

# Nežiaduce účinky liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom (Adverse reactions of therapy with adalimumab, etanercept and infliximab)

Vorčáková, K.

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

## Súhrn

Biologická anti-TNF-alfa liečba stredne ťažkej a ťažkej formy chronickej ložiskovej psoriázy okrem nespochybniteľného obrovského benefitu pre pacienta nesie so sebou aj určité riziká a úskalia tejto liečby. Kožné nežiaduce účinky anti-TNF-alfa liečby môžeme rozdeliť na prejavy súvisiace s imunosupresiou – vírusové (predovšetkým vírusy ľudského papilómu - HPV a varicella zoster), bakteriálne (predovšetkým erysipelas s prechodom do celulitídy) a mykotické (závažné systémové mykózy), ďalej reakcie priamo súvisiace s podaním lieku (predovšetkým závažné anafylaktoidné až anafylaktické) a imunologicky mediovane reakcie (psoriáza, najčastejšie pustulózna palmoplantárna, „lupus like“ syndróm vaskulitída indukovaná TNF-alfa inhibítormi, pyoderma gangrenosum, sarkoidóza a ďalšie). Uvedené nežiaduce účinky tejto liečby majú svoje špecifiká ako nejasnú etiopatogenézu a problematickú liečbu. Z uvedených dôvodov je preto potrebné nežiaduce účinky anti-TNF-alfa liečby diagnostikovať v čo najskoršom štádiu vývoja, zvoliť čo najracionálnejšiu liečbu, ako aj prevenciu ich vzniku.

**Kľúčové slová:** tri skupiny nežiaducich účinkov anti-TNF-alfa liečby – prejavy súvisiace s imunosupresiou, reakcie priamo súvisiace s podaním liečby, imunologicky mediovane reakcie

## Abstract

Biological anti-TNF-alpha treatment of the moderate and severe chronic plaque psoriasis apart from advantages brings also certain risks. The skin adverse reactions of anti-TNF-alpha treatment can be divided into the three main groups - the immunosuppression related manifestations, such as viral (mainly HPV and varicella zoster infections), bacterial (particularly erysipelas leading to the cellulitis) and mycotic (systemic mycotic infections) - the reactions directly linked to drug administration (anaphylactic and anaphylactoid), and immunologically mediated reactions (psoriasis, mostly pustular palmoplantar form, „lupus – like syndrome“, vasculitis, pyoderma gangraenousum, sarcoidosis and others). These special diseases and atypical paradoxal reactions have specifically uncertain etiopathogenesis and in some cases are problematically treatable. Due to these reasons it is essential to diagnose the anti-TNF-alpha adverse reactions as soon as possible to choose the most effective treatment and try to prevent their onset.

**Key words:** three groups of the anti-TNF-alpha adverse reactions – the immunosuppression related manifestations, the reactions directly linked to drug administration, immunologically mediated reactions

Kožné nežiaduce účinky anti-TNF-alfa liečby je možné rozdeliť do troch veľkých skupín: prejavy súvisiace s imunosupresiou, reakcie priamo súvisiace s podaním liečby, imunologicky mediovane reakcie.

## Kožné prejavy súvisiace s imunosupresiou

V dennej praxi sa stretávame okrem vážnych aj s bežnými nezávažnými komplikáciami anti-TNF-alfa liečby, ktoré nemusia viesť k jej prerušeniu. Všetky infekčné komplikácie si však musíme všímať a zabezpečiť ich adekvátnu liečbu, prípadne profylaxiu. Kožné prejavy súvisiace s imunosupresiou môžeme rozdeliť na vírusové, bakteriálne a mykotické infekcie.

Najčastejšími kožnými vírusovými komplikáciami sú vírusové bradavice a herpetické infekcie. Klinická manifestácia HPV (human papillomavirus) infekcií počas anti-TNF-alfa liečby je častá. V prípade verruca vulgaris je klasická kryoterapia postačujúca. Z ostatných HPV infekcií sme sa stretli s prejavmi condylomata acuminata u troch pacientov (z celkového počtu 148 pacientov liečených biologikami na chronickú ložiskovú psoriázu), dvaja mali prejavy v perianálnej oblasti, jeden v oblasti penisu.

Herpetické vírusy HSV 1, 2 sú častými recidivujúcimi prejavmi u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami. V prípade opakovaných infekcií pacientov liečime nielen perorálnou virostatickou liečbou, ale v liečbe pokračujeme aj profylakticky.



**Obr. 1** • Prejavy verucae vulgares u pacientov na anti-TNF liečbe

Herpes zoster zaraďujeme medzi závažné infekčné komplikácie. Prejavy herpes zoster patria medzi najčastejšie infekcie biologickej anti-TNF-alfa liečby. Každý lekár vyšetrujúci pacienta liečeného anti-TNF-alfa molekulami by mal byť o imunosupresívnej liečbe informovaný, nakoľko to môže vysvetľovať príčinu recidív, ako aj o torpidnosti priebehu herpetickej infekcie. Najdôležitejšia je preto včasná diagnostika a zahájenie adekvátnej liečby, kde prvolíniovou liečbou sú perorálne podávané virostatiká. Pacientov s klinicky komplikovanými prejavmi herpetickej infekcie je nutné hospitalizovať a liečiť intravenózne virostatikom, za dočasného prerušenia biologickej liečby. V akútnej fáze ochorenia nikdy nepodávame ďalšiu dávku biologika. Po vyliečení akútnej herpetickej infekcie sa na základe klinického obrazu individuálne pokračuje v antivírusovej liečbe profylakticky niekoľko mesiacov, za pokračovania aplikácie biologika. Jednoznačné odporúčania

dávky a dĺžky antivírusovej liečby absentujú, preto sa vo všeobecnosti riadime liečebnými postupmi analogickými ako u pacientov po transplantácii alebo HIV pozitívnych pacientov. Skoré zahájenie liečby a správna diagnostika sú základom predchádzania komplikácií, ako sú herpetická meningoencefalitída, myozitída, pneumonitída, hepatitída, herpes zoster ophtalmicus. Najčastejšou komplikáciou je postherpetická neuralgia.

