabu 5,33 mg týždenne. Pacienti nastavení na kombinovanú

liečbu etanercept a CyA užívali v priemere 87,33 mg CyA denne (Tabuľka č. 3).

**Tabuľka č. 3** • Najčastejšie volené systémové lieky a ich priemerná dávka v kombinovanej terapii s biologickým liekom

	Adalimumab (n=45)		Etanercept (n=19)		Ustekinumab (n=5)	
<b>Najčastejšie volený systémový liek</b>		MTX		CyA	MTX	MTX
<b>Priemerná dávka systémového lieku</b>		7,5 – 10 mg		75 – 100 mg	7,5 – 10 mg	5 – 7,5 mg
<b>Počet pacientov</b>		33		10	10	3
<b>Indikácia - PsA</b>		15		1	2	1

### Adalimumab – liečba psoriázy

Adalimumabom bolo liečených 82 pacientov (n=82) so psoriázou, z toho 45 pacientov užívalo s biologickým preparátom aj klasický systémový liek. Celkové časové obdobie monoterapie adalimumabom u všetkých pacientov vyjadrené v pacientorokoch je 223,08 (2.677 mesiacov). U pacientov s kombinovanou terapiou (n=45) predstavuje

časové obdobie monoterapie 115,33 pacientorokov (1.384 mesiacov) a čas na kombinovanej terapii 70,25 pacientorokov (843 mesiacov).

Zo 45 pacientov, ktorí podstúpili terapiu adalimumabom súčasne s klasickým preparátom, 14 malo kombinovanú liečbu indikovanú len pri iniciovaní terapie adalimumabom na krátke časové obdobie, 20 pacientov začalo užívať

k adalimumabu systémový liek po určitom čase monoterapie adalimumabom z dôvodu zhoršenia kožného nálezu, a 11 pacientov užívalo kombinovanú terapiu pri iniciácii adalimumabu, ako aj po niekoľkých periódach monoterapie adalimumabom v dôsledku intermitentných exacerbácií psoriázy. Obr. 1 zobrazuje počty pacientov so psoriázou užívajúcich klasický liek a dĺžku jeho užívania s adalimumabom vyjadrenú v pacientorokoch. Z Obr. 1 tiež vyplýva, že MTX ako aditívny liek k biologickej liečbe je často indikovaný na dlhodobú liečbu psoriázy.

### Etanercept – liečba psoriázy

Etanercept bol liekom voľby u 32 pacientov, z toho 13 nebolo vôbec nastavených na kombinovanú terapiu a zvyšných 19 dostávalo spolu s etanerceptom aj klasický systémový medikament na rozlične dlhé časové obdobia.

U pacientov liečených kombinovanou terapiou (n=19) bolo obdobie kombinovanej liečby kratšie ako obdobie monoterapie. Liečba etanerceptom s klasickým preparátom trvala 25,32 pacientorokov (304 mesiacov) a úseky monoterapie etanerceptom 72,58 pacientorokov (871 mesiacov).

Zo súboru pacientov (n=19), ktorí mali indikovanú počas terapie etanerceptom aj terapiu kombinovanú, užíval najväčší počet – 10 pacientov klasický preparát pri iniciácii biologickej liečby. 5 osôb malo indikovanú kombinovanú

