

2/2016

Ročník 4

ISSN 1339-5297

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskeho vied

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov
z oblasti lekárskeho vied

Vedúci redaktor

Prof. MUDr. Juraj Pěč, CSc., jpec@jfmed.uniba.sk

Zástupca vedúceho redaktora

MUDr. Klára Martinásková, PhD., kaja.martin@post.sk

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Peter Lipovský

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Doc. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Pěčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

B E M E R, s.r.o., Thurzova 16, 036 01 Martin, IČO: 31 565 239

Adresa pre korešpondenciu:

B E M E R, s.r.o., Thurzova 16, 036 01 Martin, tel. +421 43 4132503, e-mail: ldvo@bemer.sk

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

Časopis "Liečba dermatovenerologických ochorení" vychádza pod záštitou Slovenskej lekárskej komory a Univerzitnej nemocnice v Martine. Všetky články uverejnené v časopise budú aj súčasťou portálu pre kontinuálne vzdelávanie v dermatovenerológii Slovenskej lekárskej komory. Všetky uverejnené články prešli recenzným konaním.

Kopírovanie a rozmnožovanie materiálov je možné len so súhlasom vydavateľa. Vychádza štvrtročne. Za obsah, koncepciu a zameranie časopisu zodpovedá redakčná rada. Za obsahovú, štylistickú a grafickú stránku reklamy zodpovedajú reklamní partneri. Príspevky, inzerciu, reklamy a objednávky adresujte na vydavateľa časopisu. Vydavateľ a redakčná rada nenesú zodpovednosť za údaje a názory autorov jednotlivých článkov alebo inzercie a reklamu. Zasláné príspevky sa nevracajú. Distribúcia je zabezpečená poštou resp. kuriérom.

Nepredajné, ISSN: 1339-5297, Registrácia MK SR: EV 4783/13

Dátum vydania: júl 2016

©2016, B E M E R, s.r.o.

Časopis je indexovaný v Bibliographia medica Slovaca a zaradený do citačnej databázy CiBaMed

EDITORIAL

Nachádzame sa v období pekného leta, kedy si všetci potrebujeme oddýchnuť a načerpať nové sily do ďalšej práce. Počas dovolení určite mnohí z nás navštívia aj vzdialené destinácie, ktoré okrem krásnej prírody a mnohých lákajúcich atrakcií môžu byť svojou faunou aj flórou, ak si nedáme patričný pozor, pre nás aj nebezpečné. Okrem gastrointestinálnych problémov si najčastejšie prinášame domov rôzne formy alergie navodené nielen stravou, ale tiež poštípaním pre nás neznámym druhom hmyzu, alebo kontaktu s rastlinami, ktoré nevieme bližšie špecifikovať. Súčasná zmena klímy spôsobuje, že aj u nás sa začínajú objavovať druhy hmyzu, živočíchov a rastlín, ktoré sa v našich klimatických podmienkach doteraz nevyskytovali. Pomaly sa začínajú stierať hranice subtropických pásiem, kde sme sa stretávali s ochoreniami tzv. tropickej medicíny, nakoľko viaceré z týchto chorôb, aj keď zatiaľ iba sporadicky, diagnostikujeme už aj u nás.

Okrem mimoriadne efektívnej a účinnej liečby psoriázy, ale aj psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy secukinumabom sa do liečby všetkých foriem psoriázy (okrem chronickej ložiskovej, tiež palmoplantárnej psoriázy kapilícia, nechťov) od septembra dostáva ďalšia nová molekula – apremilast. Apremilast spolu s thalidomidom, na základe svojej štruktúry phtalimidového kruhu, majú porovnateľné mechanizmy

účinkovať s analógmi thalidomidu, lenalinomidu a pomalidomidu. Prebiehajúce klinické štúdie liečby apremilastom ankylozujúcej spondylitídy, reumatoidnej artritídy, atopickej dermatídy, ale tiež m. Behcet, zápalových ochorení čriev, sarkoidózy a ďalších ochorení upozorňujú na široký liečebný záber tohto mimoriadne zaujímavého lieku, pravdepodobne účinného aj v liečbe tzv. autoinflamačných ochorení. Zavedením apremilastu do klinickej praxe sa nám určite rozšíri liečebný záber niektorých závažných a ťažko zvládnuteľných chorôb a ich komplikácií.

V tomto vydaní časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ sme venovali pozornosť aj problematike kombinovanej biologickej a nebiologickej, tzv. konvenčnej liečby psoriázy so všetkými jej benefitmi a úskaliami.

Publikácia článku „Obezita a tabakizmus – základné spúšťajúce faktory hidradenitis suppurativa“ diskutuje aj o možnom vplyve týchto faktorov v patogenéze hidradenitis suppurativa.

Veríme, že aj toto číslo časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ obohatí naše vedomosti a spríjemní nám letné dni.

Za redakčnú radu

Juraj Pěč

OBSAH

3	<p>Apremilast, liečba stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy Apremilast, the Treatment of the Mediumly Severe and Severe Forms of Psoriasis Pěčová, T., Vorčáková, K., Pěčová, K. jr.</p>
7	<p>Inhibícia IL-17A v algoritme nových odporúčaní pre liečbu psoriatickej artritídy The IL-17A Inhibition in the Algorithm of the New Recommendations for the Treatment of Psoriatic Arthritis Raffayová, H., Máliš F.</p>
13	<p>Význam kombinovanej biologickej a klasickej systémovej liečby psoriázy The Importance of Combined Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis Sýkorová, D., Vorčáková, K.</p>
21	<p>Nové, medicínsky významné, invázne druhy hmyzu (Insecta) v novom miléniu na Slovensku New, Medicinally Important Invasive Species of Insects during New Millenium in Slovakia Straka, V.</p>

Obezita a tabakizmus - základné spúšťajúce faktory hidradenitis suppurativa
Obesity and Smoking - the Essential Triggers of Hidradenitis Suppurativa
Péčová, K., jr.

Apremilast, liečba stredne ťažkej a ťažkej formy psoriázy

Apremilast, the Treatment of the Mediumly Severe and Severe Forms of Psoriasis

Péčová, T., Vorčáková, K., Péčová, K. jr.

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Apremilast je malá molekula, ktorá špecificky inhibuje fosfodiesterázu. Inhibíciou fosfodiesterázy 4 stúpajú intracelulárne koncentrácie cAMP a preferenčne sa blokuje tvorba proinflamačných cytokínov ako tumor nekrotizujúci faktor (TNF- α), interferóny (INF- γ), interleukín (IL-2) produkovaných monocytmi a T-bunkami periférnej krvi a stúpajú protizápalové mediátory ako IL-10. Apremilast je v USA a v Európskej únii registrovaný na liečbu stredne ťažkej a ťažkej formy chronickej ložiskovej psoriázy a psoriatickej artritídy, efektívny bol však aj v liečbe atopickej dermatitídy, m. Behcet, sarkoidózy, a zápalových ochorení čriev. Apremilast sa pacientom so psoriázou podáva perorálne v iniciačnej dávke 10 mg prvý deň a potom každý deň navýšenie o 10 mg až do dávky 2 x 30 mg šiesty deň liečby. Táto dávka ďalej pokračuje už kontinuálne. Apremilast významne a dlhodobo zlepšuje kožné prejavy chronickej ložiskovej psoriázy, významne zlepšuje prejavy psoriázy v problémových, ťažko manažovaných lokalitách (kapilícium, dlane, chodidlá), a tiež výrazne zlepšuje prejavy psoriázy nechtov, čo vedie k zlepšeniu kvality života.

