

Liečba psoriázy IL12/23 v detskej populácii - naše prvé skúsenosti

Treatment of Psoriasis with anti – IL12/23 Molecule in Children Population – our First Experiences

Martinásková, K.¹, Vorčáková, K.²

¹Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica s poliklinikou A. Reimana, Prešov

²Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: martinaskova@fnspresov.sk • karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Psoriáza je v súčasnosti chápaná ako systémový zápal, imunologicky mediované ochorenie kože na základe genetickej predispozície, ktoré v 1/3 prípadov začína v detskom veku. Aj keď v zásade subtypy psoriázy u detí sú obdobné ako u dospelých, detská psoriáza sa odlišuje distribúciou, morfológiou, klinickou symptomatológiou od psoriázy dospelých. Biologická liečba u detí sa obohatila o ďalšie prípravky v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy. Autori poukazujú na prvé skúsenosti s biologickou liečbou interleukín 12/23 u 13-ročného adolescenta s chronickou ložiskovou psoriázou aj psoriatickou artritídou. Diskutujú o možnostiach biologickej liečby v detskom veku. Interdisciplinárna spolupráca s pediatrickými špecialistami je nevyhnutná pre úspešnú liečbu.

Kľúčové slová: psoriáza, deti, adolescenti, systémová liečba, biologická liečba, etanercept, adalimumab, ustekinumab

Abstract

Psoriasis is currently seen as systemic inflammation, immunologically mediated skin disease based on genetic predisposition, which in 1/3 cases begins in child age. Although in principle the subtypes of psoriasis in children are similar to those in adults, childhood psoriasis is distinguished by distribution, morphology, clinical symptomatology from adult psoriasis. Biological treatment in children is enlarged for other preparations in the treatment of chronic plaque psoriasis. The authors present the first experience with the biological treatment with interleukin 12/23 in 13 years of adolescent with chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis. They discuss options for biological treatment in the child's age. Interdisciplinary cooperation with paediatric specialists is essential for successful treatment.

Key words: psoriasis, children, adolescents, systemic therapy, biologic therapy, etanercept, adalimumab, ustekinumab

Úvod

Psoriáza je zápalové ochorenie kože imunologicky sprostredkované s akútne exantematickým alebo chronicko-stacionárnym priebehom, vzniknuté na základe zdedenej dispozície, kde dôležitú úlohu zohrávajú takzvané rizikové psoriázu spúšťajúce faktory.

Psoriáza postihuje 2 až 5 % populácie. V detskom veku tvorí 4 % všetkých chorých s dermatózami u detí do 16 rokov veku. Tollefson [1] uvádza incidenciu psoriázy u detí 40,8/100 000 s prevalenciou, ktorá stúpa s vekom [2]. Asi jedna tretina dospelých postihnutých psoriázou udáva začiatok ochorenia v detskom veku [3].

V priebehu etiopatogenézy psoriázy vzniká veľké množstvo prozápalových cytokínov (TNF-alfa, IL6, IL17, IL20, IL23), ktoré následne ovplyvňujú ostatné orgány a vedú k chronickému systémovému zápalu. Množstvo protizápalových cytokínov závisí od závažnosti ochorenia [4].

Psoriáza u detí sa svojim klinickým obrazom aj priebehom líši od psoriázy dospelých. Má svoje vývojové štádiá, ktoré si vyžadujú podľa typu psoriázy cieľnú liečbu. Nie je možné

aplikovať u detí postihnutých psoriázou všetky skúsenosti s liečbou dospelých [5]. Každý typ psoriázy v detskom veku vyžaduje cieľnú liečbu. Liečba psoriázy v detskom veku je preto problematická. Väčšina postihnutých detí so psoriázou je liečená lokálnymi prípravkami. Preto výber externa a aj jeho lieková forma (masti, krémy, roztoky) sa zvolí po zvážení veku dieťaťa, type výsevu, rozsahu postihnutia aj jeho lokalizácie. Steroidné externá, zvyčajne nefluorované, sú indikované na zvládnutie akútnej fázy ochorenia a sú určené len na krátkodobé použitie. Aj napriek množstvu topických prípravkov, ktoré nám farmaceutický priemysel ponúka, je dôležité, že topická liečba je vhodná len na menej závažné formy ochorenia. Stredne ťažká a ťažká forma psoriázy aj u detí si vyžaduje iné postupy v liečbe.

