

Manažment liečby psoriázy u žien vo fertilnom veku

Management of the Psoriasis Treatment in Women in their Childbearing Age

Martinásková, K.

Dermatovenerologické oddelenie Fakultnej nemocnice A. Reimana, Prešov

korešpondencia: kaja.martin@post.sk

Súhrn

Psoriáza (PsO) je chronické zápalové ochorenie imunologicky mediované s predilekčnými kožnými prejavmi, ktoré charakterizuje erytém aj ošupovanie, svrbivé alebo bolestivé ložiská a papuly. U pacientov so PsO sa môže objaviť celá paleta komorbidít. Najčastejšou z nich je psoriatická artritída (PsA). Psoriáza začína najčastejšie od obdobia adolescencie až do 45. roku života. U žien so PsO v tomto takzvanom fertilnom období naráža manažment liečby na špecifická v porovnaní s mužmi. Cieľom manažmentu je výber optimálnej liečby v období pred tehotenstvom, počas tehotenstva a aj v postnatálnom období. Minimalizovanie rizika ohrozenia novej d'alszej fertility a aj rozvoja komorbidít sú výzvou pre každého lekára aj pacienta. Uvádzame pohľad na aktuálne dostupné možnosti topickej aj systémovej liečby pri rešpektovaní uvedených cieľov. V súčasnosti dominuje cielená liečba PsO ako systémoveho ochorenia. Je dôležité v rámci týchto postupov poukázať na liečbu aj tých najzávažnejších foriem ochorenia novou molekulou anti-TNF-alfa s bezpečným profilom počas fertilného obdobia, v gravidite aj v období dojčenia.

Kľúčové slová: psoriáza žien, fertilný vek, gravidita, biologická liečba

Abstract

Psoriasis (PsO) is a chronic inflammatory disease immunologically mediated with predilection for manifestations of the skin surface that include red, scaly, itchy or painful patches, plaques or papules. People with PsO are also at increased risk of developing a wide range of comorbidities. The most common comorbidity is psoriatic arthritis (PsA). In women with PsO in the so called child bearing period the management of treatment in comparison with men creates specific challenges.

In this article we review issues specific for treating psoriatic women in their childbearing age and highlight the need for optimal outcomes for these patients. It is important to provide up-to-date information on the current treatment possibilities for patients with severe psoriasis using new TNF antagonist with safe profile during the childbearing period and compatible with pregnancy and lactation.

Key words: psoriasis in women, childbearing age, gravidity, biologic therapy

Úvod

Psoriáza (PsO) je chronické zápalové ochorenie, imunologicky mediované, ktoré je charakterizované tvorbou začervenaných šupinatých ložísk, plakov, papúl svrbivých, alebo bolestivých. Uvedené prejavy sú typické v predilekčnej lokalizácii vo vlasatej časti, extenzoroch končatín, ale môžu byť aj diseminované. Až u 40 % pacientov so PsO sa v priebehu 5 až 10 rokov rozvinie psoriatická artritída (PsA). Prevalencia psoriázy je udávaná v 1 % až 3 % [1]. Začiatok PsO je bimodálny s incidenciou najvyššieho výskytu na jednej strane medzi 15. a 30. rokom života a na druhej strane medzi 50. a 60. rokom [2, 3, 4]. Viac ako 75 % prípadov sa však objaví pred 40. rokom života [5].

Pre ženy so PsO je priemerný vek diagnostiky 28 rokov [6, 7] a začiatok liečby zasahuje vrchol obdobia reprodukcie (18 až 45 rokov), čo môže predstavovať špecifickú výzvu pre liečbu v tomto období [3, 4]. Dôležité je komplexné zhodnotenie celkového stavu pacientky v prekoncepčnom