Kľúčové slová: *apremilast, psoriáza, mechanizmus účinku, efektivita liečby*

Abstract

The apremilast is a small molecule specifically inhibiting the phosphodiesterase. Through the phosphodiesterase 4 inhibition there are an increase of the intracellular cAMP concentrations and the production of proinflammatory cytokines by monocytes and periphery T cells, such as tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interferone γ (IFN- γ), interleukine 2 (IL-2) are inhibited, with the increase of anti-inflammatory mediators such as IL-10. In the U.S.A. and Europe apremilast is registered for the treatment of mediumly severe and severe chronic plaque psoriasis and psoriatic arthritis; however it was effective also in the treatment of atopic dermatitis, morbus Behcet, sarcoidosis and inflammatory bowel diseases. Apremilast significantly and in the long term reduces skin symptoms of chronic plaque psoriasis. It reduces skin manifestations in the problematic, therapeutically hardly manageable areas (scalp, palms, soles) and significantly improves nail psoriasis which results in the higher quality of life of the patient.

Key words: *apremilast, psoriasis, mechanism of action, effectivity of treatment*

Úvod

Adenozíntrifosfát (ATP) je v bunke najvýznamnejším zdrojom makroergicky viazaného fosfátu, a teda je primárnym prenášačom energie. Degraduje sa pritom na adenozíndifosfát (ADP) až adenozínmonofosfát (AMP), pričom sa môže opäť fosforylovať [1]. Nukleozidtrifosfáty sú nielen prenášačmi energie v bunke, ale majú veľmi dôležitú úlohu ako energeticky bohaté prekurzory mononukleotidových jednotiek pre biosyntézu deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) a ribonukleovej kyseliny (RNA). Difosfáty a trifosfáty nukleozidov plnia aj funkciu koenzým, napríklad ATP je koenzýmom pri fosforylácii [1]. Mnohé mononukleotidy a dinukleotidy vo väzbe s rôznymi dusíkovými zložkami sú súčasťou napríklad flavínových, nikotínamidových komplexov (koenzýmy dehydrogenáz), koenzýmu A a podobne. Osobitný význam majú cyklické nukleotidy – cyklický adenozín 3', 5'-monofosfát (cAMP) a cyklický guanozín 3', 5'- monofosfát (cGMP). Vznikajú

z ATP alebo GTP účinkom adenylátcyklázy alebo guanylátcyklázy v prítomnosti iónov magnézia (Mg 2+), pričom sa odštiepuje difosfát (pyrofosfát). Predpokladá sa, že cAMP sa vyskytuje vo všetkých bunkách s jadrom cicavcov a zúčastňuje sa intracelulárnych regulačných mechanizmov [1]. Pozoruhodnou vlastnosťou cAMP je, že môže regulovať rôznorodé vnútrobunkové procesy (sekréciu látok, diferenciáciu buniek a ich množenie, mobilizáciu a uskladňovanie sacharidov a lipidov, indukciu proteosyntézy, permeabilitu bunkových membrán, transport látok atď.). Cyklické nukleotidy sa podieľajú na biochemických reguláciách vo funkcii tzv. druhého posla [1]. Prvým poslom je hormón, ktorý po väzbe na špecifický bielkovinový receptor cez tzv. G-proteíny aktivuje adenylátcyklázu. Cyklické nukleotidy majú vyšší obsah energie než ATP. V niektorých prípadoch (napríklad uvoľňovanie lyzozómových enzýmov z ľudských leukocytov) majú cAMP a cGMP antagonistický účinok [1].

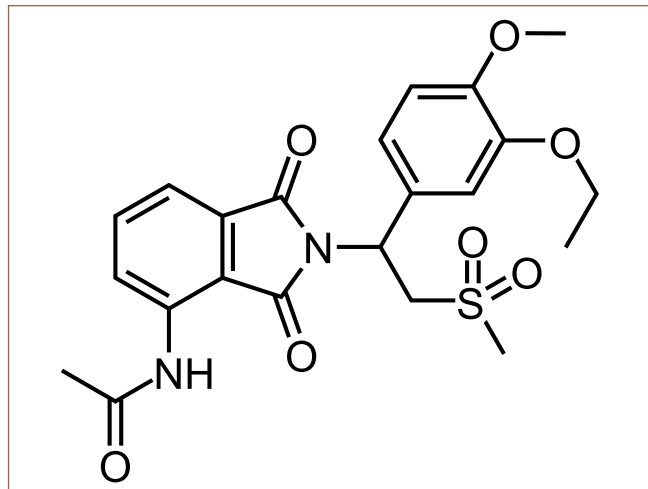
Úloha cAMP a fosfodiesterázy 4 v regulácii zápalu

Intracelulárny signál a následná odpoveď na environmentálne faktory u všetkých buniek ľudského organizmu, vrátane myeloidných, lymfoidných a ostatných buniek zápalu, sú regulované pomocou kľúča tzv. druhého posla, akým je cAMP. Intracelulárne koncentrácie cAMP závisia od aktivít rôznych adenylcykláz aktivovaných cestou receptorov G-proteínu a fosfodiesteráz (PDE), ktorých je 11 druhov, z nich 8 je schopných hydrolyzovať cAMP na AMP. Najúčinnější je fosfodiesteráza 4 (PDE4) [2]. Fosfodiesteráza 4 je selektívne produkovaná epitelilálnymi bunkami, dendritickými aj T-bunkami, a tiež makrofágmi, monocytmi, keratinocytmi, mezenchymálnymi bunkami hladkého svala, endotéliami ciev, chondrocytmi v kĺboch, bunkami centrálného nervového systému a pod [3]. Inhibíciou PDE4 stúpajú intracelulárne koncentrácie cAMP a preferenčne sa blokuje tvorba proinflamačných cytokínov ako tumor nekrotizujúci faktor (TNF-alfa), interferón (INF-gama), interleukín (IL-2) produkovaných monocytmi a T-bunkami periférnej krvi a stúpajú protizápalové mediátory ako IL-10 [4].