Systémová liečba v detskom veku je indikovaná u závažných foriem psoriázy. Asi 20 % detí so psoriázou užíva systémovú liečbu [6]. Na prvom mieste sú to antibiotiká, ktoré slúžia na potlačenie akútneho alebo chronického zápalu ako spúšťača psoriázy. Rovnako cieľná defokalizácia je súčasťou liečby. Retinoidy zasahujú do procesu proliferácie a keratinizácie a sú určené na závažné

pustulózne a erythrodermické formy psoriázy [7, 8]. Ďalšími alternatívami liečby je cyklosporín a metotrexát. Systémová imunosupresívna aj liečba retinoidmi v detskom veku je liečbou voľby skúseným špecialistom po dôkladnom zvážení prínosov a rizika a aj dôkladnom monitorovaní príslušných laboratórnych parametrov a tolerancii pacienta [9].

Biologická liečba je systémovou liečbou, ktorá pôsobí na molekulovej úrovni a zasahuje do patomechanizmov imunologických pochodov zodpovedných za vznik psoriázy. Výroba biologík je nákladná a liečba finančne náročná. V pediatrickej praxi v gastroenterológii aj v reumatológii sa biologiká podávajú viac ako 10 rokov pri Crohrovej chorobe aj závažných artritídach, vrátane psoriatickej [10].

V Slovenskej republike od 1.7.2009 je možné u detí

so psoriázou podávať biologickú liečbu anti-TNF-alfa (etanercept) v injekčnej forme. Jednalo sa o prvé biologikum pre indikáciu v detskej dermatológii, anti-TNF-alfa solubilný a plne humánný receptor, ktorý sa podáva vo forme injekčného roztoku pri subkutánnom podaní. Etanercept je indikovaný k liečbe ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich od 8 rokov, neskôr od 6 rokov života pri postihnutí viac ako 10 % povrchu tela a PASI nad 12, ak ochorenie trvá viac ako 6 mesiacov a pri zlyhaní inej systémovej liečby aj fototerapie za posledných 6 týždňov [11].

Od r. 2015 sa rozšírila paleta biologík pre liečbu chronickej ložiskovej psoriázy o ďalšie preparáty (Tabuľka č. 1). Systémová liečba - biologická v detskom veku [12,13].

Tabuľka č. 1 • Systémová terapia: biologická liečba upravená podľa Fotiadou a kol. a Luu a kol.

Účinná látka	Mechanizmus účinku	Status schválenia pre liečbu psoriázy u detí
Etanercept	TNF- α inhibítor, fúzny receptorový proteín	Schválený EMA v roku 2009 k liečbe detí ≥ 6 rokov so závažnou chronickou ložiskovou psoriázou po neadekvátnej odpovedi na systémovú liečbu alebo fototerapiu ^{1,2}
Adalimumab	TNF- α inhibítor, MAb	Schválený v r. 2015 ako prvolíniová liečba ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí od 4 rokov a u dospievajúcich, u ktorých reakcia na lokálnu terapiu a fototerapiu nebola dostatočná alebo nie sú pre túto liečbu vhodnými kandidátmi
Infliximab	TNF- α inhibítor, MAb	Neschválený Použitie u pediatrických pacientov iba na základe publikovaných kazuistík alebo neoficiálnych dát ^{1,2}
Ustekinumab	IL-12/IL-23 inhibítor, MAb	Schválený Prebehla klinická štúdia fázy III CADMUS u adolescentov ≥ 10 rokov so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou ^{1,2}

¹ Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2014;5:25–34.

² Luu M, Cordoro KM. The evolving role of biologics in the treatment of pediatric psoriasis. *Skin Ther Lett.* 2013;18:1–4.

Adalimumab – plne humánná monoklonálna protilátka je indikovaná na liečbu závažnej chronickej formy aj dospievajúcich vo veku od 4 rokov života psoriázy u detí, ktoré majú nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu, ale/alebo sú nevhodnými kandidátmi na túto liečbu. Podáva sa vo forme injekcií alebo pera podkožne v dvojtýždňových intervaloch [12].