období. Pacientky sa obávajú komplikácií v tehotenstve, ovplyvnenia priebehu tehotenstva a pôrodu, ale aj obdobia po pôrode. Ženy, ktoré trpia na psoriázu, majú zvýšený sklon ku komplikáciám v tehotenstve. Najčastejšou otázkou je otázka genetického prenosu ochorenia na potomstvo. Výber liečby v začiatkoch ochorenia by mal zohľadňovať okrem možnosti tehotenstva aj riziko ovplyvnenia fertility, nakoľko závažnosť, rozsah a lokalizácie psoriázy ovplyvňujú ďalšie možnosti reprodukcie. Postihnutie psoriázou v sakroiliakálnej oblasti, v oblasti genitálií, bolestivosť a pálenie zvyšujú diskomfort, ktorý je evidentne vyšší u žien ako u mužov [4]. V bežnej populácii, čo zahŕňa aj pacientky s PsO aj PsA, je gravidita takmer z polovice neplánovaná. Otehotnenie zistia priemerne v 4. až 7. týždni, čím začína kritické obdobie fetálneho vývoja. Preto je nutné sa v reprodukčnom období chrániť pred potenciálnymi teratogénnymi vplyvmi v liečbe [5, 6]. Aj keď oficiálne odporúčania pre liečbu žien vo fertilnom období nie sú presne určené, dostupné sú

referencie viacerých autorov týkajúce sa odporúčaní v reprodukčnom veku u pacientiek so PsO aj PsA [7, 8, 9, 10, 11]. Rovnako sumarizácia dostupných dát je nápomocná pri výbere liečby v tejto skupine pacientov [12].

Korelácia medzi PsO u žien a graviditou

Je zaznamenané, že od 65 do 107 tisíc pôrodov u žien so PsO od 9 do 15 tisíc trpí na stredne ťažkú až ťažkú formu psoriázy. Priebeh tehotenstva a jeho výsledky sú závislé od závažnosti psoriázy. Vo všeobecnosti sa predpokladá, že sa psoriáza počas tehotenstva zlepši, prípadne zostáva stav pacientiek nezmenený. Na základe prác viacerých autorov sa odhaduje zlepšenie v 30 – 40 % tehotenstiev, zhoršenie sa zaznamenalo pri 10 – 20 % prípadov. Podstatná väčšina žien referovala zlepšenie príznakov psoriázy v prvom trimestri, zvyšná časť žien zaznamenala zlepšenie v druhom trimestri. Čo sa týka obdobia po pôrode, dá sa očakávať opätovné vzplanutie ochorenia, a hoci niektoré pacientky uvádzajú, že nenastala žiadna zmena ich ochorenia v tomto období, v 40 – 90 % prípadov nastáva zhoršenie klinického obrazu a práve na túto skutočnosť treba myslieť dopredu, pri určovaní liečebnej stratégie. Psoriatická artritída (PsA) sa objavuje u približne 10 až 30 % pacientov so PsO. Tehotenstvo u niektorých žien môže pôsobiť ako spúšťač psoriatickej artritídy a v 30-40% prípadov ženy so PsA spájajú nástup artritídy práve s obdobím po pôrode [13].

Nekontrolovaný zápal a nadprodukcia cytokínov môžu ovplyvniť priebeh samotného tehotenstva. Psoriatický autoimunitný zápal je výsledkom dysfunkcie T helperov so súčasťou aktiváciou prozápalových cytokínov, najmä TNF-alfa, IL-1 (interleukín 1) a IL-6 (interleukín 6). Nadprodukcia cytokínov je príčinou endotelálnej dysfunkcie, výsledkom čoho sú placentárne vaskulopatie. Aktivuje sa agregácia trombocytov, intermitentný jevazospasmus aj aktivácia koagulačného systému. Placentárna vaskulopatia má za následok intrauterinnú retardáciu rastu a nízku pôrodnú váhu. Stres spojený s chronickým recidivujúcim ochorením je zásahom aj do duševného zdravia pacientky, čím sa zvyšuje riziko depresí, abúzu alkoholu, príberanie na hmotnosti aj fajčenie. Psoriáza je asociovaná s celou radou komorbidít ako je diabetes mellitus, kardiovaskulárne ochorenia, obezita a metabolický prírastok na váhe, čo môže komplikovať priebeh gravidity a zvyšovať riziko malformácií. Štúdie poukazujú na to, že tehotné ženy so psoriázou v prvom trimestri gravidity majú častejšie nadváhu až obezitu, depresie, sklon k fajčeniu. Rovnako menej dodržiavajú príjem vitamínov a prenatálnu suplementáciu. Jedna z najväčších štúdií Bromsa a kolektívu [14] identifikovala u žien so závažnou psoriázou v porovnaní so zdravými ženami zvýšené riziko gestačného diabetu, hypertenzie, preeklampsie a nutnosti ukončenia pôrodu sekciou. Asociácia s nežiaducimi výsledkami tehotenstiev bola výraznejšia u žien so závažnou psoriázou, ktoré majú zároveň aj zvýšené riziko predčasného pôrodu (v 32. – 36. gestačnom týždni) a nízkej pôrodnej váhy novorodenca.