Apremilast, mechanizmus účinku

Apremilast (Obr. 1) je malá molekula aplikovaná perorálne, ktorá selektívne, špecificky účinkuje na intracelulárnu signalizáciu, génovú a bielkovinovú expresiu a ovplyvňuje vrodenu aj adaptívnu imunitu. Apremilast inhibuje PDE4 zo subtypov A1A, B1, B2, C1 a D2, ale významne neovplyvňuje ostatné PDE, kinázy, enzýmy alebo receptory. Apremilast v dôsledku mechanizmu svojho účinku navodzuje pokles produkcie prozápalových mediátorov ako TNF-alfa, INF-gama, IL-2, IL-12 p70, IL-23A, IL-17, ako aj chemokíny CXCL9 (MIG), CXCL10 (IP-10) a CCL4 (MIP1a) v mononukleároch periférnej krvi, v prirodzených T *killer*och (zabíjačoch), ako aj v keratinocytoch [6]. Paradoxne zvyšuje produkciu IL-10 v mononukleároch periférnej krvi, pričom expresia IL-1beta a IL-8 ostáva bez zmeny [5]. V monocytoch a T-bunkách apremilast zvyšuje intracelulárnu koncentráciu cAMP a indukuje fosforyláciu proteín kinázy A substrátov CREB (*cAMP responsive element binding protein*) a aktivuje transkripciu faktora-1. Na druhej strane inhibíciou NF-kB (nukleárny faktor-kappa B) transkripčnej aktivity vzniká „hore“-„dole“ regulácia niektorých génov indukovaných cestou TLR4 (toll-like receptory). Apremilast tiež redukuje produkciu interferónu alfa v plazmacytoidných dendritických bunkách a inhibuje produkciu T-bunkových cytokínov, má malý efekt na sekréciu imunoglobulínov B-bunkami [6]. Napriek tomu, že apremilast inhibíciou PDE4 významne nenavodzuje zvracací reflex, jeho vedľajším účinkom liečby je nauzea a vomitus, ktoré sa dostávajú na začiatku liečby v trvaní dvoch týždňov.

Inhibítory PDE4, a teda aj apremilast predstavujú skupinu molekúl malej molekulovej váhy, ktoré majú protizápalové účinky u rôznych zápalových ochorení, ako sú psoriáza, psoriatická artritída, atopická dermatitída, m. Behcet, sarkoidóza [7] a zápalové ochorenia čriev [5, 8, 9].



Všeobecné fakty o liečive:

INN: Apremilast

Držiteľ registrácie: Celgene Europe, Veľká Británia

ATC zatriedenie: L04AA32 - Selektívne imunosupresíva

Chemický názov: N-2-((1S)-1-(3-etoxy-4-metoxyfenyl)-2-(metylsulfonyl)etyl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl)acetamid

CAS: 608141-41-9

Obr. 1 • Chemický vzorec - apremilast

Apremilast a thalidomid, lenalinomid a pomalidomid

Nakoľko apremilast a thalidomid (Obr. 1) sa podieľajú na tvorbe štruktúry phthalimidového kruhu, porovnávajú sa mechanizmy účinkov apremilastu s účinkami thalidomidu a jeho analógov lenalinomidu a pomalidomidu. Apremilast nemá glutarimidový kruh, a preto sa neviaže na cieľový proteín účinku thalidomidu – cereblon [6]. Ako sme už uviedli, apremilast sa viaže na PDE4, zvyšuje intracelulárne koncentrácie cAMP, neinhibuje B-bunky a nepodieľa sa na ko-stimulácii T-buniek a NK zabíjačov, ale T a NK bunky inhibuje. Naopak, thalidomid, lenalinomid a pomalidomid sa neviažu na PDE4, nezvyšujú cAMP, a neinhibujú T a NK bunky, avšak inhibujú B-bunky a zúčastňujú sa na ko-stimulácii T a NK buniek [6].

Apremilast, liečba psoriázy

Apremilast sa pacientom so psoriázou podáva perorálne v iniciačnej dávke 10 mg prvý deň a potom každý deň navýšenie o 10 mg až do dávky 2 x 30 mg šiesty deň liečby. Táto dávka ďalej pokračuje už kontinuálne. Doteraz bolo vykonaných 10 klinických štúdií liečby apremilastom, z toho 5 označených ako PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005 a ESTEEM 1-2 bolo zameraných na liečbu psoriázy [10–14], dve označené ako PSA-001 a PALACE 1-4 boli zamerané na liečbu psoriatickej artritídy, jedna označená ako BCT-001 na liečbu m. Behcet, jedna označená ako RA-002 na liečbu reumatoidnej artritídy a jedna označená ako POSTURE I na liečbu ankylozujúcej spondylitídy. Štúdie boli zrealizované na viac ako 5000 respondentoch. V klinických štúdiách zameraných na liečbu psoriázy sa apremilast podával v liečebných schémach 2 x 10 mg denne, alebo

2 x 20 mg denne, alebo 2 x 30 mg denne vždy v porovnaní s placebom. V štúdiu ESTEEM 1 boli ako najčastejšie vedľajšie účinky liečby pozorované nauzea, hnačky, infekcie horných ciest dýchacích, nazofaryngitídy a bolesti hlavy. Nebol pozorovaný nárast ochorení typu „MACE“ (*Major Advers Cardiovascular Event*), malignít, alebo iných závažných infekcií vo vzťahu s liečbou apremilastom. S odstupom času nebol pozorovaný nárast depresí alebo suicídií, s liečbou apremilastom sa však spájal úbytok na hmotnosti bez akýchkoľvek klinických komplikácií [10, 11].

Štúdia PSOR-005 bola zameraná na úspech liečby apremilastom psoriázy nechtov (hodnotilo sa *Nail Psoriasis Severity Index* – NAPSI v stupnici 0 – 8), kapilícia a palmo-plantárnej psoriázy.

Pri vypočítaní NAPSI necht rozdelíme pomocou horizontálnych čiar na 4 kvadranty, pričom skóre vypočítavame osobitne pre nechtový matrix a pre nechtové lôžko. Skóre pre nechtový matrix vypočítame podľa nálezu niektorej z uvedených zmien: bodkovité impresie, červené bodkovité zmeny lunuly, drobenie nechtovej platničky. Zmeny nechtového matrix hodnotíme stupnicou od 0 – 4, pričom 0 = nijaké zmeny, 1 = zmeny vyskytujúce sa na $\frac{1}{4}$ matrix, 2 = zmeny na $\frac{2}{4}$, 3 = zmeny na $\frac{3}{4}$ a 4 = zmeny v celom rozsahu nechtového matrix. Skóre pre psoriázu nechtového lôžka hodnotíme podľa výskytu niektorej z uvedených zmien: onycholýza, trieskovité hemorágie, olejové škvrny a hyperkeratóza. Hodnotenie je 5 stupňové: 0 = nijaké zmeny, 1 = zmeny sa zisťujú na $\frac{1}{4}$, 2 = zmeny na $\frac{1}{2}$, 3 = zmeny na $\frac{3}{4}$ a 4 = zmeny sú v celom rozsahu nechtového lôžka. Skóre pre postihnutie celého nechta (0 – 8) sa zistí spočítaním skóre pre nechtový matrix a nechtové lôžko, jeho hodnota sa pohybuje v rozsahu 0 – 80. Najlepšie NAPSI skóre – NAPSI-50 v 16. týždni dosiahlo 45,5 % pacientov, u ktorých bol apremilast podávaný v dávke 2 x 30 mg denne a v 24. týždni to bolo 49,1 % pacientov, teda liečebný efekt závisel od dávky lieku [11].

