

Postavenie sekukinumabu v Európskych odporúčaníach pre systémovú liečbu psoriázy

Secukinumab in the European Guidelines for the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris

Gulánová, B.

Dermatovenerologická klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

korešpondencia: barbora.gulanova@gmail.com

Súhrn

Psoriáza je chronické kožné ochorenie mediované pamäťovými T lymfocytmi na genetickom podklade. Incidencia psoriázy je u 2 – 4 % populácie. Chronický priebeh tohto ochorenia významne znižuje spoločenské uplatnenie a kvalitu života pacienta.

V súčasnosti máme k dispozícii viaceré biologické liečivá, ktoré pôsobia cielene na konkrétne zložky imunitného systému. Sú to proteíny syntetizované rekombinantnými DNA technikami (genetické inžinierstvo). V liečbe psoriázy boli ako prvé používané biologické liečivá s účinkom na TNF α (*Tumor necrosis factor α*) a vyvíjajú sa nové lieky s cieľným zameraním na iné cytokíny ako IL-17 a IL-23.

Sekukinumab je rekombinantná plne humánna monoklonálna protilátka typu IgG₁/ κ selektívne inhibujúca prozápalový interleukín IL-17A, ktorý je produkovaný prevažne pomocnými Th17 lymfocytmi. Je určený na liečbu stredne závažnej až závažnej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Podáva sa v subkutánnej injekcii naplneným perom.

V Európe je schválený ako 1. línia systémovej liečby chronickej ložiskovej stredne závažnej až závažnej psoriázy u dospelých. Napriek tomu je indikačnými obmedzeniami hradený až ako 2. línia biologickej liečby. Miesto sekukinumabu v prvej línii biologickej liečby ale jednoznačne potvrdili Európske S3-odporúčania pre systémovú liečbu psoriázy, ktoré sekukinumabu udelili najvyšší stupeň 1 - „silné odporúčanie“ (*we recommend* ↑↑) pre indukčnú aj dlhodobú liečbu.

Tento článok je zameraný na účinnosť a bezpečnostný profil sekukinumabu a jeho postavenie v Európskych S3 odporúčaníach na systémovú liečbu psoriázy.

Kľúčové slová: biologická liečba, sekukinumab, anti IL-17A, psoriáza, psoriatická artritída

Abstract

Psoriasis is a chronic skin disease mediated by memory T-lymphocytes on the genetic base. Psoriasis occurs in 2 to 4% of the population. The chronic type of this disease significantly decreases the patient's social status and quality of life. Currently we dispose of several types of biological treatment targeted on certain components of the immune system. These biologic agents are proteins synthesized by using recombinant DNA techniques (genetic engineering). In the therapy of psoriasis the first used biologicals targeted on TNF α . Nowadays there are new agents aimed at other cytokines as IL-17 or IL-23.

Secukinumab is a recombinant fully human monoclonal antibody of the IgG₁/ κ type selectively inhibiting proinflammatory cytokine IL-17A, which is predominantly produced by Th17 T helper lymphocytes. It is approved for treatment of moderate to severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis. It is administered subcutaneously by a pre-filled pen.

In Europe secukinumab is approved as the first line of the systemic treatment of the moderate to severe plaque psoriasis in adults. However, because of the indication limitations it is reimbursed only as the second line of the biologic treatment. But the place of secukinumab in the first line of biologic treatment has been unambiguously confirmed by the European S3-Guidelines for systemic treatment of psoriasis vulgaris, which gave secukinumab the highest level 1 – the “strong recommendation” (*we recommend* ↑↑) for both the induction and long-term treatment.

This article is aimed at efficacy and safety of secukinumab as well as its role in the European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris.

Key words: biological treatment, secukinumab, anti IL-17A, psoriasis, psoriatic arthritis

Úvod

Sekukinumab bol vyvinutý spoločnosťou Novartis s pracovným označením AIN457 a prvá publikácia bola z prvej a druhej fázy klinických skúšaní vydaná v roku 2010. V januári 2015 americká FDA (*Food and Drug Administration*) aj Európska lieková agentúra EMA (*European Medicines Agency*) a Európska komisia schválili sekukinumab na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých. Bola to prvá IL-17A inhibujúca látka, ktorá bola kedy schválená. V januári 2016 bol sekukinumab schválený aj na liečbu dospelých pacientov so psoriatickou artritídou a ankylozujúcou spondylitídou.