Prípravok **ustekinumab** – humánná monoklonálna – anti interleukín 12/23 je indikovaná k liečbe ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich od 12 rokov života aj starších so stredne závažnou a závažnou ložiskovou formou psoriázy, ak nie sú schopní znášať fototerapiu alebo iné systémové postupy v liečbe. Podáva sa formou podkožnej injekcie alebo pera subkutánne každých 12 týždňov po úvodnej dávke po 4 týždňoch. Okrem kože pôsobí špecificky aj na psoriatickú artritídu, autoinflatórne ochorenie čreva (Crohnovu chorobu) [14].

Bezpečnosť a účinnosť biologickej liečby v detskom veku je podporená klinickými štúdiami, ktoré majú však limitované počty pacientov oproti dospelým [12].

Ustekinumab je plne humánná monoklonálna protilátka cieleňajúca proti substancii p40 podjednotke. Je považovaná za bezpečnú a efektívnu, u dospelých s výrazným zlepšením psoriázy, čo potvrdila štúdia PHOENIX u dospelých [15, 16].

Nedávno bola ukončená štúdia CADMUS randomizovaná, dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná s cieľom potvrdiť účinnosť a bezpečnosť liečby prípravkom ustekinumab u detí a adolescentov vo veku nad 12 a do 17 rokov života. Pri 2 dávkovaniach v štandardnom 0,750 mg/kg hmotnosti aj v polovičnom dávkovaní 0, 375 mg/kg hmotnosti zaznamenali už v 12. týždni výrazné zlepšenie, PASI 75 a celkovo PASI 90, ktoré pretrvávalo po dobu 52 týždňov. Signifikantne lepšie výsledky sa ukázali pri štandardnom než pri polovičnom dávkovaní ustekinumabu a výrazné oproti placebo. V oboch sledovaných ramenách neboli u pacientov zaznamenané závažnejšie vedľajšie účinky počas sledovania do 60 týždňov [17].

Kazuistika

13-ročný pacient s chronickou ložiskovou psoriázou so začiatkom ochorenia v 6. roku života. Prvé prejavy psoriázy boli v oblasti kapilícia, neskôr chronické ložiskové prejavy na trupe, horných aj dolných končatinách, gluteách, s postihnutím nechtov. V 7. roku života bola vykonaná tonzilektómia. Následne podstúpil fototerapiu, ktorá nemala dostatočný terapeutický efekt. V novembri 2012 bola zahájená liečba cyklosporínom po dobu 3 mesiacov. Pre neefektívnosť liečby bola v januári 2013 zahájená liečba metotrexátom, ktorá rovnako nevedla k výraznému zlepšeniu kožného nálezu. Klinický obraz ochorenia zodpovedal PASI 12,5. Pacient bol odoslaný na Detskú kožnú ambulanciu FNŠP Prešov, kde bola indikovaná liečba anti-TNF-alfa receptorom vo veku 10 rokov života. Pacient bol súčasne sledovaný reumatológom pre polyartralgie, udával bolesti malých kĺbov. Pri prvej návšteve reumatológa bola zistená sinovitída 3. prsta pravej ruky pri HLA B27 pozitívne a Cw6 pozitívne. Nasledujúce 2 roky bola zahájená biologická liečba etanerceptom s dobrým efektom, ktorá však musela byť prerušená pre nežiaducu udalosť – výskyt urtikariálnych prejavov s opuchom až bolestivosťou rúk, urtikariálny výsev aj po tele a tlakové urtiky v axilách, v inguinách (Obr.1). Pozitívny bol tlakový test, reumatológom bola vylúčená reumatologická príčina opuchov rúk. Liečba etanerceptom bola z týchto dôvodov ukončená. Po vynechaní liečby a užívaní antihistaminík sa výsevy v ďalšom neobjavovali. V roku 2016 bola zmenená biologická liečba za adalimumab, ktorý užíval od 01/2016-01/2017. V marci 2017 došlo