U psoriázy kapilícia sa hodnotil liečebný efekt apremilastu pomocou *Scalp Physician Global Assessment* (ScPGA) v stupnici 0 – 5, zameraný na vzhľad ložísk, teda na erytém, infiltráciu a deskvamáciu, pričom 0 = nulový erytém, 1 = mierny, 2 = stredný, 3 = ťažký a 4 = najťažší možný erytém, infiltrácia a deskvamácia. Skóre ScPGA sa uvádza v rozpätí 0 – 72 a vypočíta sa spočítaním bodov pre erytém, infiltráciu a deskvamáciu a počet násobíme stupňom postihnutia kapilícia. Podľa klasifikácie ScPGA 0 – 1, teda nijaký až mierny erytém malo v 32. týždni liečby apremilastom 43,6 % pacientov.

Palmoplantárna psoriáza sa hodnotila podľa *Palmoplantar PGA* (PPPGA) v stupnici 0 – 4. Hodnotil sa erytém, tvorba pustúl, a deskvamácia, hodnotila sa zvlášť pravá a ľavá dlaň a zvlášť pravá a ľavá stopa, kde 0 = nijaké zmeny, 1 = mierne, 2 = stredné, 3 = ťažké a 4 = veľmi ťažké zmeny. Aj pri hodnotení PPPGA 0 – 1 malo v 24. týždni až 77,8 % pacientov vo všetkých prípadoch liečených 2 x 30 mg apremilastom denne [11 – 13].

Štúdia ESTEEM 1 bola zameraná na hodnotenie účinnosti apremilastu v dávke 2 x 30 mg denne u pacientov s miernou až ťažkou psoriázou, kde v 16. týždni liečby PASI-50 dosiahlo 58,7 % a PASI-75 dosiahlo 35,8 % pacientov, pričom liečebný efekt bol dlhodobý, nakoľko v 52. týždni u pacientov s PASI-75 malo PASI-90 až 42,2 % pacientov [10]. Liečba apremilastom v dĺžke 4 až 24 týždňov sa spájala s významným znížením obehových hladín TNF-alfa, IL-8, IL-6, monocytového chemotaktického proteínu 1 (MCP-1), makrofágového zápalového proteínu beta (MIP-1beta) a feritínu, čo predstavuje čiastočné zníženie komponentov prozápalovej vrodenej imunity Th1. Po 40. týždni liečby apremilastom v dávke 2 x 30 mg denne došlo k významnému zníženiu cirkulujúceho IL-6, IL-23 a IL-17, čo naznačuje, že dlhodobá liečba apremilastom inhibuje komponenty systémovej imunitnej odpovede Th17 a došlo k významnému zvýšeniu hladín protizápalových mediátorov IL-10 a IL-1RA [6].

Záver

Apremilast významne a dlhodobo zlepšuje kožné prejavy chronickej ložiskovej psoriázy, významne zlepšuje prejavy psoriázy v problémových, ťažko manažovaných lokalitách (kapilícium, dlane, chodidlá) a tiež výrazne zlepšuje prejavy psoriázy nechtov, čo všetko vedie k zlepšeniu kvality života. Výskyt nežiaducich účinkov liečby apremilastom (najčastejšie hnačky, nauzea, bolesti hlavy a nazofaryngitídy) je štatisticky nevýznamný, pozoruhodný je úbytok hmotnosti bez pridružených komplikácií. Apremilast má dlhodobý priaznivý bezpečnostný profil, pričom nie je potrebný špecifický biochemický skrining pred zahájením liečby, ani špecifický monitoring pacientov so psoriázou, liečených apremilastom. Za benefit je tiež možné považovať jeho perorálnu formu podania.

Pre uvedené danosti sa apremilast odporúča ako liek prvej línie v liečbe psoriázy [9].

Literatúra

1. Dobrota a kol. Nukleozidy a nukleotidy 82-85. In Dobrota D, a kol. Lekárska biochémia, vysokoškolská učebnica. 1. slovenské vydanie, Osveta, Martin, 723.
2. Conti M, Richter W, Mehats C, Livera G, Park JY, Jin C. Cyclic AMP-specific PDE4 phosphodiesterases as critical components of cyclic AMP signaling. *J Biol Chem* 2003;278: 5493-5496.
3. Houslay MD, Schafer P, Zhang KY. Keynote review: phosphodiesterase-4 as a therapeutic target. *Drug Discov Today* 2005;10: 1503-1519.

4. Eigler A, Siegmund B, Emmerich U, Baumann KH, Hartmann G, Endres S. Antiinflammatory activities of cAMP-elevating agents: enhancement of IL-10 synthesis and concurrent suppression of TNF production. *J Leukoc Biol* 1998;63: 101-107.
5. Schafer P. Apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochemical Pharmacology* 2012;83: 1581-1590.
6. Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady JF, Ma HW, Muller GW, Stirling DI, Chopra R. Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cellular Signalling* 2014;26: 2016-2029.
7. Baughman RP, Judson MA, Ingledue R. Efficacy and safety of apremilast in chronic cutaneous sarcoidosis. *Arch Dermatol* 2011; published online 17 October 2011; Doi:10.1001/archdermatol.2011.301.
8. Gordan JN, Prothero JD, Thornton CA- CC-10004 but not thalidomide or lenalidomide inhibits lamina propria mononuclear cell TNF-alpha and MMP-3 production in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;6: 175-182.
9. Shutty B, West C, Pellerin M, Feldman S. Apremilast as a treatment for psoriasis. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(12): 1761-1770.
10. Reich K, Griffiths Ch, Leonardi C, Papp K, Kircik L, Day R. Long-term safety and tolerability of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: Results from a phase III, randomised, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol* AB174; May 2014; 8296.
11. Paul C, Crowley J, Cather J, Gooderham M, Day R, Mrowietz U, Poulin Y. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: 16 week results of phase 3, randomised, controlled trial (ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol* May 2014; 8412.
12. Papp K, Griffiths Ch, Leonardi G, Reich K, Kircik L, Day R, Chimenti S. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the randomized, controlled trial (ESTEEM 1). *J Am Acad Dermatol* May 2014; 8359.
13. Papp K, Cather JC, Rosoph L, H Sopfen, Langley RG, Matheson RT, Ho CH, Day RM. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380: 738-746.
14. Papp K, Kaufmann R, Thaci D, Hu C, Sutherland D, Rohane P. Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. *JEADV* 2013;27:e376-e383.

Inhibícia IL-17A v algoritme nových odporúčaní pre liečbu psoriatickej artritídy

The IL-17A Inhibition in the Algorithm of the New Recommendations for the Treatment of Psoriatic Arthritis

Raffayová, H., Máliš F.

Národný ústav reumatických chorôb, Piešťany
korešpondencia: helena.raffayova@nurch.sk

Súhrn

Psoriatická artritída (PsA) má pre svoju klinickú heterogenitu vlastné CASPAR diagnostické kritériá (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), ktoré umožňujú včasnú diagnostiku a liečbu podľa EULAR a GRAPPA odporúčaní. Ich cieľom je dosiahnuť remisiu alebo minimálnu aktivitu ochorenia (MDA, t.j. *Minimal Disease Activity*). V roku 2015 sa tieto odporúčenia doplnili o nové biologiká, medzi ktoré patrí aj anti-IL-17A, secukinumab. Svoju účinnosť a bezpečnosť v liečbe PsA dokázal v klinických štúdiách FUTURE 1 a FUTURE 2.