V prípade, že pacient doteraz neprekonal varicellu, je potrebné tento údaj zaznamenať, nakoľko anti-TNF-alfa liečbou a primoinfekciou vírusom varicella zoster je možné očakávať závažný priebeh ochorenia. Z uvedených dôvodov v prípade primoinfekcie vírusom varicella je indikované okamžité zahájenie antivírusovej liečby. Ako prevencia je vhodná vakcinácia proti vírusu varicella zoster ešte pred zahájením anti-TNF-alfa liečby [1].

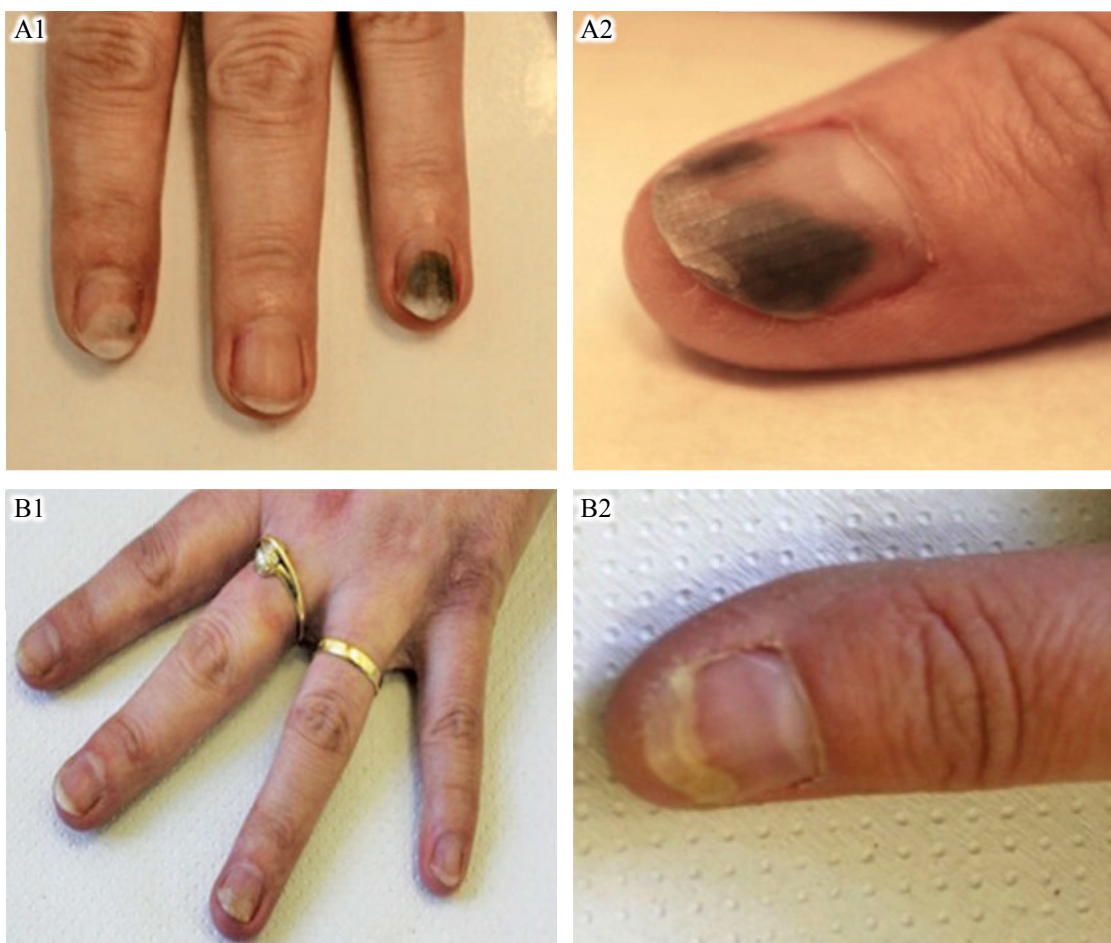


**Obr. 2** • Pacientka liečená na séropozitívnu reumatoidnú artritídu (ďalej RA) kombinovanou liečbou: golimumab, metylprednisolon 4 mg denne, metotrexát 7,5 mg 1 krát týždenne, acidum folicum 10 mg denne okrem dňa podania metotrexátu. Akútne hospitalizovaná pre rozsiahly herpes zoster v oblasti dermatómu S2, S3 vľavo (až na 6. deň od prvých prejavov ochorenia). Prvý deň príznakov konzultovaný gynekológ, následne na 4. deň pacientka vyšetrená na pohotovostnej ambulancii pre retenciu moča, kde bol zavedený permanentný katéter a zahájená aj perorálna virostatická liečba (aciklovir 5 krát 800 mg denne), ktorá však bola neúčinná. Počas hospitalizácie liečená aciklovirom v dennej dávke 3 krát 500 mg i.v. po dobu 10 dní, profylakticky aciklovir 2 krát 800 mg denne nasledujúce 3 mesiace. Ochorenie komplikovali neuralgie a dočasná porucha defekácie. K recidíve doteraz nedošlo

Z bakteriálnych infekcií sa najčastejšie stretávame so stafylokokovou folikulitídou, u mužov často v oblasti kapilícia. Medzi najčastejšie závažné bakteriálne komplikácie patrí erysipelas s prechodom do celulitídy [2], preto je už pri prvých klinických prejavoch erysipelas nutná okamžitá intenzívna antibiotická liečba, ako najlepšia prevencia eventúálnych komplikácií, za prerušenia biologickej liečby. Po liečebnom zvládnutí akútnej fázy infekcie je potrebná dlhodobá antibiotická profylaxia.

Mykotické infekcie nepatria medzi také frekventované infekcie ako vírusové a bakteriálne, častejšie sú v prípadoch kombinovanej imunosupresie. S orálnou kandidózou sa stretávame iba v malom počte prípadov (menej ako 0,1

pacienta na 100/PR), s ezofageálnou kandidózou najmä u pacientov s m. Crohn (ďalej CD). Popísané boli aj ojedinelé prípady aspergilózy, kandidovej sepsy a coccidioidomykózy [2]. V bežnej klinickej praxi je to tinea pedis a onychomykóza, časté aj v bežnej populácii. U pacientov so závažným kĺbovým postihnutím a deformitami prstov dolných končatín sú interdigitálne mykózy častejšie. Pre možný vznik ragád ako vstupnej brány bakteriálnej infekcie, je potrebné tieto formy tinea pedis radikálne liečiť. O problematike vírusových, bakteriálnych a mykotických infekcií je potrebné pacienta ešte pred zahájením anti-TNF-alfa liečby informovať, aby v prípade vzniku prvých prejavov ochorenia navštívil svojho lekára, alebo lekára centra pre biologickú liečbu.