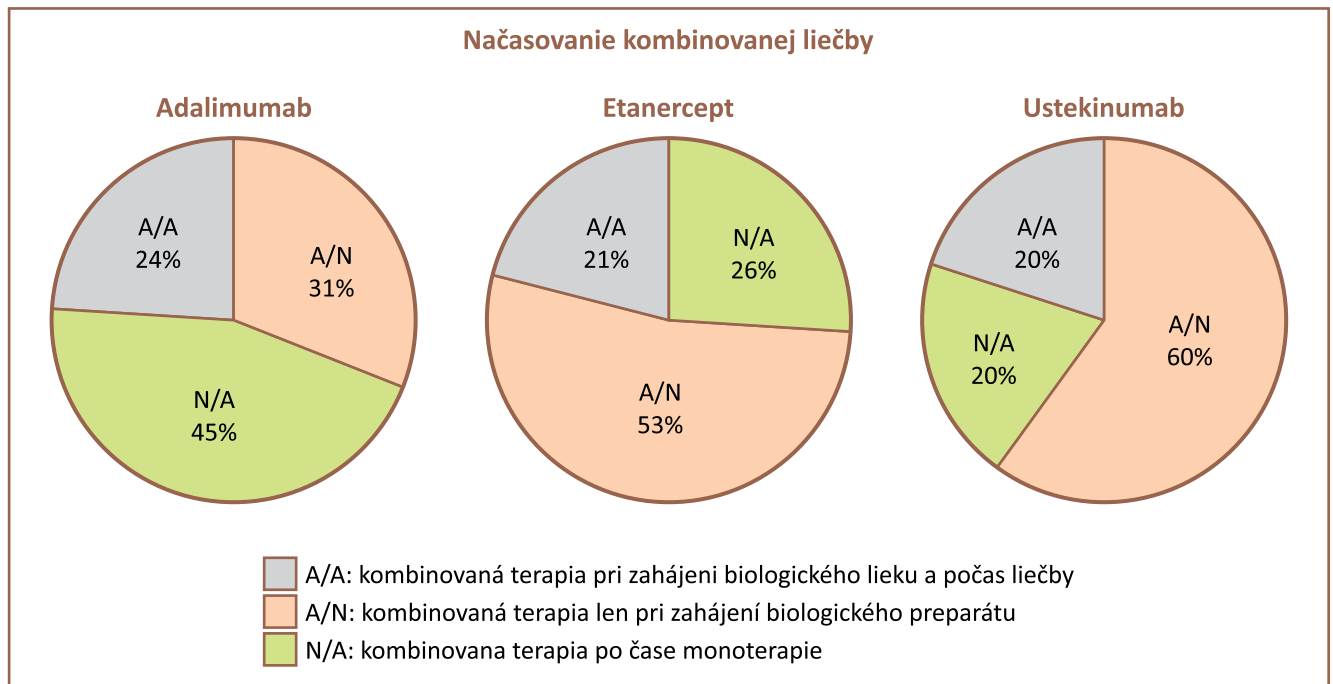
liečbu po období biologickej monoterapie a 4 pacienti užívali spolu s etanerceptom systémový liek pri zahájení biologika a aj neskôr po období monoterapie (Obr. 1).

Je zrejmé, že najčastejšou voľbou do kombinácie s biologikom bol TMX a CyA. Cyklosporín je indikovaný zväčša pri iniciácii biologika v liečbe psoriázy a po stabilizovaní klinického obrazu býva vysadený. Metotrexát je k biologickej liečbe psoriázy pridaný na dlhšiu dobu, väčšinou v dôsledku nedostatočného efektu liečby, alebo v dôsledku kožných exacerbácií psoriázy (Obr. 1).

### Ustekinumab – liečba psoriázy

Ustekinumabom z analyzovaného súboru (n=134) bolo liečených 20 pacientov. 5 z nich malo indikovanú kombinovanú terapiu v trvaní 6,16 pacientorokov (74 mesiacov). Systémové terapeutiká pridávané k liečbe psoriázy ustekinumabom boli u 5 pacientov (3 pacienti MTX, 2 pacienti CyA). Čas kombinovanej liečby psoriázy ustekinumab/MTX bol 2,83 pacientorokov (34 mesiacov) a bol kratší ako čas kombinovanej liečby psoriázy ustekinumab/CyA, kde bol 3,33 pacientorokov (40 mesiacov).

Najviac pacientov, t.j. 3 mali kombinovanú terapiu len v čase zahájenia terapie ustekinumabom (Obr. 1).



**Obr. 1** • Počty pacientov so psoriázou užívajúcich klasický liek a kombinovanú liečbu klasický liek/biologikum v pacientorokoch



## Diskusia

V prezentovanom súbore bolo analyzovaných 134 pacientov so psoriázou liečených biologikami. Detailne sledovaní boli predovšetkým pacienti, ktorí boli liečení určitú dobu aj kombinovanou liečbou. Dĺžka liečby bola vyhodnocovaná pomocou prepočtu mesiacov trvania liečby skupiny pacientov na pacientoroky, aby sa nepriamo, prostredníctvom trvania liečby, pozoroval efekt a indikácie kombinovania liečiva.

Kombinovaná systémová terapia je frekventovanejšou voľbou pri liečbe pacientov so stredne ťažkou až ťažkou formou psoriázy. Spolupôsobenie biologika a klasickej molekuly je niekedy účinnejšie ako monoterapia, v dôsledku rozdielného mechanizmu účinku podávaných liekov, výsledkom čoho je synergický efekt súčasne podávaných molekúl. Pri kombinovanej terapii sa používajú nižšie dávky liekov, čím je riziko orgánovej toxicity nižšie než pri monoterapii vyššími dávkami. Kombinovaná biologická a klasická liečba chronickej ložiskovej psoriázy bola významnou súčasťou terapie u väčšiny (51 %) pacientov zo sledovaného súboru. Biologiká v liečbe psoriázy boli kombinované so súčasným podávaním MTX, CyA a acitretínu.