Metódy

Štúdia FUTURE 1 fázy 3 klinického skúšania sa zamerala na efektívnosť a toleranciu secukinumabu podávaného na začiatku štúdie v intravenózne dávke 10 mg/kg a následne v subkutánných dávkach 75 mg a 150 mg v porovnaní s placebom. Primárnym cieľom štúdie bolo dosiahnutie odpovede ACR20 (*American College of Rheumatology*) v 24. týždni a sekundárnymi cieľmi bolo dosiahnutie odpovede ACR50 a zistenie vplyvu na štrukturálne zmeny.

V štúdiu FUTURE 2 išlo o randomizovanú, dvojito zaslepenú, placebom kontrolovanú štúdiu fázy 3, v ktorej sa secukinumab podával subkutánne v dávke 75, 150 a 300 mg.

Výsledky

V štúdiu FUTURE 1 sa potvrdil signifikantne vyšší efekt dávky 150 mg (50,0 %) secukinumabu a tiež vplyv na štrukturálne zmeny.

V štúdiu FUTURE 2 sa sledoval efekt rôznych dávkovacích režimov secukinumabu. Dávka 150 mg sa osvedčila u TNF naivných pacientov s PsA a dávka 300 mg u TNF liečených pacientov alebo so súčasnou stredne závažnou a závažnou psoriázou.

Záver

Štúdie FUTURE 1 a FUTURE 2 pri aktívnej PsA potvrdili, že secukinumab je efektívnejší v porovnaní s placebom a je bezpečný. Potrebné je však ďalšie dlhodobé sledovanie pacientov.

Kľúčové slová: psoritická artritída, biologická liečba, anti-IL-17A terapia

Abstract

Psoriatic arthritis (PsA) due to its heterogeneity has its own diagnostic criteria CASPAR (*Classification Criteria for Psoriatic Arthritis*), which allow early diagnosis and treatment according to EULAR (*European League Against Rheumatism*) and GRAPPA (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) recommendations. Their goal is to achieve remission or minimal disease activity (MDA). In 2015 these recommendations were supplemented with novel biologics, including also anti-IL-17A antagonist, secukinumab. Secukinumab proved its efficacy and safety in the FUTURE 1 and FUTURE 2 clinical trials.

Methods

The FUTURE 1, phase 3 study of the clinical trial focused on comparing the efficacy and tolerance of secukinumab administered intravenously in the dose of 10 mg/kg at the beginning of the study and subsequently subcutaneously in the doses of 75 or 150 mg in comparison with placebo. The primary aim of the study was the achievement of ACR20 (*American College of Rheumatology*) response in the 24th week; the secondary aims were the achievement of the ACR50 response and finding out the influence on structural damage.

The FUTURE 2 study was the randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 clinical study in which secukinumab was administered subcutaneously in the doses of 75, 150 or 300 mg.

Results

The FUTURE 1 study confirmed the significantly higher effect of secukinumab 150 mg (50 %) and also the influence on structural damage.

The FUTURE 2 study observed the efficacy of different dosage of secukinumab. The 150 mg dose provided good efficacy in TNF naive patients with PsA and the 300 mg dose in the patients with the previous TNF therapy and patients with moderate to severe psoriasis.

Conclusion

The FUTURE 1 and the FUTURE 2 studies confirmed that secukinumab is more effective than placebo in the active PsA with a good safety profile – however, a long-term observation of patients is necessary.

Key words: psoriatic arthritis, biologic therapy, anti-IL-17A treatment

Úvod

PsA je chronické zápalové reumatické ochorenie, ktoré sa vyznačuje veľkou variabilitou klinického priebehu. Preto skupiny expertov definovali tzv. domény (vedúce klinické prejavy PsA), ktorých liečebné ovplyvnenie má významný dopad na priebeh a prognózu choroby a tým aj na mortalitu [1].

PsA sa dlho považovala za prognosticky priaznivé ochorenie. Dnes vieme, že je rovnako závažná ako reumatoidná artritída. Súčasný výskyt psoriázy, ktorá je v 20 % prípadov stredne závažná a závažná, prognózu PsA zhoršuje. Nepriaznivý nález psoriázy má zásadný vplyv na kvalitu života pacientov s týmto ochorením.

Včasná a účinná liečba môže závažnú prognózu PsA zvrátiť. Od roku 2003 máme k dispozícii anti-TNF preparáty, ktoré znamenali revolúciu v terapii ochorenia. Primárne a sekundárne zlyhávanie anti-TNF liečby v niektorých prípadoch PsA však poukázalo na potrebu biologika s odlišným mechanizmom účinku. Takýmto biologikom je anti-IL12/23 ustekinumab, ktorý máme na Slovensku k dispozícii od roku 2015. Perspektívou sú ďalšie biologiká, ktorých efektívnosť pri PsA sa potvrdila aj v klinických štúdiách (inhibitor IL-17A, inhibitor JAK kináz a fosfodiesterázy) [2]. Všetky majú už svoje miesto v algoritme terapie EULAR [2] aj GRAPPA [3], ktorých doplnená verzia na základe medicíny dôkazov a skúseností expertov s liečbou PsA sa publikovali iba nedávno. Ich cieľom je dosiahnutie minimálnej aktivity choroby (MDA - Minimal Disease Activity) [4].

Pri PsA v štúdií FUTURE 1 fáza 3 klinického skúšania, intravenózne podanie secukinumabu, ktoré pokračovalo subkutánnym, zlepšilo signifikantne kľúčové klinické domény PsA v prejavoch v porovnaní s placebom. Secukinumab priaznivo ovplyvnil aj rádiologickú progresiu, fyzické funkcie a kvalitu života [5].

V štúdií FUTURE 2 fáza 3 klinického skúšania sa sledoval efekt secukinumabu v rôznych dávkach pri subkutánnej aplikácii v štyroch týždňových intervaloch v porovnaní s placebom [6].

Secukinumab, humánna monoklonálna protilátka, ktorá inhibuje efektorovú funkciu interleukínu 17A má v porovnaní s ustekinumabom či etanerceptom podľa výsledkov *head to head* štúdií lepší efekt na psoriázu [7]. Dnes sú známe údaje o jeho účinnosti aj z nepriameho porovnania s ďalšími non TNF inhibítormi (abatacept, apremilast) za pomoci štatistických metód [8].

Metódy

Podmienkou zaradenia do štúdií FUTURE bol vek pacienta vyšší ako 18 rokov, istá diagnóza PsA podľa CASPAR kritérií a aktívne ochorenie definované minimálne tromi bolestivými a opuchnutými kĺbmi, napriek predošlej terapii nesteroidnými antireumatikami (NSA), chorobu modifikujúcimi liekmi (DMARD), či TNF inhibítormi. Do štúdií mohli byť zaradení aj pacienti s predchádzajúcou liečbou maximálne tromi anti-TNF liekmi, a to v prípade neadekvátnej odpovede na anti-TNF liečbu alebo kvôli bezpečnosti či tolerability. Pacienti liečení TNF inhibítormi museli ukončiť ich užívanie od 4 – 10 týždňov (v závislosti od polčasu eliminácie lieku) pred randomizáciou. Stabilné dávky orálnych glukokortikoidov menej ako 10 mg denne po dobu 2 týždňov a metotrexátu v dávke nižšej ako 25 mg týždenne po dobu 4 týždňov boli povolené.