k zhoršeniu kožného nálezu na tele v kapilícii a najvýraznejšie na nechtoch rúk. Reumatologický nález supponuje psoriatickú artritídu pri HLA B 27 pozitívne, HLA Cw6 pozitívne a prítomnosťou 2 z malých kritérií - nechťová psoriáza a chronická ložisková psoriáza s PASI 15, čo koreluje s výraznejším zhoršením nechťovej psoriázy. V marci 2017 došlo k zhoršeniu nechťovej psoriázy, aktivácii výsevu na koži a k výraznej aktivácii bolestí kĺbov rúk aj dolnej chrbtice (Obr. 2). Z uvedených dôvodov bol konzultovaný detský reumatológ za účelom prehodnotenia liečby ochorenia, pridania metotrexátu alebo zmeny biologika. Z pohľadu reumatológa bola potvrdená sakroileitída MR vyšetrením, u pacienta bol potvrdený nález psoriatickej artritídy. Z pohľadu detského reumatológa aj dermatológa bola navrhnutá zmena biologickej liečby na ustekinumab. Do prijatia nového schválenia liečby bol pacient dočasne liečený metotrexátom v dávke 15 mg 1-krát v týždni. Od mája 2017 až doteraz je pacient liečený ustekinumabom v dávke 45 mg s.c. 1-krát za 12 týždňov. Kožný nález je s veľmi dobrým terapeutickým efektom, zlepšenie nechťovej psoriázy koreluje so zlepšením kĺbových ťažkostí malých kĺbov rúk (Obr. 3). Rovnako aj reumatologický nález má dobrú odpoveď na liečbu. Pacient počas letných mesiacov sa objavil výsev *pityriasis versicolor* s vymiznutím prejavov po lokálnej liečbe, pacient mal počas liečby ustekinumabom 1-krát infekciu horných dýchacích ciest. V sledovaní 1-krát polročne sú aj dysplastické névy kože pri biologickej aj supresívnej liečbe. Súčasťou liečby je aj udržiavanie zdravého životného štýlu, s redukciou hmotnosti s poklesom BMI z 26,6 na 22,5.



Obr. 1 • Komplikácia biologickej liečby etanerceptom



Obr. 2 • Aktivácia psoriázy pred biologickou liečbou ustekinumabom



Obr. 3 • Zlepšenie nálezu na nechtoch a na koži pri liečbe ustekinumabom - 10/2018

Diskusia

Systémová liečba závažnej formy psoriázy v detskom veku je problematická. Opiera sa o jednotlivé kazuistické referencie a skúseného špecialistu, je liečbou voľby a liečbou „off label“ v detskom veku. Biologická systémová liečba je v súčasnosti obohatená okrem etanerceptu o ďalšie molekuly plne humánne - adalimumab a ustekinumab [10].

Bezpečnosť a účinnosť biologickej liečby u detí je rovnako ako u dospelých podporená klinickými štúdiami. AS Paller v r. 2008 [18] uvádza, že 53 % zo 106 pacientov vo veku od 4 do 7 rokov života, ktorí dostávali etanercept dávke 0,8 mg/kg hmotnosti 1-krát týždenne, dosiahli PGA 0/1

(*Physician's Global Assessment* 0 – čistú kožu alebo 1 – len minimálne prejavy). 57 % dosiahlo PASI 75 (*Psoriasis Area and Severity Index*) 27 % PASI 90 v 12. týždni liečby. Uvedené výsledky korešponujú so štúdiou CADMUS [17], v ktorej bolo zahrnutých 110 pacientov vo veku od 12 do 17 rokov života (priemerný vek 15,2 rokov). Títo boli liečení štandardným (SD) a polovičným (HSD) dávkovaním ustekinumabu v s.c. podaní v intervaloch každých 12 týždňov. Signifikantné zlepšenie PGA 0/1 v oboch ramenách SD (69,4 %) a HSD (67,6 %) oproti placebo (5,4 %) zaznamenali v 12. týždni liečby. Rovnako signifikantné oproti placebo boli aj hodnoty PASI 75 pri SD