Liečba dvoma systémovými preparátmi je indikovaná v prípade nedostatočného efektu alebo toxicity monoterapie, pri zmene liekov systémovej terapie a v prípade intermitentnej alebo kontinuálnej liečby relapsov a progresie ochorenia. Voľba lieku a jeho dávky je individualizovaná podľa potrieb pacienta [6]. Analýzou dĺžky kombinovanej terapie a monoterapie s konkrétnym biologikom v pacientorokoch sa mohli porovnať trvania liečby pri danom počte pacientov. Porovnanie počtu pacientov s kombinovanou liečbou (51 %) a jej kratším trvaním 101,75 pacientorokov (34 %) v pomere k trvaniu ich monoterapie 200,66 pacientorokov (66 %) poukazuje na **špecifické indikácie** kombinovanej terapie, ktoré po určitom čase, v prípade liečebného efektu kombinovanej liečby strácajú svoje opodstatnenie. Preto po stabilizácii klinického nálezu je kombinovaná liečba ukončená a plynule sa pokračuje v monoterapii daným biologikom. V sledovanej skupine 82 pacientov so psoriázou liečených adalimumabom boli pacienti s kombinovanou terapiou vo väčšom zastúpení (55 %), avšak pridanie klasického systémového lieku trvalo kratšie – 70,25 (38 %) pacientorokov, ako doba, počas ktorej mali indikovanú monoterapiu adalimumabom – 115,33 (62 %) pacientorokov. Dobré skúsenosti s kombinovanou terapiou v sledovanom súbore pacientov so psoriázou demonštruje aj 59 % pacientov liečených etanerceptom, ktorým z celkového času liečby

trvala kombinovaná terapia 25,32 (26 %) pacientorokov a monoterapia 72,58 (74 %) pacientorokov. Číselné údaje v pacientorokoch znova potvrdzujú vyhradenú **indikáciu** kombinovanej terapie **na prechodné obdobie zhoršeného kožného nálezu**. V prípade ustekinumabu bolo percento užívateľov (25 %) dvoch systémových preparátov v trvaní 6,16 pacientorokov nižšie v porovnaní s adalimumabom a etanerceptom. Tieto výsledky poukazujú na častý výskyt prechodných relapsov alebo progresiu ochorenia. Najviac pacientov liečených adalimumabom malo ordinovanú kombinovanú terapiu po čase monoterapie adalimumabom a u väčšiny týchto pacientov bol pridaný do liečby MTX na 21,66 pacientorokov. Z uvedených údajov vyplýva, že pacienti liečení etanerceptom a ustekinumabom mali do terapie zaradený nebiologický preparát ako sprievodný liek predovšetkým pri **iniciácii biologickej terapie**. Etanercept bol zavádzaný do terapie najčastejšie s CyA (7 pacientov) v trvaní 0,83 pacientorokov (10 mesiacov). Keďže CyA nie je vhodný na dlhodobú liečbu, ale je určený predovšetkým k intermitentnému podávaniu, jeho indikácia k zahájeniu liečby biologikom je opodstatnená. Existuje len malý počet štúdií zameraných na liečbu psoriázy ustekinumabom v kombinácii s nebiologickým klasickým liekom. V prezentovanom súbore boli pacienti so psoriázou liečení ustekinumabom (5), ktorým bola kombinovaná terapia ordinovaná. U dvoch pacientov bol ustekinumab iniciovaný spolu s CyA po dobu 3,33 pacientorokov (40 mesiacov).