**Obr. 3 •** Pacientka pre psoriázu liečená adalimumabom, pracuje ako zdravotná sestra na psychiatrickom oddelení. Pri kontrolnom vyšetrení nález zelenohnedých sfarbení nechtov, ktoré sa vyvinuli v priebehu týždňa – obr. A1, A2. Zahájená cielená lokálna antibiotická liečba (gentamycin, ciprofloxacín) v kombinácii s antimykotickou liečbou (clotrimazol, ciklopirox). Kultivačný nález: *Pseudomonas aeruginosa* ++, *Klebsiella pneumoniae* +, *Kocuria kristinae* ++, *Candida albicans* ++, *Candida tropicalis* +. Klinický obraz po 6. týždňoch liečby – obr. B1, B2

#### Reakcie priamo súvisiace s podávaním liečby

Reakcie priamo súvisiace s podaním liečby môžeme rozdeliť na skoré a oneskorené hypersenzitívne reakcie.

Najčastejšími skorými reakciami v mieste vpichu sú reakcie, pozorované pri subkutánnom podávaní adalimumabu alebo etanerceptu. Štúdie imunologického mechanizmu,

vzniku reakcie v mieste vpichu sú stále nejednotné a nedoriešené [3]. Popísaná je úspešná desenzibilizácia u pacientov po reakciách v mieste vpichu.

Najviac reakcií priamo súvisiacich s podávaním liečby je po infliximabe, chimerickej monoklonálnej protilátke (myšia/ľudská) triedy IgG1 proti TNF-alfa. Pre chimerickú zložku sa



pred každým intravenóznym podaním infliximabu pacienti premedikujú 200 mg i.v. hydrocortisonu s antihistaminikom, niekedy aj analgetikami alebo iba antihistaminikami.

Akútna infúzna reakcia sa vyskytuje u 10 – 40% pacientov liečených infliximabom a zvyčajne začína už v priebehu podania, alebo do hodiny po podaní. Oneskorená infúzna reakcia sa vyskytuje 1 – 14 dní po podaní biologika a zvyčajne je asociovaná s myalgiami, artralgiami, bolesťami hlavy, exantémom a únavou. V niektorých prípadoch ide o „serum sickness like“ reakciu [4, 5].

Akútne reakcie priamo súvisiace s podávaním biologika môžeme rozdeliť na mierne, stredne ťažké a ťažké. Mierne a stredne ťažké sa dajú zvládnuť spomalením infúzie, prípadne na krátku dobu jej prerušením, kedy prejavy spontánne ustupujú. Klinická symptomatológia je sprevádzaná bolesťou hlavy, svrbením, nauzeou, erytémom [4, 5].

Ťažké formy akútnych reakcií priamo súvisiacich s podávaním biologika sú popisované v 5% prípadov a majú symptomatológiu ťažkej anafylaktickej reakcie [4]. Prerušenie liečby je nevyhnutné, opakované podávanie biologika sa neodporúča. Predpokladá sa, že reakcia nie je klasickou anafylaktickou, ale anafylaktoidnou. Tvorba protilátok proti biologikám sa nazýva imunogenicitá biologickej liečby a spája sa s akútnymi reakciami. Steenholdt a kol. [6] vyhodnocovali tvorbu protilátok proti infliximabu a tvorbu IgE protilátok pri akútnych reakciách. V práci potvrdili, že závažné akútne reakcie po infliximabe majú vysokú asociáciu ku tvorbe anti-infliximab IgG protilátok (ďalej anti-IFX IgG) a naopak nemajú vzťah ku anti-IFX IgE protilátkam. Preto sa reakcie neoznačujú ako anafylaktické, ale anafylaktoidné. V sledovanom súbore pacientov liečených infliximabom sa najčastejšie reakcie objavovali až pri druhom podaní. Nízke hladiny anti-IFX IgG pred ďalším podaním infliximabu nevyučujú vznik reakcie [6]. Naopak, niektoré informácie, ktoré potvrdili súvislosť vzniku akútnych reakcií vo vzťahu ku špecifickým IgE protilátkam proti biologiku [7, 8]. Rovnako sa môžeme stretnúť aj s informáciami, kedy bola realizovaná úspešná desenzibilizácia biologikom po akútnej urtikariálnej a anafylaktickej reakcii [9]. Prípady anafylaktických reakcií boli popísané aj po podaní etanerceptu a adalimumabu, a to najmä u pediatrických pacientov.

Presné patomechanizmy jednotlivých reakcií nie sú objasnené. Ukazuje sa, že sledovanie tvorby protilátok proti biologikám môže mať význam pri diferenciacii niektorých typov reakcií. V bežnej praxi sa zaužívalo podávanie biologika s nízkymi dávkami metotrexátu, alebo v prípade chronických zápalových ochorení čreva v kombinácii s azatioprinom. Kombinovaná supresia by mala redukovať tvorbu protilátok proti biologikám, a tým znížiť výskyt nežiaducich reakcií [10].

### Imunologicky mediované reakcie

Imunologicky mediované nežiaduce účinky sú novou skupinou ochorení, ktoré vznikli počas anti-TNF-alfa liečby. Ich etiopatogenéza je v súčasnosti nejasná. Predpokladá sa súvislosť s výrazným zásahom do imunitného systému pacienta molekulami anti-TNF-alfa, s následným vyvolaním

imunologicky mediovanej reakcie, ale aj ako hypersenzitívna reakcia vzniknutá na báze tvorby protilátok proti biologikám. Individuálna genetická dispozícia jedinca môže byť zásadnou pri odhaľovaní etiológie imunologicky mediovanej reakcii.

Z pohľadu dermatológie ide o širokú skupinu imunologicky mediovanej ochorenia ako „lupus-like syndrome“, psoriáza a psoriatická artritída, sarkoidóza, dermatomyozitída, hepatitída, vaskulitída, neurologické demyelinizujúce ochorenia, pyoderma gangrenosum a iné. Najfrekvencovanejšie z nich bližšie charakterizujeme.