(80,6 %), HSD (78,4 %) oproti placebo (10,8 %) a PASI 90 pri SD (61,1 %), HSD (54,1 %) oproti placebo (5,4 %). Pri štandardnom dávkovaní ustekinumabu boli výsledky štúdie porovnateľné so štúdiou PHOENIX [15, 16]. V uvedenej štúdii je rovnako dôležitým faktorom okrem účinnosti aj bezpečnosť liečby, čo bolo rovnako porovnateľné v ďalších štúdiách (PSOLAR) [19]. Počas 60-tich týždňov monitorovania pacientov len v 2 prípadoch zaznamenali závažnejšiu obličkovú infekciu a vzdušnú nákazu. Z ostatných v rámci monitorovania vedľajších účinkov z 508 injekčných podaní len u jedného pacienta zaznamenali reakciu v mieste vpichu (pri SD dávkovaní ustekinumabu). U nášho pacienta sme sa rozhodli pre biologickú liečbu v prvej línii pre etanercept plne humánnu anti TNF-alfa-receptor. V tomto období mal pacient polyartralgie malých kĺbov, ale aj bolesti v dolnej chrbtici. Postihnutie nechtov naznačovalo súvislosť s kĺbovými ťažkosťami pri genetickej predispozícii. HLA (pozit. a CW pozit.). Nakoľko sa v priebehu posledných podaní etanerceptu objavovali urtikariálne výsevy aj opuchy rúk, museli sme túto liečbu v ďalšom vynechať. Reakcie v mieste podania biologika sú nám z praxe známe a nevyžadujú zmenu liečby. Opakované a generalizované prejavy urtikariálne sú dôvodom k prerušeniu liečby a patria k závažnejším vedľajším účinkom (lit. adverse events). Ďalšia liečba anti-TNF-alfa plne humánnou monoklonálnou protilátkou mala spočiatku dobrý liečebný efekt, s ústupom prejavov na koži aj nechtovej psoriázy. Po 15-tich mesiacoch liečby pacient prestal byť responderom, došlo k aktivácii psoriázy, zväčšovali sa bolesti chrbtice. Reumatologickým kompletným vyšetrením bola potvrdená psoriatická artritída. V tomto období bola dôležitá spolupráca s reumatológom ohľadom ďalšieho liečebného postupu. Alternatívou v liečbe bolo pridať k doterajšej liečbe metotrexát, alebo zmena na ďalšiu cieleňú molekulu biologika. Po spoločných úvahách s detským reumatológom sme sa rozhodli pre liečbu ustekinumabom, v ktorej pacient pokračuje. Po 4 podaniach ustekinumabu je kožný nález stabilizovaný s čistou kožou. Za podstatné považujeme výrazné zlepšenie nechtovej psoriázy. Psoriáza nechtov bola prvým príznakom, predchádzala kompletnej diagnostike psoriatickej artritídy. Problémom v liečbe bolo prerušenie biologickej liečby, kedy sa aktivovali bolesti kĺbov a v tomto období pacient musel dostávať metotrexát. Za veľmi dôležité považujeme celkové zlepšenie nielen kožného a reumatologického nálezu, ale aj psychického stavu pacienta

v adolescentnom veku a rovnako možnosť zapojenia sa do bežných spoločenských aktivít. Pacient počas celého obdobia, okrem urtikariálneho výsevu, nemal výraznejšie odchýlky v laboratórnych parametroch. Okrem povrchovej mykózy (pityriasis versicolor), ktorá ustúpila po topickej liečbe, prekonal len bežné respiračné infekcie. Dôležitou súčasťou liečby boli aj režimové opatrenia v životospráve pacienta, udržiavanie telesnej hmotnosti pri zdravom štýle života.

Záver

Psoriáza u detí je ochorením, ktoré je náročné na liečbu pre uvedené špecifiká detského veku. Ochorenie významne pôsobí na psychický vývoj dieťaťa, často je považované za infekciu, obmedzuje pacienta svojimi prejavmi v spoločenských a kolektívnych aktivitách a je trvalým zdrojom psychickej záťaže. Optimálny výber liečby závisí na dôkladnom poznaní ochorenia a jeho zvláštností pre jednotlivé vekové obdobia. Dôkladné spoznanie ochorenia, včasná diagnóza a individuálny prístup sú základom manažmentu liečby.