Topická liečba psoriázy v gravidite

Topická liečba s výnimkou akejkoľvek medikácie je určite prvou líniou v gravidite a v období laktácie u žien so psoriázou. Je určená pre mierne formy psoriázy. Topická liečba zahŕňa liečbu s aplikáciou antralinu, kalcipotriolu, dechtov, kortikosteroidov, kyseliny acetylsalicylovej, takrolimu a tazaroténu. Použitie väčšiny topických prípravkov je v gravidite aj v období laktácie bezpečné, niektoré prípravky však nie sú vhodné z dôvodu mutagénneho a teratogénneho účinku, ako napríklad antralin a tazarotén [8] (Tabuľka č. 1).

Decht pri topickej aplikácii na väčšie plochy na animálnom modeli vykazoval mutagénny potenciál [8]. Počas laktácie nie je vhodné jeho použitie, alebo v prípade nutnosti len minimálne [15].

Kyselina acetylsalicylová má počas gravidity limitovanú aplikáciu v limitovanom čase [8].

Topické steroidy v krátkodobej aplikácii počas gravidity a aj v období laktácie sú považované za bezpečné, v 14 štúdiách nebola zistená súvislosť s aplikáciou u matky a akýchkoľvek výsledkov tehotenstva [16].

Topické steroidy prvej triedy pri použití na niektoré oblasti (prsne bradavky aj okolie) nie sú vhodné pre možnosť rýchleho vstrebávania aj s tvorbou strií. Rovnako pri topickom použití v dávke viac ako 300 mg môžu spôsobiť nižšiu pôrodnú hmotnosť dieťaťa [15].

Takrolimus sa používa hlavne do intertriginózných priestorov, jeho absorpcia je nižšia ako pri topických steroidoch [8]. Nesmie sa aplikovať počas dojčenia na prsné bradavky [15].

Kalcipotriol - na humánných modeloch nie sú známky kontraindikácií, ale ako derivát vitamínu D3 by mohol samostatne indikovať toxicitu a v kombinácii so steroidmi zvyšovať riziko teratogenicity. Jeho použitie je limitované na malé plochy v hmotnosti do 100 g/týždeň v 0,05 % koncentrácii. Počas dojčenia sa má používať len ak je to nevyhnuté v rozsahu aplikácie na menej ako 20 % plochy kože v dávke menej 10.000 IU/deň [8, 15].

Emolienciá sú bez vedľajších účinkov a zmiernujú ochorenie, vhodné sú po krátkodobej aplikácii kortikosteroidov.

Fototerapia

Fototerapia je liečbou pri závažnejších formách psoriázy, kde topická liečba nie je dostačujúca. Fototerapia so širokopásmovým a úzkopásmovým ultrafialovým UV-B sa považuje za bezpečnú počas gravidity a dojčenia [10]. Naopak, psoralén a UV-A terapia je kontraindikovaná v dôsledku mutagénnych a teratogénnych vlastností psoralénu [8, 10]. Počas gravidity je vhodné ako prevencia melasmy chrániť sa pred ultrafialovým žiarením [8, 10].

Systémová liečba

Systémová liečba u žien so PsO je nezlučiteľná počas gravidity v prípadoch nasledovných liečiv, ktoré sa užívajú perorálne - psoralény, metotrexát a acitretín. Uvedené liečivá majú teratogénny účinok a ich aplikácia u žien plánujúcich tehotenstvo/tehotných je kontraindikovaná.