V Európe je schválený ako 1. línia systémovej liečby chronickej ložiskovej stredne závažnej až závažnej psoriázy u dospelých. Napriek tomu je indikačnými obmedzeniami Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre úhradu na základe verejného zdravotného poistenia schvaľovaný zdravotnými poisťovňami až ako 2. línia biologickú liečby. Miesto sekukinumabu v 1. línii biologickú liečby ale jednoznačne potvrdili Európske S3 odporúčania pre systémovú liečbu psoriázy (*European S3-Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris*), elektronicky publikované v septembri 2017, ktoré sekukinumabu udelili najvyšší stupeň 1 „silné odporúčanie“ (*we recommend* ↑↑) pre použitie na indukčnú aj dlhodobú liečbu v 1. línii alebo 2. línii systémovej liečby, ak fototerapia a konvenčná systémová liečba nedosiahla dostatočnú odpoveď alebo je kontraindikovaná alebo netolerovaná [1].

Aktualizácia Európskych S3 odporúčaní pre systémovú liečbu psoriázy Európske dermatologické fórum (EDF) v spolupráci s Európskou akadémiou dermatológie a venerológie (EADV) a Medzinárodnou radou pre psoriázu (IPC) pre sekukinumab bola vydaná na základe konsenzovej konferencie v novembri 2016 použitím formálnej konsenzovej metodológie pre silu odporúčania [1].

Liečba psoriázy sekukinumabom

Silný konsenzus sa dosiahol pre Inštrukcie pre použitie sekukinumabu – pred začatím liečby, počas liečby a po ukončení liečby, ktoré sa vo väčšine odporúčaných vyšetreniach zhoduje s inými biologikami. Pred začatím liečby sekukinumabom nie je na rozdiel od adalimumabu, etanerceptu a infliximabu potrebné preverenie prítomnosti kongestívneho srdcového zlyhávania, neurologických chorôb a symptómov. Je ale potrebné preverenie prítomnosti Crohnovej choroby a komedikácie (napr. warfarínu). (Pre kompletný zoznam pozri [1]).

Dávkovanie

Odporúčané dávkovanie je 300 mg sekukinumabu v subkutánnej injekcii v počiatočnom dávkovaní (v iniciálnej fáze) v týždni 0, 1, 2 a 3, nasledovanými mesačnými udržiavacími dávkami od 4. týždňa. Každá 300 mg dávka sa podáva v dvoch subkutánnych injekciách po 150 mg [1].

Nežiaduce účinky/Bezpečnosť

Medzi veľmi časté nežiaduce účinky s frekvenciou viac ako 10 % patria infekcie horného dýchacieho traktu ako nazofaryngitída a rinitída, časté (frekvencia od 1 % - 10 %) sú orálny herpes, rhinorea, hnačka, žihľavka, príležitostne sa vyskytnú orálna kandidóza, neutropénia, dermatofytóza nôh (*Tinea pedis*), zápal zvukovodu, zápal spojiviek [1, 2].

Infekcie

V klinických skúšaníach v liečbe ložiskovej psoriázy boli v období kontrolovanom placebom popisované infekcie u 28,7 % pacientov liečených sekukinumabom a 18,9 % pacientov liečených placebom. Väčšina prípadov infekcií boli mierne alebo stredne závažné infekcie horných dýchacích ciest, ktoré nevyžadovali prerušenie liečby. Kvasinkové infekcie kože a slizníc boli častejšie so sekukinumabom, reagovali na štandardnú liečbu a nebolo potrebné prerušiť liečbu [1, 2].

Neutropénia

Neutropénia bola vo väčšine prípadov mierna, prechodná a reverzibilná. U 0,5 % pacientov bola pozorovaná neutropénia 3. stupňa bez závislosti od dávky alebo časového vzťahu k infekciám [1].

Imunogenita

Špecifické protilátky proti sekukinumabu boli nájdené pomocou *Meso Scale Discovery bridging assay* (senzitivita 4 ng/ml). Zo 2842 pacientov, ktorí sa zúčastnili 6 klinických skúšaní fázy II, 11 pacientov (0,4 %) vyvinulo protilátky proti lieku a z nich u 3 pacientov boli neutralizačné [1].