### Paradoxná psoriáza

Niektoré lieky sú považované za významné spúšťacie faktory psoriázy, nakoľko môžu ochorenie zhoršiť, ale aj vyvolať. Prekvapením boli prvé prípady psoriázy pacientov doteraz na psoriázu neliečených, indukované anti-TNF-alfa molekulami, ináč používanými na liečbu samotnej psoriázy, ktorými sa liečilo ochorenie v inej indikácii. Preto sa vznik psoriázy indukovanej TNF-alfa inhibítormi nazýva aj paradoxná reakcia (paradoxná psoriáza). Všetky zo spomínaných TNF-alfa antagonistov, ako sú adalimumab, infliximab a etanercept, ktoré sa používajú v liečbe stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy, dokonca ako liek poslednej voľby, môžu indukovať u pacienta liečeného týmito molekulami na inú diagnózu, doteraz nepoznanú psoriázu. Takéto prípady boli referované vo všetkých indikáciách, kde sa anti-TNF-alfa liečba podáva. Vznik paradoxnej psoriázy nie je viazaný ani na vek, ani na pohlavie, môže vzniknúť v ktoromkoľvek časovom období liečby molekulami anti-TNF-alfa, priemerne za 10 mesiacov [11, 12].

Ochorenie sa najčastejšie manifestuje na dlaniach a na stupajách vo forme palmoplantárnej pustulózy (56% prípadov). Medzi ďalšie formy (podľa frekvencie výskytu) patrí chronická ložisková forma (50% pacientov) a guttátna psoriáza (12% pacientov). Súčasný výskyt viacerých foriem psoriázy má asi 15% chorých [13].

Etiopatogenéza vzniku paradoxnej psoriázy je nejasná. Na vznik takejto formy psoriázy existujú viaceré názory. V súvislosti so zvýšenou produkciou protilátok proti anti-TNF-alfa biologikám sa popisujú prejavy indukovanej generalizovanej pustulózy, ktorá by mohla spadať do spektra hypersenzitívnych reakcií, na základe čoho sa uvažuje, že prejavy tzv. paradoxnej psoriázy sú hypersenzitívnou reakciou na liek, a nie klasickým novovzniknutým ochorením. Výskyt palmoplantárnej pustulózy psoriázy v populácii pacientov so psoriázou je výrazne nižší (1,7% prípadov) v porovnaní so 46,2% – 56% prípadov výskytu u pacientov s paradoxnou reakciou. Aj tento fakt podporuje názor, že v prípadoch vzniku tzv. paradoxnej psoriázy by sa nemalo jednať o novovzniknutú klasickú formu ochorenia [13, 14].

Genetická dispozícia u pacientov s paradoxnými reakciami takisto nie je úplne objasnená. Ochorenia asociované so psoriázou, ktoré sa navzájom vyskytujú častejšie ako v bežnej populácii nazývame komorbiditu. Medzi komorbiditu psoriázy patrí aj veľká skupina ochorení liečených anti-TNF-alfa molekulami. Existuje veľká skupina tzv.

kandidátnych génov, ktoré sú navzájom charakteristické pre viaceré ochorenia a kódujú spoločné zápalové cesty (Tabuľka č. 1). Veľmi dobrým príkladom je gén pre receptor IL 23, ktorý vysvetľuje zvýšenú incidenciu psoriázy u pacientov

s ankylozujúcou spondylitídou, CD a ulceróznou kolitídou (ďalej UC). Na objasnenie presných patomechanizmov vzniku paradoxných reakcií sú nutné ďalšie podrobné genetické a imunologické poznatky.

**Tabuľka č. 1 • Kandidátne gény mimo HLA asociované so psoriázou (upravené podľa Duffin a kol.) [15]**

| Kandidátne gény                  | Chromozomálna lokalizácia | Funkcia                                                                                                                                   | Pleyotropizmus                                                                                                                      |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>IL23R</b>                     | 1p31.3 (PSORS7)           | Kóduje receptor pre IL-23                                                                                                                 | Psoriáza<br>Crohnova choroba<br>Ulcerózna kolitída<br>Ankylozujúca spondylitída                                                     |
| <b>IL12B</b>                     | 5q33.3                    | Kóduje p40 pod jednotku IL-12 a 23                                                                                                        | Psoriáza<br>Psoriatická artritída                                                                                                   |
| <b>IL13</b>                      | 5q31.1                    | Kóduje IL-13 a Th2 cytokín susedný s IL-4, IL-5 a RAD50 komplex                                                                           | Psoriáza<br>Psoriatická artritída<br>Astma a atopia<br>COPD                                                                         |
| <b>IL23A</b>                     | 12q13.2                   | Kóduje p19 pod jednotku pre IL-23                                                                                                         | Psoriáza<br>Psoriatická artritída                                                                                                   |
| <b>TNFAIP3</b>                   | 6q23                      | Kóduje ubiquitín pridaním proteínu A20, ktorý tlmí TNF - indukovaný NF- $\kappa$ B aktiváciu, inhibíciu, zápal                            | Psoriáza<br>Psoriatická artritída<br>Crohnova choroba<br>Reumatoidná artritída<br>SLE<br>Diabetes mellitus typ I<br>Celiakia<br>CAD |
| <b>TNIP1</b>                     | 5q33.1                    | Kóduje ABIN-1, znižuje reguláciu TNF - indukovaný NF- $\kappa$ B aktiváciu                                                                | Psoriáza<br>Psoriatická artritída                                                                                                   |
| <b>ZNF313</b>                    | 20q13                     | Kóduje ubiquitínligázu v koži                                                                                                             | Psoriáza                                                                                                                            |
| <b>ADAM33</b>                    | 20p13                     | Disintegrin a metaloproteáza 33                                                                                                           | Psoriáza<br>Astma                                                                                                                   |
| <b>PTPN22</b>                    | 1p13.2 (PSORS7)           | Intracelulárny proteín tirozínfosfatáza, primárne v lymfatickom tkanive, navodzuje signalizáciu receptorov T – buniek                     | Psoriáza<br>Reumatoidná artritída<br>SLE                                                                                            |
| <b>CDKAL1</b>                    | 6p22                      | 579-residuum, 65-kD proteín a aminokyselina homológna s CDK5RAP1, inhibítor CDK5, mRNA v pankreatických ostrovcích a v kostrovom svalstve | Psoriáza<br>Diabetes mellitus typ II<br>Crohnova choroba                                                                            |
| <b>KIR2DS1, KIR2DL1, KIR2DL5</b> | 19q34                     | Zabíjače podobné imunoglobulínovým receptorom, ligand je HLA-C regulátor NK bunkovej odpovede                                             | Psoriáza<br>Psoriatická artritída                                                                                                   |
| <b>LCE3D/LCE3A</b>               | 1q21 (PSORS4)             | Kóduje neskoré rohovatenie povrchu                                                                                                        | Psoriáza                                                                                                                            |
| <b>LCE3C_LCE3B_del</b>           |                           | LCE3C a LCE3B vysoká expresia u psoriázy                                                                                                  |                                                                                                                                     |
| <b>DEFB</b>                      | 8p23.1                    | Kóduje gény pre humánny beta-defensin, antimikrobiálne peptidy                                                                            | Psoriáza                                                                                                                            |
| <b>IL15</b>                      | 4q31.2-q32.1 (PSORS9)     | Cytokín, ktorý vplyva na aktiváciu a proliferáciu T-buniek                                                                                | Psoriáza                                                                                                                            |
| <b>IL2, IL21</b>                 | 4q27                      |                                                                                                                                           | Psoriatická artritída<br>Reumatoidná artritída<br>Diabetes mellitus<br>Ulcerózna kolitída                                           |