Tabuľka č. 1 • Súčasná možnosť liečby žien s PSO v období tehotenstva a dojčenia

Topická liečba		
	Tehotenstvo	Dojčenie
Anthralin	Nedostatok údajov; vyhnúť sa použitiu ^a	Žiadne údaje k dispozícii ^d
Uhoľný decht	Nedostatok údajov; vyhnúť sa použitiu ^a	Vyhnúť sa použitiu ^d
Tazarotén	Nedostatok údajov; vyhnúť sa použitiu ^a	Aplikácia na obmedzenú plochu ^d
Kortikosteroidy	Uprednostniť prípravky so slabým/miernym účinkom ^a	Kompatibilné ^d
Kyselina salicylová, takrolimus	Nedostatok údajov; aplikácia na obmedzenú plochu krátkodobo ^a	Vyhnúť sa použitiu ^d
Kalcipotriol	Aplikácia na obmedzenú plochu; ≤100 g/týždeň v 0,05% roztok ^d	Aplikácia na obmedzenú plochu ^d
Fototerapia		
	Tehotenstvo	Dojčenie
PUVA	Vyhnúť sa použitiu ^a	Oddialiť kojenie ^a
UV-B	Považované za kompatibilné ^a	Považované za kompatibilné ^a
Systémová liečba		
	Tehotenstvo	Dojčenie
Acitretin, methotrexat	Teratogénne ^a	Vyhnúť sa použitiu ^d
Kortikosteroidy	Vyhnúť sa použitiu v I. trimestri; obmedziť na dávku 7,5 mg/deň ^b	Oddialiť kojenie ^a
Cyklosporín	Odporúčané sledovanie na klinike pre rizikové tehotenstvo ^a	Vyhnúť sa použitiu alebo kontrola plazmatických hladín novorodenca ^d
PDE4 inhibítor	Nedostatok údajov; vyhnúť sa použitiu ^a	Vyhnúť sa použitiu; žiadne údaje ^a
Biologiká		
	Tehotenstvo	Dojčenie
Anti-TNF	Nedostatok údajov; pravdepodobne kompatibilné ^c	Nedostatok údajov; pravdepodobne kompatibilné ^c
CZP (200 mg Q2W)*	Kompatibilné, použiť v prípade klinickej potreby ^e	Kompatibilné ^c
Anti-IL-12/23, anti-IL-17	Nedostatok údajov ^c	Nedostatok údajov; pravdepodobne kompatibilné ^c
Anti-IL-23	Vyhnúť sa použitiu; žiadne údaje ^c	Žiadne údaje ^f

^aRademaker M, et al. [publikované online May 23, 2017]. *Australas J Dermatol.* doi:10.1111/ajd.12641; ^bMurase JE, et al. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):401.e1-401.e14; ^cPorter ML, et al. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(1):21-25.; ^dButler DC et al. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:417.e1-10.; ^eEMA. Cimzia® (Certolizumab pegol) SmPC. 2018. p3; ^fEMA Tremfya® (Guselkumab) SmPC. 2017. p4.

Cyklosporín je vo všeobecnosti považovaný za kompatibilný s graviditou aj keď niekedy môže spôsobovať predčasný pôrod a s jeho užívaním je spojené zvýšené riziko nižšej pôrodnej váhy novorodenca [8]. Cyklosporín je indikovaný na liečbu závažných foriem psoriázy.

Systémové kortikosteroidy v liečbe psoriázy nie sú rutinne používané, okrem rýchleho zlepšenia na jednej strane spôsobujú reaktiváciu na strane druhej. Podávanie steroidov v gravidite má za následok vzplanutie pustulózných

prejavov, riziko predčasného pôrodu a u dieťaťa nižšiu pôrodnú hmotnosť. Rovnako treba zohľadniť aj možný diabetes mellitus, gestačnú hypertenziu a osteoporózu. V prípade nutnosti použitia systémových kortikosteroidov pri liečbe psoriázy v gravidite by dávka nemala prekročiť limit 7,5 mg/kg hmotnosti /deň [17, 18].