Crohnova choroba

Effekt sekukinumabu na Crohnovu chorobu bol zisťovaný v randomizovanej placebom kontrolovanej *proof of concept* štúdií. Sekukinumab bol podávaný intravenózne v dávke 2x10 mg/kg v 1. a 22. deň. Štúdia bola ukončená predčasne pre nedostatočný účinok sekukinumabu na Crohnovu chorobu. Štyria z 39 pacientov uvádzali exacerbáciu Crohnovej choroby. V tretej fáze klinických skúšaní v liečbe psoriázy boli popísané 3 prípady Crohnovej choroby ako závažný vedľajší účinok liečby, z toho 2 boli exacerbácie už pred liečbou zisteného ochorenia. Preto u pacientov so psoriázou a súčasne známou Crohnovou chorobou by mala byť na mieste zvýšená opatrnosť a mali by sa zvažovať v liečbe alternatívne biologické liečivá pred použitím sekukinumabu [1].

Špeciálne okolnosti počas liečby sekukinumabom

Chirurgia

Skutočné údaje z praxe pri perioperačnom manažmente pacienta v liečbe sekukinumabom ešte nie sú k dispozícii. Doteraz sa nenašiel dôkaz, že kontinuálna liečba sekukinumabom by mohla viesť k perioperačným komplikáciám. Pri nutnosti malých chirurgických zákrokov, napr. na koži alebo pri stomatologických ošetrovaniach, liečba sekukinumabom môže kontinuálne pokračovať. V prípade veľkého chirurgického zásahu by sa vysadenie sekukinumabu malo zväziť individuálne od prípadu k prípadu s prihliadnutím na samotného pacienta, jeho sprievodné ochorenia, riziko infekcie, riziko zhoršenia psoriázy a po konzultácii náročnosti zákroku s chirurgom [1].

Dôležité kontraindikácie a obmedzenia

Absolútne kontraindikácie:

1. Vážna akútna infekcia (napr. TBC).
2. Precitlivenosť na účinnú látku a pomocné látky prípravku.
3. Tehotenstvo alebo laktácia.
4. Potreba alebo súbežné použitie živej atenuovanej vakcíny.

Relatívne kontraindikácie:

1. Akútne a chronické infekcie (predchádzajúca, latentná alebo aktívna TBC, hepatitída B alebo C, HIV).
2. Malignity alebo lymfoproliferatívne ochorenia.
3. Opatrnosť pri zvažovaní použitia sekukinumabu v liečbe u pacientov s Crohnovou chorobou pre možné riziko opätovného vzplanutia zápalového ochorenia čreva [1].

Liekové interakcie

Kombinácie sekukinumabu a iných imunosupresívnych liekov (okrem metotrexátu) neboli študované. IL-17 nemá priamy efekt na expresiu CYP450. Protizápalový účinok sekukinumabu môže ovplyvniť hladiny CYP450 a z toho dôvodu by mohol mať liek interakcie s liekmi závislými na cytochróme P450, najmä s tými, ktoré majú úzke terapeutické spektrum ako napr. warfarín. Odporúča sa terapeutické monitorovanie takýchto liečiv pri zavádzaní sekukinumabu do liečby [3]. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4) [3].

Predávkovanie

Nie sú známe žiadne prípady predávkovania. V klinických štúdiách boli podávané dávky do 30 mg/kg intravenózne. V prípade predávkovania by mal byť pacient monitorovaný a mala by mu byť ihneď podaná adekvátna symptomatická liečba [1].

Podávanie lieku u starších osôb

Farmakokinetická analýza s obmedzeným počtom starších pacientov (n = 71 pacientov s vekom ≥ 65 rokov a n = 7 ≥ 75 rokov) dokázala, že klírens u starších pacientov a pacientov mladších ako 65 rokov bol podobný [1].

Kvalita dôkazov – sekukinumab

Do hodnotenia na základe dôkazov (*evidence based assesment*) bolo zahrnutých 8 štúdií skúmajúcich sekukinumab.