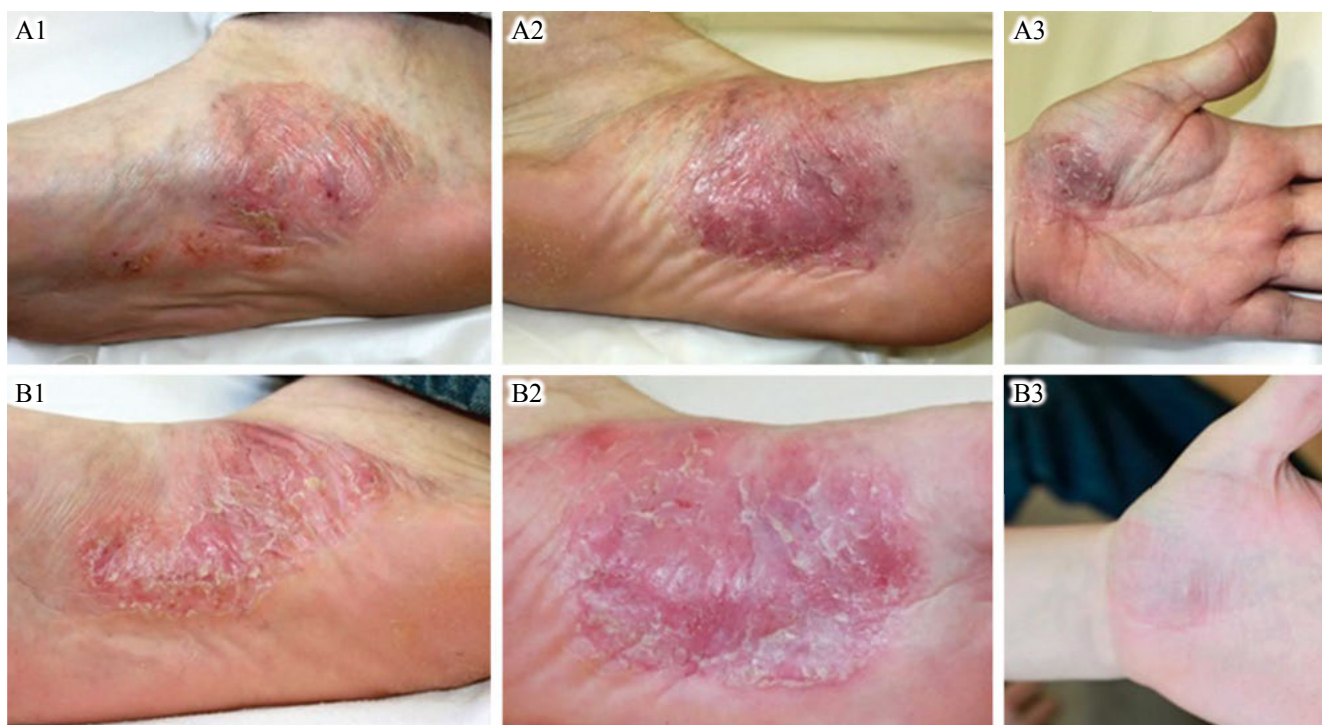
Najrozšírenejšia teória spája vzťah medzi TNF-alfa a interferénom alfa (ďalej INF-alfa) typ 1. Za normálnych okolností TNF alfa inhibuje produkciu INF alfa, ktorý je produkovaný dendritickými bunkami. Po liečbe inhibítorami TNF-alfa dochádza k dysregulácii cytokínov s následnou produkciou INF-alfa, a teda k spusteniu psoriatického procesu. V informáciách, ktoré túto teóriu potvrdzujú, bola v biopsiách kožných lézií pacientov s paradoxnou psoriázou dokázaná zvýšená expresia interferónu oproti nálezom v bežných psoriatických léziách [16].

### Liečba paradoxnej psoriázy

Liečebný postup pri psoriáze indukovanej anti-TNF-alfa molekulami je u každého pacienta individuálny. Veľmi dôležitým faktorom je stav základného ochorenia, pre ktoré bola liečba indikovaná. V prípade závažného stavu paradoxnej reakcie, ktorý sa na liečbe stabilizoval, snažíme sa biologikum udržať čo najdlhšie. Dôležité sú však aj ďalšie liečebné možnosti. Napríklad v reumatológii máme vo väčšine indikácii širokú paletu biologík, a teda aj iných molekúl, ako sú anti-TNF-alfa inhibítory. Žiaľ, situácia v gastroenterológii je zložitejšia, pretože na liečbu CD a UC sú v súčasnosti registrované iba dve biologiká – adalimumab a infliximab.