Metotrexát je liekom, ktorý sa používa v liečbe PsO aj PsA, ale je kontraindikovaný u žien v gravidite pre teratogénny aj mutagénny efekt. Pred plánovanou koncepciou je potrebné

ho vynechať po dobu 3 mesiacov. Pri dávke viac ako 10 mg/kg hmotnosti a súčasnej gravidite môže spôsobiť predčasné potraty, mikrognatiu, závažné intrauterinné rastové retardácie [19]. Metotrexát môže pri dlhotrvajúcej liečbe zasahovať do reprodukčných funkcií pôsobením na oogenézu, ale aj u mužov na spermiogenézu.

Acitretín v rámci systémovej liečby je kontraindikovaný v gravidite, aj keď jeho efekt pri pustulózných formách psoriázy je nesporný. Nemal by byť liekom prvej voľby u žien vo fertilnom veku pre teratogenitu so závažnými kardiálnymi malformáciami, kraniofaciálnymi aj malformáciami centrálného nervového systému [19]. V prípade ak je jeho podávanie nevyhnuté, pacientka musí počas užívania acitretínu užívať antikoncepciu aj po jeho vynechaní a nemala by otehotnieť po dobu 2 až 3 rokov.

Biologická liečba u žien so PsO v gravidite

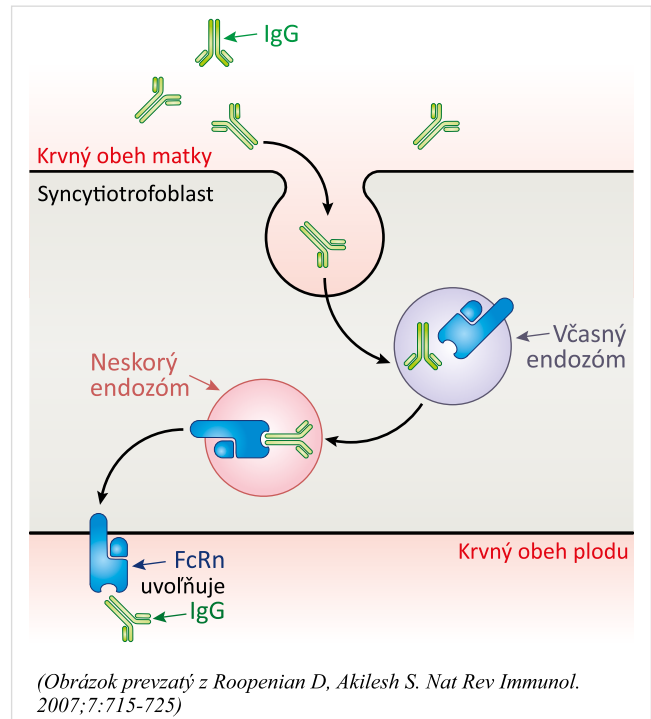
Cieľom manažmentu pacientov so psoriázou je zabezpečenie účinnej terapie s cieľom kontroly klinických symptómov a celkového zvýšenia kvality života. Biologická liečba je indikovaná na liečbu stredne závažnej a závažnej formy psoriázy po zlyhaní topickej terapie aj konvenčnej systémovej terapie. V súčasnej dobe sú dostupné inhibítory tumor nekrotizujúceho faktora (TNF) a inhibítory interleukínu IL-12/23/17. Napriek dostupnosti pomerne veľkého počtu biologických liečiv existuje nenaplnená potreba dostupnosti ďalšieho liečiva, ktoré rozšíri možnosti biologickej liečby a má potenciál ovplyvniť aj ďalšie ochorenie, ktoré sa často vyskytuje u pacientov so psoriázou (psoriatická artritída).

U žien s chronickým zápalovým ochorením vo fertilnom veku je adekvátna kontrola ochorenia prvoradá. Napriek tomu, že existuje domnienka, že sa zápalové ochorenia počas gravidity zmierňujú, približne 50 % žien s chronickým ochorením vyžaduje konzultáciu s cieľom stanoviť bezpečnostnú liečebnú stratégiu počas tehotenstva. V populácii žien vo fertilnom veku s potenciálom otehotnieť a dojčiacich matiek vzniká nenaplnená potreba dostupnosti biologickej liečby s preukázanou bezpečnosťou v zmysle poznatkov o transplacentárnom prestupe liečiva do plodu a jeho prenikaní do materského mlieka na základe klinických štúdií.