Podľa výsledkov štúdií Warrena a spol. [4] a Driessena a spol. [5] približne 30 % pacientov so psoriázou liečených biologickou terapiou užíva aj MTX. Z prezentovaného súboru 134 pacientov so psoriázou malo k liečbe biologikom pridaný MTX 46 (34 %) pacientov. V skupine 69 pacientov s kombinovanou terapiou psoriázy dostávalo MTX až 66 %. MTX bol najčastejšie voleným pridaným liekom k liečbe psoriázy adalimumabom (33 pacientov) alebo ustekinumabom (3 pacienti). CyA bol pridaný do liečby psoriázy etanerceptom u 10-tich pacientov. CyA bol druhým najčastejšie voleným liekom ako kombinácia s biologikom. Acitretín bol pridaný do liečby psoriázy adalimumabom u najmenšieho počtu pacientov, v trvaní 9,75 pacientorokov. V skupine pacientov liečených etanerceptom alebo ustekinumabom nebola použitá dvojkombinácia liečby psoriázy s acitretínom ani v jednom prípade adalimumabom a etanerceptom. Trojkombinácie MTX s CyA alebo CyA s acitretínom boli podávané iba pacientom so psoriázou liečených etanerceptom alebo adalimumabom v ojedinelých prípadoch, kde si rozsah ochorenia a pridružené komplikácie takúto liečbu vyžadovali.

# Stelara<sup>®</sup> pre beh na dlhú trať v indikáciách PsO a PsA<sup>1</sup>



SPC STELARA



## Skrátená informácia o lieku STELARA:

**Názov lieku a lieková forma:** STELARA 45 mg injekčný roztok resp. injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke. **Účinná látka:** ustekinumab 45 mg v 0,5 ml. **Indikácie\*:** Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej formy psoriázy u dospelých pacientov, u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď na iné systémové terapie, vrátane cyklosporínu, MTX alebo PUVA, prípadne sú im takéto terapie kontraindikované alebo ich netolerujú. Liečba psoriatickej artritídy u dospelých pacientov v monoterapii alebo v kombinácii s MTX ak nebola odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD dostatočná. Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u adolescentných pacientov od 12 rokov a starších, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní alebo netolerujú iné systémové terapie alebo fototerapie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, klinicky závažná aktívna infekcia. **Zvláštne upozornenie:** Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku infekcií a reaktivovať latentné infekcie. Pred začatím terapie liekom STELARA je potrebné pacienta vyšetriť na prítomnosť infekcie tuberkulózy. STELARA sa nesmie podávať chorým s aktívnou tuberkulózou. Ustekinumab môže mať potenciál zvyšovať riziko vzniku malignity. Neodporúča sa podávať živé vírusové alebo živé bakteriálne vakcíny (ako BCG) súčasne s liekom STELARA. Pred očkovaním živými vírusovými alebo živými bakteriálnymi vakcínami sa terapia nemá podávať najmenej 15 týždňov od poslednej dávky a k terapii sa možno vrátiť najskôr 2 týždne po očkovaní, zriedkavo sa môže vyskytnúť anafylaxia a angioedém. U pacientov so psoriázou bola po liečbe ustekinumabom hlásená exfoliatívna dermatitída. Ďalšie v SmPC. **Nežiaduce účinky a predávkovanie:** Najčastejšie: nazofaryngitída, bolesť hlavy a infekcia horných dýchacích ciest. Najzávažnejšia: závažná reakcia z precitlivosti vrátane anafylaxie. Jednotlivé dávky v množstve do 6 mg/kg bez dávkového obmedzenia vzhľadom na toxicitu. Ďalšie v SmPC. **Interakcie:** Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí. U súčasne podávaných liekov (paracetamol, ibuprofén, kyselina acetylsalicylová, metformín, atorvastatín, levotyroxín) sa nezistili žiadne náznaky interakcie. **Veľkosť balenia:** 1 injekčná liekovka resp. 1 naplnená striekačka. **Dávkovanie a spôsob podávania\*:** Ložisková psoriáza a psoriatická artritída: úvodná dávka 45 mg podaná subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 45 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. U pacientov,