Literárne zdroje udávajú nasledujúce postupy liečby paradoxnej psoriázy, pri postihnutí do 5% povrchu tela prvolíniovou by mala byť topická liečba (kortikosteroidná,

keratolytická, liečba derivátmi vitamínu D), následne fototerapia; v prípade refraktérnosti psoriázy na uvedenú liečbu nastavenie pacienta na metotrexát. V prípade rozsahu paradoxnej psoriázy nad 5% je odporúčaná topická kortikosteroidná liečba a fototerapia v prvej línii, následne systémová liečba – metotrexát, cyklosporín a retinoidy [13]. Pri kombinovanej supresívnej liečbe sú veľmi dôležité komorbidity pacienta. Väčšina pacientov so základným reumatologickým ochorením bola už v minulosti liečená metotrexátom. Naopak, v indikáciách chronickými zápalovými ochoreniami hrubého čreva (ďalej IBD) metotrexát nie je na Slovensku registrovaný, na rozdiel od iných krajín Európy, kde sa v liečbe IBD bežne používa. U pacientov s IBD pre problematickú rezorpciu metotrexátu sliznicou gastrointestinálneho traktu je v liečbe preferovaná injekčná forma metotrexátu. V prípade refraktérnosti klinických prejavov ochorenia a kontraindikácii kombinovanej systémovej liečby zvažujeme vysadenie anti-TNF-alfa preparátu. Veľmi dôležitá je interdisciplinárna spolupráca, zohľadnenie základného ochorenia a prehodnotenie ďalšieho liečebného postupu. V prípade IBD a ankylozujúcej spondylitídy sa ukazuje ako liek voľby antagonist IL 12/23 ustekinumab, ktorý je registrovaný na liečbu chronickej ložiskovej psoriázy a psoriatickej artritídy. Výsledky klinických štúdií, ako aj jednotlivé kauzistické informácie potvrdzujú účinnosť ustekinumabu aj na liečbu IBD ako aj na liečbu ankylozujúcej spondylitídy.



**Obr. 4 •** Pacient s ankylozujúcou spondylitídou liečený adalimumabom. Po 18. mesiacoch liečby došlo k vzniku palmoplantárnych lézií imponujúcich ako palmoplantárna pustulózná psoriáza. V mieste bydliska mesiac p.o. liečený terbinafinom bez objektivizácie mykotickej infekcie. Vzhľadom na vynikajúci liečebný efekt biologika na základné ochorenie a pre v.s. poliekovú indikovaná len topická kortikosteroidná liečba v kombinácii s lokálnym imunomodulátorom (tacrolimus 0,1%) – obr. A1, A2, A3, s veľmi dobrým liečebným efektom na dlaniach, na chodidlách mierna progresia lézií – obr. B1, B2, B3. Pacient chce naďalej pokračovať iba v lokálnej liečbe, je stomatológ a celý deň stojí na nohách, perspektívne zvažujeme fototerapiu. Biologická liečba u pacienta pokračuje bez prerušenia s veľmi dobrým efektom na základné ochorenie





**Obr. 5 •** Pacientka s UC, počas liečby infliximabom došlo ku vzniku palmoplantárnych lézií – obr. A1, A2, následne ku vzniku psoriaziformných lézií aj na stehnách. Pacientka okrem infliximabu liečená aj azatioprinom. Vzhľadom na vynikajúci efekt biologika na UC po konzíliu s gastroenterológom azatioprin nahradený 7,5 mg metojectom podávaným i.m. 1 krát týždenne v kombinácii s acidum folicum 10 mg denne okrem dňa podania metojectu, za postupného zvyšovania dávky až na súčasných 15,0 mg podávaných 1 krát týždenne i.m. v kombinácii s acidum folicum 10 mg denne okrem dňa podania metojectu. Po mesiaci liečby dochádza k postupnej regresii palmoplantárnych lézií – obr. B1, B2. Liečba infliximabom pokračuje bez prerušenia

#### „Lupus-like“ syndróm

Asi 10% prípadov klinicky závažného autoimunitného ochorenia – systémového lupus erythematosus (ďalej SLE), je indukovaných liekmi. Liekmi indukovaná autoimunitná reakcia je idiosynkratická, ovplyvnená mnohými faktormi, ako je genetika, komorbidity, interakcia s inými liekmi a faktormi vonkajšieho prostredia [17]. Liekmi indukovaný lupus erythematosus (Drug-induced lupus erythematosus – DILE) je definovaný ako lupusu podobné ochorenie, časovo súvisiace s užívaním exponovaného lieku (od jedného mesiaca od začatia užívania až po viac ako 10 rokov) a ustúpi po jeho vysadení [18].

DILE nemusí spĺňať všetky kritériá SLE. Najčastejšími prejavmi DILE sú artritída, serozitída, prítomnosť ANA a anti-histónových protilátok, s najdôležitejším diagnostickým ústupom klinických prejavov ochorenia po vysadení suspektného lieku [19].

DILE indukovaný TNF-alfa inhibítormi bol častejšie pozorovaný pri liečbe infliximabom a etanerceptom ako adalimumabom. Zvýšenie ANA alebo anti-dsDNA protilátok pacientov liečených molekulami anti-TNF-alfa je časté [20], frekventovanejšie pri liečbe infliximabom ako etanerceptom. DILE indukované TNF-alfa inhibítormi sa ukazuje byť samostatnou skupinou, s rozdielnymi znakmi oproti klasickému DILE. Ženy sú častejšie postihnuté ako muži, priemerný vek je medzi 46,2 až 50,9 rokov. Symptómy sa prejavujú v priemere po 40,6 týždňoch užívania lieku. Kožné prejavy, ako je motýľový erytém, fotosenzitivita a ďalšie kožné lézie subakútneho a systémového lupusu v prípade liekmi indukovaného DILE sa vyskytujú častejšie

oproti klasickému. Často boli popísané aj systémové prejavy ochorenia. Prítomnosť protilátok anti ds DNA bola častejšie pozorovaná ako pri klasickom DILE, naopak, anti-histónové protilátky boli pozorované častejšie pri klasickom DILE [20].

Základným liečebným postupom DILE je ukončenie podávania lieku, ktorý prejavy indukoval. V závažnejších prípadoch je indikovaná imunosupresia – kortikosteroidmi, azatioprinom, cyklosporínom, metotrexátom a pod., a je zvolená podľa klinického stavu základného ochorenia a komorbidít pacienta. V prípade psoriázy a DILE sa snažíme vyhýbať podávaniu systémových kortikosteroidov pre možný „rebound“ fenomén. V prípade izolovanej pozitivity ANA protilátok a miernych klinických prejavov DILE nie je nutné liečbu molekulami inhibítorov anti-TNF-alfa prerušiť [20]. V literatúre sú len obmedzené údaje zmeny liečby z jednej anti-TNF-alfa molekuly na inú, predpokladá sa však, že DILE môže vyvolať akákoľvek molekula anti-TNF-alfa, a preto takáto zmena liečby je riskantná [22].