Liečivá zo skupiny anti-TNF-alfa upravujú symptómy chronických zápalových ochorení, liečba sa však v praxi často ukončuje po prvom trimestri, aby sa obmedzil placentárny prenos. Obdobie dojčenia je spojené s mnohými benefitmi pre zdravie matky aj novorodenca. Dostupnosť kompatibilnej terapie s dojčením je pri manažmente ochorenia pacientky a súčasného zabezpečenia optimálnej výživy pre dieťa počas dojčenia veľmi dôležitá.

V poslednej dekáde pribúdajú vo svetovom písomníctve početné informácie o použití anti-TNF-alfa liečby v priebehu celej gravidity ako aj v popôrodnom období v prípadoch, kde pre závažnosť ochorenia liečba nemohla byť prerušená. Súčasne sa diskutuje o bezpečnostnom profile inhibítorov TNF-alfa vzhľadom na matku a plod. Podľa FDA (*US Food and Drug Administration*) biologiká patria do kategórie B, čo znamená, že pri ich podávaní v priebehu gravidity neboli

jednoznačne dokázané nežiaduce účinky na plod. Podľa niektorých autorov je táto liečba považovaná za relatívne bezpečnú [20]. Štruktúra molekúl anti-TNF-alfa biologik, vrátane chimérických a humánných IgG anti-TNF-alfa protilátok a solubilných receptorov fúzyčných proteínov, ktoré sa viažu na Fc fragment ľudského IgG1, dovoľujú minimálny transplacentárny prenos počas prvého trimestra, ktorý však nemožno vylúčiť v druhom a treťom trimestri gravidity. Počas tehotenstva sú protilátky IgG z matky do plodu aktívne transportované cez placentu prostredníctvom neonatálneho Fc receptora (FcRn) viazaním sa na oblasť Fc (Obr.1).



Obr. 1 • FcRn sprostredkovaný aktívny transport IgG protilátok [22]

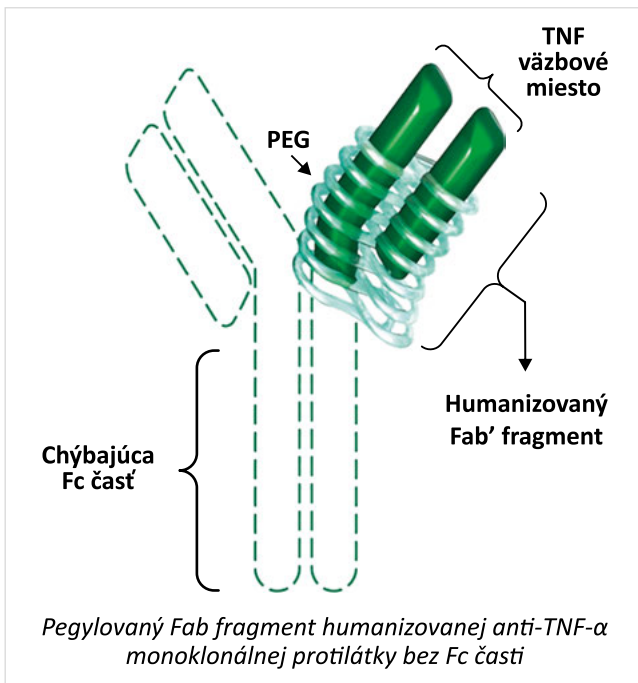
Počas tehotenstva sú protilátky IgG z matky do plodu transportované cez placentu prostredníctvom neonatálneho Fc receptora (FcRn) [1, 2]. Koncentrácia imunoglobulínov vzrastá v krvi plodu od začiatku druhého trimestra až po pôrod [2]. IgG1 je skupina protilátok, ktorá je najaktívnejšie transportovaná cez placentárnu bariéru [2].