Sekukinumab (150 mg alebo 300 mg) v porovnaní s placebom

Sekukinumab je účinnejší ako placebo v indukčnej aj udržiavacej fáze liečby na základe odpovede PASI 75/90 a dosiahnutia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“.

Sekukinumab v rôznom dávkovaní

Sekukinumab 300 mg v porovnaní s dávkou sekukinumabu 150 mg je účinnejší v indukčnej liečbe na základe odpovede PASI 75/90 a dosiahnutia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“. Nástup účinku bol kratší pri dávke 300 mg. Dávka sekukinumabu 300 mg preukázala superioritu v udržiavacej fáze liečby na základe hodnotenia

účinnosti odpoveďou PASI 75/90 a dosiahnutia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“.

Sekukinumab (150 mg alebo 300 mg) v porovnaní s etanerceptom (50 mg BIW)

Sekukinumab bol účinnejší ako etanercept v indukčnej fáze na základe odpovede PASI 75/90, dosiahnutia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“. Nástup účinku bol rýchlejší pre sekukinumab 300 mg aj 150 mg v porovnaní s etanerceptom. Sekukinumab bol tiež účinnejší v udržiavacej liečbe na základe hodnotenia odpovede PASI 75/90 a dosiahnutia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“.

Sekukinumab 300 mg v porovnaní s ustekinumabom (45 mg/90 mg)

Sekukinumab bol účinnejší ako ustekinumab v indukčnej fáze liečby na základe hodnotenia odpovede PASI 75/90 a hodnotenia PGA „čistá“ alebo „takmer čistá koža“. Nástup účinku bol rýchlejší pre sekukinumab v dávke 300 mg [1].

Terapeutické odporúčania

Odporúčame „*we recommend* ↑↑“ použitie sekukinumabu na indukčnú aj dlhodobú liečbu. Použitie v prvej línii alebo druhej línii (ak fototerapia a konvenčná systémová liečba nedosiahla dostatočnú odpoveď alebo je kontraindikovaná alebo netolerovaná) by malo byť po zvažovaní individuálnych faktorov a regionálnych nariadení.

Terapeutické kombinácie

Pre použitie sekukinumabu s metotrexátom sa dosiahol silný konsenzus pre slabé odporúčanie „*we suggest*“ na základe kombinácie používanej v reumatológii; pre použitie s acitretínom, apremilastom, cyklosporínom a kyselinou fumárovou sa dosiahol silný konsenzus „nie je odporúčanie (○)“ a pre použitie s inými biologikami adalimumabom, etanerceptom, infliximabom a ustekinumabom slabé odporúčanie proti „*we suggest against*“.

Osobitné populácie pacientov

Tuberkulóza

Podľa európskych smerníc sa odporúča skríning na tuberkulózu pred nasadením a počas liečby sekukinumabom, ktorý zahŕňa anamnézu pacienta vrátane kontaktu s tuberkulóznou, röntgenový snímok hrudníka, tuberkulínový kožný test a/alebo IGRA (*Immunoglobulin Gamma Radio Assay - TB spot test*) [1]. U TNF α inhibítorov relatívne riziko tuberkulóznnej infekcie varíruje od 1,5 do 17 oproti zdravej populácii. Riziko je vyššie pri liečbe anti-TNF α monoklonálnou protilátkou než pri liečbe solubilným TNF α receptorom. V americkej štúdii bolo riziko infekcie tuberkulóznou viac než dvakrát vyššie pri infliximabe než pri etanercepte [4].

Podľa Kammüllera *et al*, ktorí hodnotili bezpečnostné údaje z 5 randomizovaných placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy 3 u pacientov so stredne závažnou až závažnou formou ložiskovej psoriázy, inhibícia IL-17 sekukinumabom počas 52 týždňov liečby nedokázala ani jeden prípad reaktívacie latentnej tuberkulózy ani akútnej tuberkulóznnej infekcie. Je nutné zdôrazniť potrebu ďalšieho výskumu úlohy IL-17A v súvislosti s tuberkulóznou, lebo sú

údaje o tom, že $\gamma\delta$ T bunky a $CD4^+$ T lymfocyty produkujúce IL-17 môžu hrať protektívnu alebo patologickú úlohu počas rôznych fáz infekcie *Mycobacterium tuberculosis* [5].