#### Vaskulitída indukovaná TNF-alfa inhibítormi

Vaskulitída je ďalším ochorením, spájajúcim sa s anti-TNF-alfa liečbou. Takmer u polovice prípadov bola histologicky verifikovaná leukocytoklastická vaskulitída [23].

Súborná práca 118 prípadov vaskulitíd novovzniknutých na liečbe anti-TNF-alfa (99 prípadov RA, 8 prípadov CD, 5 prípadov juvenilnej reumatoidnej artritídy, 3 prípady ankylozujúcej spondylitídy, 3 prípady psoriázy) prezentovala kožné manifestácie u 86% pacientov [24]. Purpuru malo 63%

pacientov, ostatní mali iné kožné prejavy vaskulitídy, ako ulcerácie, nodozity, makulopapulózne lézie a iné, systémové postihnutie malo 24% pacientov. Antinukleárne protilátky – ANA boli pozitívne u 27 pacientov, antineutrofilné cytoplazmatické protilátky ANCA u 11 pacientov (pANCA 5 pacientov a cANCA 1 pacient). Liečbu anti-TNF-alfa ukončilo 111 pacientov, z toho 71 bolo kompletne sanovaných (41% z nich malo pridanú imunosupresívnu liečbu) [24, 25]. Mohan a kol. [25] popisujú v súbornej práci 50 pacientov, v prípade takmer 63% pacientov úplnú sanáciu prejavov po ukončení anti-TNF-alfa liečby [25].

Diskutabilné sú prejavy vaskulitídy u pacientov s ťažkou séropozitívnou RA, nakoľko môžu byť hodnotené ako reumatická vaskulitída, ktorá je extra artikulárnym prejavom RA a nie liekom indukovanou vaskulitídou. V takýchto prípadoch niektorí autori odporúčajú prechodné prerušenie liečby anti-TNF-alfa molekulou s prípadným následným opakovaným nastavením pacienta na pôvodnú liečbu [23]. Rovnaká situácia je aj u pacientov s IBD, kde môže byť výskyt leukocytoklastickej vaskulitídy asociovaný so samotným ochorením [26].



**Obr. 6 •** Pacientka liečená infliximabom pre CD. Počas liečby došlo ku vzniku výrazného erytému tváre, celkovej slabosti, laboratórne zvýšeným hodnotám ANA. Po skončení biologickej liečby postupná regresia kožných prejavov a normalizácia ANA protilátok. Klinický obraz klasifikovaný ako DILE po infliximabe

### Pyoderma gangrenosum

Napriek skutočnosti, že adalimumab je vysoko účinný v liečbe pyoderma gangrenosum napríklad u pacientov s CD,

paradoxne, síce zriedkavo, môže adalimumab navodiť vznik pyoderma gangrenosum, ako tzv. imunologicky mediovaných reakciu.



**Obr. 7 •** Pacientka so séropozitívnou RA, 5 rokov liečená adalimumabom za vzniku ulcerácie na pravej dolnej končatine – obr. A. Pre podozrenie na pyoderma gangrenosum bol ordinovaný prednison v dennej dávke 20 mg, za ďalšej progresie ochorenia a tvorby nových ulcerácií. Vyšetreniami vylúčená arteriálna obliterácia a venózna insuficiencia dolných končatín. Zrealizovaná biopsia z lézie, s histologicky verifikovanou pyoderma gangrenosum. Ukončená liečba adalimumabom s ordináciou cyklosporínu v dennej dávke 3 mg/kg hmotnosti s úplnou sanáciou defektov – obr. B



### Sarkoidóza

Medzi tzv. paradoxné reakcie molekulami anti-TNF-alfa môžeme zaradiť aj novovzniknutú sarkoidózu. Anti-TNF-alfa liečba bola popísaná ako možná úspešná terapeutická modalita závažných prejavov sarkoidózy. Naopak, pribúdajú kauzistické informácie o prípadoch sarkoidózy, ktoré daná liečba vyvolala. V klinickom obraze anti-TNF-alfa indukovanej sarkoidózy dominuje pľúcna a kožná forma ochorenia. V súbornej práci 38 pacientov malo 74% pľúcnu formu a 29% kožné prejavy sarkoidózy, aj s 2 prípadmi erythema nodosum. Literárne zdroje udávajú výskyt sarkoidózy u 0,04% pacientov liečených TNF-alfa inhibítormi [27].

### Alopetia areata

Patogenéza areátnej alopécie je spojená s TNF-alfa, ktorý, ako bolo dokázané na štúdiách in vitro, inhibuje rast vlasového folikulu. V klinických štúdiách s etanerceptom nebola potvrdená efektivita anti-TNF-alfa liečby areátnej alopécie. V literatúre sú však popísané prípady novovzniknutých

prejavov areátnej, totálnej a univerzálnej alopécie u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami [28, 29]. Etiopatogenézu vzniku areátnej alopécie si niektorí autori vysvetľujú, podobne ako u TNF-alfa indukovanej psoriázy. Pri tlmení účinkov TNF-alfa dôjde k dysregulácii cytokínov a následnej produkcii TNF-alfa, ktorý má za následok spustenie patologického procesu [29]. Na lepšie pochopenie etiopatogenézy vzniku areátnej alopécie pri anti-TNF-alfa liečbe je potrebný ďalší výskum danej problematiky.

### Iné kožné prejavy

Prípady novovzniknutej dermatomyozitídy a polymyozitídy u pacientov liečených anti-TNF-alfa molekulami boli popísané vo viacerých prácach. Väčšina pacientov mala reumatické ochorenie. Autori predpokladajú možný súvis prítomnosti anti-Jo-1 protilátok a anti-TNF-alfa liečby vo vzťahu k novovzniknutej dermatomyozitíde a polymyozitíde u pacientov s RA [30]. Medzi ďalšie kožné prejavy imunitne mediovanych reakcií patria prejavy vitiliga, lokalizovaná morfea, lichenoidné prejavy a granuloma annulare.