Biologická liečba ustekinumabom v detskom veku poukazuje na ďalšie možnosti liečby psoriázy ako systémového zápalu.

Záver pre prax

- Systémová liečba psoriázy v detskom veku u závažných foriem má svoje špecifiká a vyžaduje skúseného odborníka;
- biologická liečba prináša nové liečebné postupy aj u detí a adolescentov od 4 do 18 rokov veku (etanercept, adalimumab, ustekinumab);
- účinnosť a bezpečnosť liečby biologikami je podporená klinickými štúdiami, ktoré prinášajú obdobné výsledky ako u dospelých;
- optimálny výber liečby je potrebné zvážiť podľa veku dieťaťa, rozsahu a typu psoriázy, aj genetickej predispozície ku komorbiditám;
- úspešný manažment liečby psoriázy detského veku závisí od včasnej diagnostiky a aj od interdisciplinárnej spolupráce pri liečbe psoriázy ako systémového ochorenia a jeho komplikácií.

Literatúra

1. Tollefson M, Crowson C, McEvoy M et al. Incidence of psoriasis in children: a population based study. *J Am Acad Dermatol* 2010;62: 979-987.
2. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric on set psoriasis with adult on set psoriasis. *Pediatric Dermatol* 2000;17: 174-178.
3. DeWaard – Van der Spek FB, Oranje A. Psoriasis in: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Blackwell Science, 2000, Vol. I., 951s, 11.1, 638.
4. Vorčáková K. Diferenciálna diagnostika nežiaducich účinkov liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom. *Liečba dermatovenerologických ochorení* 2014; 2(2): 8-16.

5. De MollElla, Chang MW, Strober B. Psoriasis in adults and children: Kids are not little people. Clinics Dermatol 2016, DOI:10.1016/j.clindermatol.2016.07.006
6. Kwon H, NaS JoS, et al. Epidemiology and clinical features of pediatric psoriasis in tertiary referral psoriasis. J Dermatol 2012;39: 260-264.
7. Mazzantenta C, et al. Diffuse sterile pustular eruption with changing clinical features in a 2 year old. Pediat Dermatol 2005; 22: 250-253.
8. Pereira T, Veirera, P A, Fernades CJ. Treatment of pustular psoriasis with infliximab in a 3 year old child. Europ J Pediat Dermatol ISSN 1122-7672, 2005, 14s
9. Stahle M, Lysell M. Practical approach to treating children with psoriasis. European Paediatrics 2008; 2(2): 7-10.
10. Schmidt BF, Shah. Biologic response modifiers and pediatric psoriasis. Dermatol 2015; 1-18
11. FDA Center for Drug and Research, Summary Minutes of the Dermatology and Ophthalmology Drug Advisory Committee meeting, June 18,2008. Accessed from <https://www.pharmpendium.com>
12. Fotiadou C, Lazaridou E, Ioannides D. Management of psoriasis in adolescence. Adolesc Health Med Ther 2014; 5: 25-34.
13. Luu M, Cordoro KM. Evolving role of biologics in the treatment of pediatric psoriasis. Skin Ther Lett. 2013;18: 1-4.
14. Kimbal AB, Gordon KB, Langley RG, et al. Safety and efficacy of ABT-874,a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Arch Dermatol 2008;144(2):200-207.
15. Leonardi CL, Kimbal AB, Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patient with psoriasis: 76 week results from a randomised, double-blind, placebo controlled trial/ PHOENIX 1). Lancet 2008;371: 1675-1674.
16. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). Lancet 2008 May 17;371(9625):1675-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60726-6
17. Landells I, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate plaque psoriasis: Results of the randomized phase 3 CADMUS study. J Am Acad Dermatol 2015
18. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, Gottlieb AB, et al. Etanercept treatment for children and adolescent with plaque psoriasis. Engl J Med 2008;358: 241-251.
19. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, et al. Safety surveillance for ustekinumab and other psoriasis treatment from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR) Drugs Dermatol 2015;14:706-714.

*Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Johnson & Johnson, s.r.o.
PHSK/STE/1118/0002*