Podmienkou vylúčenia zo štúdií bola predošlá biologická terapia iná ako anti-TNF alebo liečba s viac ako tromi anti-TNF liekmi. Kontraindikáciou zaradenia do štúdie boli aj aktívne infekcie 2 týždne pred randomizáciou, recidivujúce infekcie, či chronické infekcie. Pacienta vylučovala zo štúdie aj prítomnosť iného zápalového reumatického ochorenia, či malignity za posledných 5 rokov (s výnimkou bazocelulárneho karcinómu alebo aktinickej keratózy, karcinómu krčka maternice „*in situ*“, alebo neinvazívneho malígneho polypu hrubého čreva) a gravidita.

Štúdia FUTURE 1 je dvojito zaslepená, multicentrická, randomizovaná, placebom kontrolovaná, ktorá sa uskutočnila v 104 centrách sveta. Vhodní pacienti s PsA sa randomizovali do troch ramien v pomere 1:1:1 s dávkami secukinumabu 75 mg a 150 mg a s placebom. Pacienti v ramene s účinnou látkou dostávali úvodnú dávku i.v. 10 mg/kg v 0., 2. a 4. týždni s prechodom na podkožnú aplikáciu dávok 75 mg a 150 mg každé 4 týždne. Placebom liečená skupina pacientov sa neskôr tiež randomizovala v pomere 1:1 na dávku 75 mg a 150 mg každé 4 týždne. Placebo sa pritom aplikovalo v identickej forme a v identických intervaloch ako účinná látka.

Randomizácia sa stratifikovala v závislosti od predošlej anti-TNF liečby. Asi 70 % pacientov malo v anamnéze anti-TNF terapiu. Časť pacientov mala súčasne liečbu metotrexátom v stabilnej dávke [5].

Dizajn štúdie FUTURE 2 bol odlišný. Po 4 – 10 týždňoch screeningu sa pacienti randomizovali v pomere 1:1:1:1 do troch ramien s rôznou dávkou secukinumabu (75 mg, 150 mg a 300 mg) a jedného ramena s placebom. Po 16-

tich týždňoch sa pacienti klasifikovali na responderov ak u nich počet bolestivých a opuchnutých kĺbov klesol o 20 % v porovnaní s východným stavom. Placebom liečení pacienti sa randomizovali v pomere 1:1 podľa podania secukinumabu v dávke 300 mg alebo 150 mg každé 4 týždne od 16. týždňa (non responderi), alebo od 24. týždňa (responderi) [6].

Randomizácia sa stratifikovala v závislosti od predošlej anti-TNF liečby (60 % boli pacienti TNF naivní).

Výsledky

V štúdií FUTURE 1 sa potvrdila superiorita secukinumabu v porovnaní s placebom v primárnom aj v sekundárnom ciele. Proporcía pacientov s redukcíou ACR20 na 24. týždeň bola signifikantne vyššia v skupinách s dávkou 75 mg a 150 mg secukinumabu v porovnaní s placebovou skupinou (50 % vs. 17,3 %) ($P < 0.001$ v oboch porovnaníach s placebom). Na 24. týždeň proporcía pacientov s ACR50 bola taktiež signifikantne vyššia v porovnaní s placebovou skupinou.

Signifikantné zlepšenie sa zaznamenalo v redukcii PASI 75 a PASI 90, v zmene DAS28-CRP oproti úvodnej hodnote, v HAQ-DI skóre, ako aj v proporcií pacientov s redukcíou daktylitíd a entezitíd. Pacienti liečení secukinumabom mali signifikantne menšiu rádiografickú progresiu, ktorá sa potvrdila meraním mTSS (modifikovaného totálneho Sharpovej skóre) v 24. týždni.

Pri analýze údajov v skupine pacientov s PsA v závislosti od predošlej anti-TNF liečby, v skupine anti-TNF naivných pacientov bol efekt secukinumabu pri dávke 150 mg 54,5 % a pri dávke 75 mg 55,6 %. V prípade anti-TNF liečených bol efekt pri dávke 150 mg secukinumabu 38,3 % a pri dávke 75 mg 16,9 %.

Pri analýze bezpečnosti secukinumabu v dávke 150 mg sa referovalo o nežiaducich účinkoch v 64,9 %, pri dávke 75 mg v 60,4 % a v placebom liečenej skupine v 48,4 % prípadov. Bežné boli nezávažné respiračné infekcie, vyskytli sa bolesti hlavy častejšie ako v placebovej skupine. Prerušenie terapie z bezpečnostných dôvodov bolo vo všeobecnosti vo všetkých troch skupinách menšie ako 5 %. Vyskytla sa orálna, ezofageálna kandidóza a kandidóza kože. Jeden prípad si vyžadoval celkovú liečbu, pričom v študijnej medikácii pacient pokračoval. Tuberkulóza ani oportúnne infekcie sa nevyskytli. U jedného pacienta sa referoval výskyt tumoru, 3 z 10 pacientov liečených secukinumabom mali protilátky už v úvode štúdie.

V štúdií FUTURE 2 primárnym cieľom bola redukcia ACR20. Všetky dávky secukinumabu boli signifikantne účinnejšie v redukcii ACR20 v 24. týždni v porovnaní s placebom (secukinumab 300 mg 54 %, 150 mg 51 %, 75 mg 29 %, placebo 15 %).

V sekundárnom ciele sa líšil efekt na PASI 75 a PASI 90 podľa dávky secukinumabu, ako aj v DAS28-CRP účinku a v efekte na kvalitu života, hodnotenou pomocou SF36-PCS. V 24. týždni bol secukinumab signifikantne účinnejší v porovnaní s placebom pri dávke 150 mg a 300 mg. Dávka 300 mg bola účinnejšia na zlepšenie HAQ-DI a ACR50. U TNF naivných pacientov bol efekt lepší v porovnaní s TNF liečenými. ACR70 účinok bol výraznejší pri dávke 300 mg. V 52. týždni bol v prípade TNF naivných pacientov efekt opäť lepší ako u TNF liečených a až 84 %

pacientov zotrvalo na liečbe secukinumabom. Pri analýze bezpečnostných údajov sa zistili v 11 prípadoch infekcie kandidou, nezávažné respiračné infekcie a nevyskytli sa žiadne tuberkulózne infekcie. V laboratórnom obraze u pacientov liečených secukinumabom bola pozorovaná neutropénia častejšie ako pri placebe, ale vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. V priebehu štúdie sa detegovali aj protilátky, pričom sa nereferovala strata účinku alebo nežiaduce účinky v súvislosti s neutralizujúcimi protilátkami.