V prípade dojčenia, aj keď sú hodnoty IgG1 produkované do materského mlieka veľmi nízke, nachádzajú sa v významných hodnotách u infliximabu aj adalimumabu. V prípade prestupu etanerceptu, infliximabu aj adalimumabu do materského mlieka všetky spomenuté biologiká sú trávené gastrointestinálnym traktom novorodenca, v dôsledku čoho dochádza k ich detoxikácii, zábrane resorpcie, čím sa minimalizuje ich účinok na detský organizmus v priebehu dojčenia. Vo všeobecnosti je však snaha neforsirovať v popôrodnom období laktáciu alebo dokonca odhovoriť matku od kŕmenia novorodenca materským mliekom [20].

Pre ďalšie spoznanie novej cieľenej molekuly je podstatné, že:

- počas tehotenstva sú protilátky IgG z matky do plodu transportované cez placentu prostredníctvom neonatálneho Fc receptora (FcRn);
- koncentrácia imunoglobulínov vzrastá v krvi plodu od začiatku druhého trimestra až po pôrod;
- IgG1 je skupina protilátok, ktorá je najaktívnejšie transportovaná cez placentárnu bariéru [22].

Certolizumab pegol (CZP) je jediný pegylovaný anti-TNF-alfa liek bez Fc fragmentu. Jedná sa o Fab fragment humanizovanej monoklonálnej protilátky anti TNF-alfa, ktorá neobsahuje Fc časť. Keďže molekule CZP chýba Fc fragment, neviaže sa na FcRn a konzistentne sa od neho neočakáva prenos cez placentu [23].



Obr. 2 • Štruktúra certolizumab pegol

Jedinečná štruktúra CZP je spojená s biologickými prínosmi v populácii tehotných a dojčiacich žien, ako sú nízka miera transplacentárneho prenosu z matky na dieťa a nízka miera transportu do materského mlieka. Tieto vlastnosti CZP boli overované v klinických štúdiách CRIB a CRADLE.

Výsledky štúdie CRIB indikujú žiadny alebo minimálny transplacentárny prenos liečiva certolizumab pegol počas tretieho trimestra. Tieto výsledky podporujú pokračovanie liečby liekom CZP aj počas tehotenstva, ak je to nevyhnutné na kontrolu ochorenia [24].

Štúdia CRADLE preukázala, že koncentrácia liečiva CZP v materskom mlieku bola veľmi nízka a vo väčšine prípadov dosahovala nemerateľné hodnoty. Tieto výsledky naznačujú, že pokračovanie liečby liekom CZP je kompatibilné s dojčením. Výsledky zo štúdie CRADLE umožňujú dojčiacim matkám s chronickými zápalovými ochoreniami a ich ošetrovujúcim lekárom vykonávať rozhodnutia o ďalšej liečbe po pôrode založené na dôkazoch [25].

Ostatné biologiká – anti-interleukín IL-12/23, anti-IL-17, vrátane malých molekúl apremilastu, nemajú registrované evidentné vedľajšie účinky počas gravidity, väčšina pacientiek ukončila liečbu v prvom trimestri gravidity [26, 27].

Záver

Psoriáza je chronickým, zápalovým, neinfekčným ochorením imunitne podmieneným s vrodenou predispozíciou a multifaktoriálnymi črtami. V súvislosti so psoriázou sa môže objaviť celá paleta komorbidít. Najčastejšou z nich je psoriatická artritída. V súčasnosti dominuje cieľená liečba PsO ako systémového ochorenia. U žien so PsO v tomto takzvanom fertílno období naráža manažment liečby na špecifiká v porovnaní s mužmi od topickej až po systémovú liečbu. Cieľom manažmentu žien vo fertílno veku je výber optimálnej liečby v období pred tehotenstvom, ktorá je kompatibilná s tehotenstvom a aj postnatálnym obdobím.

V rámci týchto cieľov je dôležité poukázať na liečbu aj tých najzávažnejších foriem ochorenia novou molekulou anti-TNF-alfa – certolizumab pegolom s jedinečnou molekulovou štruktúrou, ktorá je spojená s biologickými prínosmi v populácii tehotných aj dojčiacich žien so PsO aj PsA.