u ktorých sa nedostavila klinická odpoveď ani po 28 týždňoch liečby, treba uvažovať o prerušení terapie. Pacienti s hmotnosťou > 100 kg: 90 mg subkutánne v 0. týždni, po čom nasleduje dávka 90 mg v 4. týždni, potom sa liek podáva každých 12 týždňov. Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov): nie je potrebné upravovať dávkovanie. Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov (12 rokov a viac): odporúčaná dávka je odvodená od telesnej hmotnosti v čase dávkovania v 0. a 4. týždni, a potom každých 12 týždňov ako subkutánna injekcia, viac viď SmPC. Spôsob podávania: subkutánna injekcia, miestami aplikácie nemajú byť plochy kože postihnuté psoriázou. Poruchy pečenejových a obličkových funkcií: podanie sa neskúmalo. **Ťarchovosť a dojčenie:** Neodporúča sa užívať liek STELARA počas gravidity, ženy vo fertilnom veku majú používať počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe účinný spôsob antikoncepcie. Je potrebné rozhodnúť, či prerušiť laktáciu počas liečby a ešte 15 týždňov po liečbe alebo či prerušiť terapiu liekom STELARA so zretelom na prínos laktácie pre dieťa a prínos terapie pre pacientku. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** STELARA nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Možná lieková závislosť:** Nevyvoláva závislosť. **Registračné čísla:** EU/1/08/494/001 resp. EU/1/08/494/003. **Upozornenia na uchovávanie:** Uchovávať v chladničke, chrániť pred mrazom a svetlom. Čas použiteľnosti 2 roky. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Janssen-Cilag International NV, Beerse, Belgicko. **Dátum poslednej revízie textu\*:** 24.6.2015. **Spôsob výdaja a úhrady lieku:** Liek je viazaný na lekársky predpis a je plne hrađený zo zdravotného poistenia. Skôr, ako liek predpíšete, oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku (SmPC), ktorá je dostupná na vyžiadanie. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SmPC) alebo na adrese: Janssen, Johnson & Johnson, spol. s r. o., Karadžičova 12, 821 08 Bratislava, tel: +421 (0)2/3240 8400, fax: +421 (0)2/3240 8490, www.janssen.sk

\*aktuálne zmeny v SmPC

1. SmPC STELARA 45 mg injekčný roztok resp. injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke, dátum revízie textu: Jún 2015

## Literatúra

1. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, et al. The impact of psoriasis on quality of life: Results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001;137: 280-284.
2. Jensen P, Skov L, Zachariae C. Systemic combination treatment for psoriasis: a review. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 341-349.
3. Marquez C, Bair SM, Smithberger E, et al. Systemic retinoids for chemoprevention of non-melanoma skin cancer in high-risk patients. *J Drugs Dermatol* 2010;9(7): 753-758.
4. Warren RB, Brown BC, Carmichael A J, Griffiths CE. Longterm control of recalcitrant psoriasis with combination infliximab and methotrexate. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 415-416.
5. Driessen RJ, Boezeman JB, Van De Kerkhof PC, De Jong EM. Three-year registry data on biological treatment for psoriasis: the influence of patient characteristics on treatment outcome. *Br J Dermatol* 2009;160: 670-675.
6. Cather JC, Crowley JJ. Use of biologic agents in combination with other therapies for the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2014;15: 467-478.
7. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled Trial. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3279-3289.
8. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for longterm treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007;56: 476-488.
9. De Groot M, Teunissen MBM, Picavet DI, et al. Adalimumab in combination with methotrexate more effectively reduces the numbers of different inflammatory cell types in lesional psoriatic skin than does single treatment with adalimumab or methotrexate. *Br J Dermatol* 2008;158(6): 1401.
10. Karanikolas GN, Koukli EM, Katatsalira A, et al. Adalimumab or cyclosporine as monotherapy and in combination in severe psoriatic arthritis: results from a prospective 12-month nonrandomized unblinded clinical trial. *Journal of Rheumatology* 2011;38 (11): 2466-2474.
11. Zachariae C, Mork NJ, Reunal T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2008;88: 495-501.
12. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol* 2008;158: 1345-1349.
13. D'angelo S, Cutro MS, Lubrano E, et al. Combination therapy with ciclosporin and etanercept in patients with psoriatic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010; 69 (5): 934-935.
14. Atzeni F, Boccassini L, Antivalle M, et al. Etanercept plus ciclosporin versus etanercept plus methotrexate for maintaining clinical control over psoriatic arthritis: a randomised pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011; 70 (4): 712-714.
15. Vena GA, Cassano N, Loconsole F, et al. Sequential treatment of psoriasis with infliximab followed by cyclosporin. Preliminary results of an open-label prospective study. *G Ital Dermatol Venereol* 2006; 141: 221-225.
16. Lee EJ, Shin MK, Kim NI. A clinical trial of combination therapy with etanercept and low dose cyclosporine for the treatment of refractory psoriasis. *Ann Dermatol* 2010; 22: 138-142.
17. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis. *Br J Dermatol* 2009;161(5): 987-1019.
18. Heinecke GM, Lubner AJ, Levitt JO, Lebwohl MG. Combination use of ustekinumab with other systemic therapies: a retrospective study in a tertiary referral center. *J Drugs Dermatol*, 2013;12: 1098-1102.