Hepatitídy a iné hepatologické dysfunkcie

Sekukinumab nebol skúšaný u pacientov s poškodením pečene. Latentná hepatitída B alebo C predstavujú relatívnu kontraindikáciu. Odporúča sa konzultácia s hepatológom v prípade klinicky závažného zvýšenia hepatálnych parametrov (3–5-násobok hodnôt) pred nasadením sekukinumabu. Pacienti by mali byť pred liečbou vyšetrení aj na nosičstvo hepatitídy B a C. Nie sú známe farmakokinetické údaje u pacientov s poškodením pečene. Imunoglobulíny G sú eliminované z organizmu cez katabolizmus a poškodenie pečene by nemalo ovplyvňovať klírens sekukinumabu [1].

HIV pozitívny pacient

Nie sú známe údaje o pacientoch s HIV infekciou liečených sekukinumabom. Ak by sa zvažovala liečba sekukinumabom u pacienta bez ďalších alternatív, malo by sa k rozhodnutiu dospieť v spolupráci s infektológom a súčasne úzkostlivo sledovať možný výskyt infekcií [1].

Malignity vrátane lymfómu a rakoviny kože

Zatiaľ neboli publikované žiadne údaje o použití sekukinumabu v liečbe pacientov s rakovinou v osobnej anamnéze. Aj keď nebolo zvýšené riziko rakoviny v tretej fáze klinických skúšaní sekukinumabu v porovnaní s placebom a alternatívnymi liekmi, nedajú sa vyvodiť uspokojivé závery pre chýbajúce údaje pri dlhodobej liečbe pacientov s anamnézou malignít. Tejto populácii nie je možné poskytnúť údaje založené na dôkazoch (*evidence based*). Prebiehajúce postmarketingové registre v reálnom živote poskytnú ďalšie informácie o riziku malignít počas alebo po liečbe sekukinumabom. Európske S3 smernice (aktualizácia z r. 2015) [6] odporúčajú každý prípad pacienta so súčasnou alebo nedávnou malignitou (za posledných 5 rokov) individuálne konzultovať s onkológom a s ohľadom na želanie pacienta. Pri rozhodovaní treba brať do úvahy typ a štádium malignity, riziko rekurencie a záťaž psoriázou u individuálneho pacienta [1].

Neurologické ochorenia

Zatiaľ boli dokumentované dve závažné neurologické choroby komplikujúce systémovú liečbu psoriázy, a to demyelinizačné ochorenia pri TNF α inhibítoroch a progresívna multifokálna leukoencefalopatia pri efalizumabe a fumarátach. Sú zriedkavé, ale zistili sa až po niekoľkých rokoch po uvedení liečiva na trh. Zatiaľ sa neukazuje, že by bol sekukinumab asociovaný so špecifickými nepriaznivými účinkami u pacientov s neurologickými poruchami [1].

Ischemická choroba srdca a kongestívne srdcové zlyhanie

IL-17 nehrá prominentnú rolu pri chronickom srdcovom zlyhavaní, môže byť ale zapojený do choroby koronárnych artérií. Štúdie za 5 rokov nedokázali zvýšené riziko výrazných srdcovo-cievnych ťažkostí u pacientov liečených sekukinumabom v porovnaní s placebom [1].

Diabetes mellitus

Signifikantná časť pacientov zahrnutých v klinických štúdiách mala *diabetes mellitus*. Nedokázalo sa, že by sekukinumab mal negatívny efekt na kontrolu diabetu [1].

Zlyhanie obličiek/zhoršenie renálnych funkcií

V pilotných štúdiách nebol zaznamenaný akútny nepriaznivý účinok spojený so zhoršením obličkových funkcií [1].

Plánovanie rodičovstva

Sekukinumab má biologický polčas (T1/2) 27 dní. Ak sa má dodržať štandard pri plánovaní gravidity, odporúča sa vysadiť liečivo s neznámym dopadom na tehotnosť pred plánovaným tehotenstvom v čase, ktorý sa rovná 5-násobku biologického polčasu. V prípade sekukinumabu je to 135 dní (viac ako 19 týždňov) pred koncepciou. European S3 Guideline odporúča používať antikoncepciu až 20 týždňov po vysadení sekukinumabu. Čo sa týka tehotenstva pri liečbe sekukinumabom, nie sú údaje u ľudí, ale zo štúdií na zvieratách je známe, že u makakov dlhochvostých nebol zvýšený počet malformácií. Takisto nie sú známe údaje pri laktácii, nepredpokladá sa však exkrécia do mlieka. Zatiaľ je sekukinumab pri dojčení kontraindikovaný. Nezaznamenali sa známky teratogenity plodu, ak je otec liečený sekukinumabom. Sekukinumab nemá žiadny účinok na fertilitu u zvierat, u ľudí to hodnotené nebolo [7].