Literatúra

1. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: The diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 2014;74:423-441.
2. Bandoli G, Johnson DL, Jones KL, Lopez Jiminez J, Salas E, Mirrasoul N, et al. Potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes in women with psoriasis. *Br J Dermatol* 2010;163:334-339.
3. Crow JM. Psoriasis uncovered. *Nature* 2012;492:50-51.
4. Ryan C, Sadlier M, De Vol E, Patel M, Lloyd AA, Day A, et al. Genital psoriasis is associated with significant impairment in quality of life and sexual functioning. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:97883.
5. American Pregnancy Association. Fetal development: First trimester [Internet]. [cited 2018 May 12]. Available from: <http://americanpregnancy.org/while-pregnant/first-trimester/>; 2018.
6. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol* 2018;59:86-100.

7. Johansen CB, Jimenez-Solem E, Haerskjold A, Sand FL, Thomsen SF. The use and safety of TNF inhibitors during pregnancy in women with psoriasis: A review. *Int J Mol Sci* 2018;19.
8. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:401.e1–401.e14 quiz 415.
9. Pottinger E, Woolf RT, Exton LS, Burden AD, Nelson-Piercy C, Smith CH. Exposure to biological therapies during conception and pregnancy: A systematic review. *Br J Dermatol* 2018;178:95-102.
10. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol* 2018;59:86–100.
11. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *Br J Dermatol* 2017;177:628-636.
12. Kimball AB, Leonardi C, Stahle M, Gulliver W, Chevrier M, Fakharzadeh S, et al. Demography, baseline disease characteristics and treatment history of patients with psoriasis enrolled in a multicentre, prospective, disease-based registry (PSOLAR). *Br J Dermatol* 2014;171:137-147.
13. Tauscher AE, Fleische jr., Phelp AB, K.C., Feldman, SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002;6:561-570.
14. Broms G, Haerskjold A, Granath F, Kieler H, Pedersen L, Berglind IA. Effect of maternal psoriasis on pregnancy and birth outcomes: A population-based cohort study from Denmark and Sweden. *Acta Derm Venereol* 2018;98:728-734.
15. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II Lactatio. *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2014;70:417e1.-417e10 quiz 427.
16. Chi CC, Wang SH, Wojnarowska F, Kirtschig G, Davies E, Bennett C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:Cd007346.
17. Tyler KH, Zirwas MJ. Pregnancy and dermatologic therapy reply letter. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70:1136-1137.
18. Bae YS, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: From the medical Board of National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012; 67:459-477.
19. Kurizky PS, Castro Ferreira C, Nogueira LSC, da Mota LMH. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis during pregnancy and breastfeeding. *An.Bras. Dermatol* 2015, Vol90, May/June ISSN 1806-1841.
20. Pěč J, Martinásková K. Môže anti-TNF-alfa liečba ovplyvniť graviditu a mať teratogénny účinok na plod? *Liečba dermatovenerologických ochorení* 2013,1,7-9.
21. Johansen CB, Jimenez-Solem E, Haerskjold A, Sand FL, Thomsen SF. The use and safety of TNF inhibitors during pregnancy in women with psoriasis: A review. *Int J Mol Sci* 2018;19.
22. Skorpen CG, et al. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:795-810.
23. European Medicines Agency. Certolizumab pegol (Cimzia) summary of product characteristics [Internet]. [cited 2018 September 19]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cimzia-epar-product-information_sk.pdf
24. Mariette X, Forger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis* 2018;77:228-233.
25. Clowse MEB, Scheuerle AE, Chambers C, Afzali A, Kimball AB, Cush JJ, et al. Pregnancy outcomes after exposure to certolizumab pegol: Updated results from a pharmacovigilance safety database. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:1399-1407.
26. Warren RB, Reich K, Langley RG, Strober B, Gladman D, Deodhar A, et al. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. *Br J Dermatol* 2018;179:1205-1207.
27. Gottlieb AB, et al. *International Journal of Women's Dermatology* 5 (2019) 141–150 Mother To Baby. Medications & more during pregnancy & breastfeeding [Internet]. [cited 2019 February 22]. Available from: <https://mothertobaby.org/ongoingstudy/otezla/>; 2019.