### Literatúra

1. Nordgaard-Lassen, I., Dahlerup, J.F., Belard, E., Gerstoft, J., Kjeldsen, J., Kragballe, K., Ravn, P., Sørensen, I.J., Theede, K., Tjellesen, L.: Danish Society for Gastroenterology. 2012. Guidelines for screening, prophylaxis and critical information prior to initiating anti-TNF-alpha treatment. *Dan Med J* 2012; 59(7): C4480.
2. Burmester, G.R., Panaccione, R., Gordon, K.B., McIlraith, M.J., Lacerda, A.P.: Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72(4): s. 517 – 524.
3. Zeltser, R., Valle, L., Tanck, C., Holyst, M.M., Ritchlin, C., Gaspari, A.A.: Clinical, histological, and immunophenotypic characteristics of injection site reactions associated with etanercept: a recombinant tumor necrosis factor alpha-receptor: Fc fusion protein. *Arch Dermatol* 2001; 137(7): s. 893 – 899.
4. Vermeire, S., Van, A.G., Rutgeerts, P.: Serum sickness, encephalitis and other complications of anti-cytokine therapy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: s. 101 – 112.
5. Miehsler, W., Novacek, G., Wenzl, H. et al.: A decade of infliximab: the Austrian evidence based consensus on the safe use of infliximab in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2010; 4: s. 221 – 256.
6. Steenholdt, C., Svenson, M., Bendtzen, K., Thomsen, O., Brynskov, J., Ainsworth, M.A.: Severe infusion reactions to infliximab: aetiology, immunogenicity and risk factors in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(1): s. 51 – 58.
7. Candon, S., Mosca, A., Ruemmele, F., Goulet, O., Chatenoud, L., Cezard, J.P.: Clinical and biological consequences of immunization to infliximab in pediatric Crohn's disease. *Clin Immunol* 2006; 118: s. 11 – 19.
8. Vultaggio, A., Matucci, A., Nencini, F. et al.: Anti-infliximab IgE and non-IgE antibodies and induction of infusion-related severe anaphylactic reactions. *Allergy* 2010; 65: s. 657 – 661.
9. Quercia, O., Emiliani, F., Foschi, F.G., Stefanini, G.F.: Adalimumab desensitization after anaphylactic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 106(6): s. 547 – 548.
10. Krieckaert, C.L., Bartelds, G.M., Lems, W.F., Wolbink, G.J.: The effect of immunomodulators on the immunogenicity of TNF-blocking therapeutic monoclonal antibodies: a review. *Arthritis Res Ther* 2010;12(5): s. 217.
11. Wollina, U., Hansel, G., Koch, A., Schonlebe, J., Kostler, E., Haroske, G.: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthema: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008; 9: s. 1 – 14.
12. Ko, J.M., Gottlieb, A.B., Kerbleski, J.F.: Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat* 2009; 20: s. 100 – 108.
13. Collamer, A.N., Battafarano, D.F.: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40: s. 233 – 240.

14. Joyau, C., Veyrac, G., Dixneuf, V., Jolliet, P.: Anti-tumour necrosis factor alpha therapy and increased risk of de novo psoriasis: is it really a paradoxical side effect? *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(5): s. 700 – 706.
15. Duffin, K.C., Woodcock, J., Kreuger, G.G.: Genetic variations asociated with psoriasis and arthritis found by genome-wide association. *Dermatol Ther* 2010; 23(2): 101-113.
16. De Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, Russell A, Bell D, Adams S. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143: s. 223 – 231.
17. Chang, C., Gershwin, M.E.: Drug-induced lupus erythematosus. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2011; 34: s. 357 – 374.
18. Marzano, A.V., Vezzoli, P., Crosti, C.: Drug induced lupus: an update on its dermatological aspects. *Lupus* 2009; 18: s. 935 – 940.
19. Antonov, D., Kazandjieva, J., Etugov, D., Gospodinov, D., Tsankov, N.: Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 2004; 22: s. 157 – 166.
20. Vedove, C.D., Simon, J.C., Girolomoni, G.: Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF $\alpha$  agents . *JDDG* 2012; 10: s. 889 – 897.
21. Atzeni, F., Turiel, M., Capsoni, F., Doria, A., Meroni, P., Sarzi-Puttini, P.: Autoimmunity and anti-TNF- $\alpha$  agents. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: s. 559 – 569.
22. Williams, V.L., Cohen, P.R.: TNF alpha antagonist-induced lupus-like syndrome: report and review of the literature with implications for treatment with alternative TNF alpha antagonists. *Int J Dermatol* 2011; 50: s. 619 – 625.
23. Marcoux, B.S., De Bandt, M.: Vasculitides induced by TNF $\alpha$  antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006; 73: s.710 – 713.
24. Ramos-Casals, M., Perez-Alvarez, R., Diaz-Lagares, C., Cuadrado, M.J., Khamashta, M.A.: Autoimmune diseases induced by biological agents. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9: s. 188 – 193.
25. Mohan, N., Edwards, E.T., Cupps, T.R., Slifman, N., Lee, J.H., Siegel, J.N.: Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-alpha blocking agents. *J Rheumatol* 2004; 31: s. 1955 – 1958.
26. Tsiamoulos, Z., Karamanolis, G., Polymeros, D., Triantafyllou, K., Oikonomopoulos, T.: Leukocytoclastic vasculitis as an onset symptom of Crohn's dis ease. *Case Rep Gastroenterol* 2008; 2: s. 410 – 414.
27. Daïen, C.I., Monnier, A., Claudepierre, P., Constantin, A., Eschard, J.P., Houvenagel, E.: Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology* 2009; 48: s. 883 – 886.
28. Beccastrini, E., Squatrito, D., Emmi, G., Fabbri, P., Emmi, L.: Alopecia areata universalis during off-label treatment with Infliximab in a patient with Behçet disease. *Dermatol Online J* 2010; 16(9): s. 256 – 259.
29. Hernández, M.V., Meineri, M., Sanmartí, R.: Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Reumatol Clin* 2013; 9(1): s. 53 – 61.
30. Ishikawa, Y., Yukawa, N., Ohmura, K., Hosono, Y., Imura, Y., Kawabata, D.: Etanercept-induced anti-Jo-1-antibody-positive polymyositis in a patient with rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2010; 29: s. 563 – 566.