Očkovanie

Pacienti liečení sekukinumabom môžu dostávať inaktívované alebo neživé vakcíny. Sú publikované dôkazy o tom, že u pacientov liečených sekukinumabom sa po vakcinácii proti chrípke alebo meningokokom vytvorila adekvátna humorálna odpoveď. Podľa odporúčaní smerníc by sa živé vakcíny pri liečbe sekukinumabom podávať nemali [1].

Psoriatická artritída

Použitie sekukinumabu je odporúčané „*recommended* ↑↑“ u pacientov so psoriatickou artritídou bez adekvátnej odpovede na minimálne jeden konvenčný syntetický chorobu modifikujúci liek (csDMARD), u ktorých liečba TNF inhibítormi nie je vhodná [3]. Toto odporúčanie bolo prebraté z odporúčaní Európskej ligy proti reumatizmu (EULAR – *European League Against Rheumatism*) pre manažment pacienta so psoriatickou artritídou. Posledný „*update*“ týchto odporúčaní bol v roku 2015, kedy bol sekukinumab v Európe registrovaný, a aj napriek tomu zaradila EULAR komisia sekukinumab do 1. línie biologickej liečby, s prihliadnutím na fakt, že v danom čase chýbali dlhodobé účinnostné a bezpečnostné dáta sekukinumabu, a preto komisia uprednostnila liečbu TNF-inhibítormi pred novšími biologikami [8].

Zatiaľ čo na Slovensku je liečba psoriázy sekukinumabom hradená zdravotnými poisťovňami v 2. línii, liečba pacientov

so psoriatickou artritídou indikovaná reumatológom je uhrádzaná už v **1. línii**, a to v dávke 150 mg u pacientov s ľahkou formou psoriázy a u pacientov, ktorí nepodstúpili liečbu anti-TNF α -preparátmi. Reumatológ indikuje dávku 300 mg u pacienta so psoriatickou artritídou so stredne závažnou až závažnou formou psoriázy alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na anti-TNF α -liečbu.

Záver

Na základe štúdií možno sekukinumab považovať za účinný liek na liečbu stredne závažnej až závažnej psoriázy s dobrým bezpečnostným profilom a nízkym výskytom nepriaznivých reakcií. V klinických štúdiách zaznamenal sekukinumab lepšiu účinnosť v liečbe, ako aj v zlepšení kvality života pacientov so psoriázou v porovnaní s etanerceptom a ustekinumabom [1, 2].

Literatúra

1. Nast A, Spuls PI, van der Kraaij G, et al.: European S3 Guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – Update Apremilast and Secukinumab EDF in cooperation with EADV and IPC J Eur Acad Dermatol Venereol 2017, 31(12): 1951-1963.
2. Part M, Šimaljaková M: Účinnosť sekukinumabu pri liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy. Liečba dermatovenerologických ochorení 2016, 4(4): 4-7.
3. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cosentyx , 08/2017, www.sukl.sk.
4. Xie X, Li F, Chen JW, Wang J: Risk of tuberculosis infection in anti-TNF- α biological therapy: from bench to bedside. J Microbiol Immunol Infect 2014, 47(4): 268-274.
5. Kammüller M, Tsai TF, Griffiths CE, et al.: Secukinumab treatment shows no evidence of increased Mycobacterium tuberculosis infections. Clin Transl Immunology 2017, 6(8): e152.
6. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al.: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015, 29(12): 2277-2294.
7. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, et al.: Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration, Australasian Journal of Dermatology. 2017, Epub ahead of print. doi: 10.1111/ajd.12641
8. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al.: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2015; 0: 1-12.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Novartis Slovakia s.r.o.
SK1803787747*