Diskusia

Psoriatická artritída (PsA) patrí svojim výskytom medzi frekventné chronické zápalové reumatické ochorenie, ktoré si vyžaduje vo väčšine prípadov systémovú terapiu. Orientácia pri výbere vhodnej liečby bývala v minulosti často problematická pre množstvo používaných medikamentov, ako aj pre koincidujúce postihnutie psoriázou. Situáciu navyše komplikovala skutočnosť, že chorobu modifikujúce liečebné prostriedky nepôsobia na všetky prejavy ochorenia a sprevádza ich pomerne frekventný výskyt nežiaducich účinkov.

Problematickí, z hľadiska efektívnosti štandardných DMARD, sú najmä pacienti s PsA so súčasťou spondylitídou, daktylitídou, či entezitídou. U nich táto liečba nie je účinná. V mnohých prípadoch sa nemôžu štandardné DMARD použiť pre komorbidity pacientov s PsA (najmä pre hepatopatiu, nefropatiu, hematologické komplikácie, či pre nezvládnuteľnú hypertenziu).

V období posledného desaťročia pribudli nové poznatky o etiopatogenéze PsA, jej diagnostika sa posunula k včasným formám a liečba sa zamerala na včasné štádiá podľa odporúčanej stratégie. Lepšie poznanie patogenetických procesov pri PsA a poznanie kľúčovej pozície niektorých prozápalových cytokínov viedli k zavedeniu cielej terapie ochorenia. Predstavujú ju anti-TNF-alfa preparáty, ktoré máme na Slovensku k dispozícii už od roku 2003. Znamenajú revolúciu v terapii PsA, pretože majú efekt na všetky prejavy choroby. Sú namierené proti hlavnému zápalovému cytokínu, ktorým je TNF-alfa, sú spravidla dobre tolerované a sprevádza ich nižší výskyt nežiaducich účinkov. Od r. 2003 sa postupne registrovalo 5 rôznych anti-TNF preparátov na liečbu PsA s rôznym algoritmom aplikácie. Údaje zo svetových registrov ukázali, že anti-TNF terapiou sa dosahuje efektívnosť približne u 60 % pacientov s PsA [9]. Terapia môže u nich zlyhať už v úvode, alebo po určitom čase podávania. Zlyhanie jedného TNF preparátu sa riešilo zmenou za iný, pričom prežívanie pacienta na liečbe (tzv. adherencia) klesala s počtom ordinovaných anti-TNF preparátov. Znamená to, že pri výmene anti-TNF lieku býva ordinácia ďalšieho spravidla menej efektívna a s kratším trvaním účinku.

Pacienti, u ktorých zlyhala anti-TNF liečba primárne či sekundárne, predstavujú liečebné vákuum. Podľa údajov z medzinárodných registrov biologickej liečby pri PsA zlyháva terapia v priemere po 3 rokoch podávania. Biologiká s novým mechanizmom účinku sú teda nevyhnutnosťou a novou alternatívou pre takýchto pacientov. Dnes máme k dispozícii plne humánnu monoklonálnu protilátku, ktorá sa viaže na p40 podjednotku IL-12 a IL-23 (ustekinumab).

Onedlho bude plne dostupná pre liečbu PsA anti-IL-17A terapia (secukinumab) a ďalšie (inhibícia JAK tofacitinibom a inhibícia fosfodiesterázy 4 apremilastom), ktorých účinnosť sa taktiež potvrdila v klinických štúdiách.

Ustekinumab podobne ako aj secukinumab pôsobia na vyššom stupni etiopatogenetickej kaskády psoriázy a PsA a preto sa považujú za liečbu cielenejšiu v porovnaní s anti-TNF terapiou. V štúdiách so secukinumabom FUTURE 1 a FUTURE 2 sa potvrdila jeho účinnosť v porovnaní s placebom na všetky prejavy ochorenia, pričom má efekt aj na inhibíciu rádiografickej progresie. V dávke 300 mg je efektívnejší pri stredne závažnej a závažnej forme psoriázy a v prípadoch PsA anti-TNF liečených. V nižšej dávke 150 mg pôsobí efektívne na prejavy PsA u pacientov anti-TNF naivných.

Aká je pozícia nových biologík v algoritme liečby PsA odporúčanej EULAR a GRAPPA? V posledných rokoch sa implementuje nové názvoslovie pre DMARD. Rozlišujeme csDMARD (konvenčné), bDMARD (biologicky originálne t.j. anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL-17), bsDMARD (biosimilárne) a tsDMARD (cielený syntetický ihibitor PDE4 - apremilast a inhibitor JAK - tofacitinib).

Pri jednotlivých doménach PsA, medzi ktoré patria periférne artritídy, axiálne postihnutie, entezitídy, daktylitídy, psoriáza kože a psoriatické zmeny nechtov sa odporúčajú v rôznej postupnosti.

Pri periférnych artritídach sa ustekinumab a secukinumab v prvej línii ordinuje v prípade inadekvátneho efektu aspoň jedného csDMARD (t.j. konvenčného), ak je liečba anti-TNF preparátom (bDMARD) nevhodná. V pozícii druholíniovej biologickej liečby pri zlyhaní anti-TNF terapie sa indikujú bDMARD (anti-IL12/23 a anti-IL-17) a tsDMARD (ihibitor PDE4 a inhibitor JAK kinázy).

U pacientov s daktylitídami a entezitídami, ktorí neodpovedajú na terapiu nesteroidovými antireumatikami (NSA) alebo lokálnymi glukokortikoidmi sa odporúča terapia bDMARD (anti-TNF). V prípade nevhodnosti použitia anti-TNF sa odporúča anti-IL12/23 resp. anti-IL-17 či tsDMARD (inhibitor PDE4 a inhibitor JAK kinázy).

Pri axiálnom postihnutí sa pri insuficijentnej liečbe NSA taktiež odporúčajú bDMARD (anti-TNF). U pacientov so zlyhaním jedného bDMARD (anti-TNF) sa odporúča zmena liečby na iný bDMARD (anti-IL12/23 a anti-IL-17), alebo tsDMARD (inhibitor PDE4 a inhibitor JAK kinázy).

Psoriáza kože a nechtov po zlyhaní topickej a systémovej csDMARD sa lieči bDMARD, alebo tsDMARD. Opätovne u pacientov so zlyhaním jedného bDMARD (anti-TNF) sa odporúča zmena liečby na iný bDMARD (anti-IL12/23 a anti-IL-17), alebo tsDMARD (inhibitor PDE4 a inhibitor JAK kinázy).

Pri všetkých doménach sa pri ordinácii biologika môže použiť bDMARD (originálny), alebo bsDMARD (biosimilárny). V prípade potreby zmeny liečby sa odporúča iný bDMARD, alebo tsDMARD (*intraclass a interclass switch*).

V súčasnosti sa pracuje na princípoch sekvenčnej biologickej liečby PsA aj za pomoci biomarkerov, pričom výzvou bude v budúcnosti „liečba šitá na mieru“ [8, 10], ktorá zohľadní poznatky medicíny dôkazov zo štúdií, skúsenosti expertov, ale aj efekt predošlej terapie a komorbiditu pacienta s PsA. Problematika sekvencie bDMARD (anti-TNF) pri PsA sa upresňuje, pričom sekvencia anti-IL 12/23 a anti-IL-17 zostáva otvorená.

Odporúčania pre sekvenčnú biologickú terapiu PsA podľa takýchto kritérií uľahčia výber vhodného biologika v konkrétnom prípade ochorenia so zohľadnením fenotypu PsA.

Métou zostáva dosiahnutie MDA alebo remisie [4].

Literatúra

- Coates LC, Helliwell PS. Treating to target in psoriatic arthritis: how to implement in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015; 75(4): 640-643.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan 8. (v tlači)
- Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int.* 2016 Feb 18. (v tlači)
- 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.* 2016; 75(3): 499-510.
- McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015; 386(9999): 1137-1146.
- Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med.* 2015; 373(14): 1329-1339.
- Orr C, Veale DJ. Is there a need for new agents with novel mechanisms of action in psoriatic arthritis? *Ann Rheum Dis.* 2014; 73(6): 951-953.
- Thaci D, Blauvelt A, Reich K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73(3): 400-409.
- Tillet W, Costa L, Jadon D, et al. The CIASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria – a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol.* 2012; 39(1): 154-156.
- Unpragasert P, Thongprayoon C, Davis JM. Indirect comparison of the efficacy of subsequent biological agents in patients with psoriatic arthritis with an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2016 Feb 6. (v tlači)

- > schválený EMA do prvej línie systémovej liečby mierne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy*1
- > v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy**1
- > na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy**1

Skrátená informácia o lieku Cosentyx 150 mg

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Názov lieku: Cosentyx 150 mg injekčný roztok v naplnenom pere **Prezentácia:** Sekukinumab (rekombinantná, plne ľudská monoklonálna protilátka, selektívna proti interleukínu 17A). Každé naplnené pero obsahuje 150 mg sekukinumabu v 1 ml. **Indikácie:** ● Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. ● Cosentyx, v monoterapii alebo v kombinácii s metotrexátom (MTX), je indikovaný na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, keď odpoveď na predchádzajúcu liečbu antireumatickým liekom modifikujúcim chorobu [disease-modifying anti-rheumatic drug, DMARD] nebola dostatočná. ● Cosentyx je indikovaný na liečbu aktívnej ankylozujúcej spondylitídy u dospelých, u ktorých odpoveď na konvenčnú liečbu nebola dostatočná. **Dávkovanie:** **Ložisková psoriáza:** Odporúčaná dávka je 300 mg sekukinumabu podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-TNF α (inadequate responders, IR) je odporúčaná dávka 300 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. U ostatných pacientov je odporúčaná dávka 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Ankylozujúca spondylitída:** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2. a 3. týždni, po ktorých nasledujú, počnúc 4. týždňom, mesačné udržiavacie dávky. **Spôsob podávania:** Každá dávka 300 mg sa podáva ako dve subkutánne injekcie po 150 mg. Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov (vo veku 65 rokov a viac). **Kontraindikácie:** Závažné reakcie z precitlivosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Upozornenia/Varovania:** **Infekcie:** Opatrnosť je potrebná pri zvažovaní použitia Cosentyxu u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze. Pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a Cosentyx sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Cosentyx sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby Cosentyxom zväziť antituberkulóznou liečbou. **Crohnova choroba:** Pacienti, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú Crohnovu chorobu, majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivosti:** Ak sa vyskytnú anafylaktické alebo iné závažné alergické reakcie, podávanie Cosentyxu sa má okamžite ukončiť a má sa začať primeraná liečba. **Osoby citlivé na latex:** Snímateľný kryt naplneného pera Cosentyxu obsahuje derivát prírodného latexu. **Vakcinácie:** Živé vakcíny sa nemajú podávať súčasne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podať súčasne s Cosentyxom. V klinických skúšaniach sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní Cosentyxu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o používaní sekukinumabu u gravidných žien. Ženy v plodnom veku majú počas liečby a najmenej 20 týždňov po skončení liečby používať účinnú metódu antikoncepcie. Nie je známe, či sa sekukinumab vylučuje do ľudského mlieka. Vzhľadom na možnosť nežiaducich reakcií na sekukinumab u dojčených detí treba rozhodnúť, či ukončiť liečbu, alebo ukončiť dojčenie počas liečby a do 20 týždňov po skončení liečby. **Nežiaduce účinky:** Profily bezpečnosti pozorované u pacientov so psoriázou, psoriatickou artritídou, alebo ankylozujúcou spondylitídou liečených Cosentyxom sa zhodujú. Frekvencia nežiaducich reakcií je podobná. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na liek boli infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída a rinítida). Zvýšil sa výskyt kandidózy sliznic alebo kože, ale tieto prípady boli ľahké až stredne ťažké, nie závažné, reagovali na štandardnú liečbu a nevyžadovali prerušenie liečby. Menej často (u 0,5 % pacientov liečených sekukinumabom) sa pozorovala neutropénia, vo väčšine prípadov bola mierna, prechodná a reverzibilná. V klinických skúšaniach sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na Cosentyx. Protilátky proti sekukinumabu sa vytvorili u menej ako 1 % pacientov liečených Cosentyxom počas liečby trvajúcej do 52 týždňov. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Balenie:** 2 naplnené perá **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005 **Dátum poslednej revízie:** November 2015 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111, Fax: +421 2 5070 6100, www.novartis.sk

* Na Slovensku je liečba Cosentyxom 300 mg podľa indikačných obmedzení hrađená iba u pacientov, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami skupiny anti TNF alfa alebo anti IL-12/23; <http://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

**Kompletné znenie indikácii je uvedené v skrátenej informácii o lieku

Literatúra: 1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Cosentyx, www.ema.europa.eu

ENBREL aj vďaka
Vám už 15 rokov
zlepšuje kvalitu
života pacientov



Anti-TNF
liek
číslo 1

vo významných
európskych
krajinách⁷

Viac ako
350
štúdií⁸

Prvý
anti-TNF liek
schválený
EMA

znamenal revolúciu
v liečbe RA¹⁻⁶

Enbrel®

Meníme
kvalitu života
pacientom^{1,2}

Viac ako
5700
publikácií⁹

Viac ako
4 milióny
pacientskych
rokov

klinickej
skúsenosti¹⁰

Viac ako
1 milión
liečených
pacientov¹⁰

of partnership and experience
15
years

Skrátená informácia o lieku Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok na injekčný roztok, Enbrel 50 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke, Enbrel 50 mg injekčný roztok v naplnenom pere, Enbrel 10 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok pre pediatrické použitie. Terapeutické indikácie: Reumatoidná artritída, juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondyloartritída bez rádiografického dôkazu, psoriáza s plakmi, pediatrická psoriáza s plakmi. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Enbrel sa podáva subkutánne. Odporúčaná dávka je 25 mg dvakrát týždenne alebo 50 mg jedenkrát týždenne, v liečbe psoriázy možno podávať 50 mg dvakrát týždenne až do 12 týždňov a následne 50 mg jedenkrát týždenne. Liečba Enbrelom má pokračovať až do dosiahnutia remisie, čo môže trvať až 24 týždňov. Pre niektorých pacientov môže byť vhodná kontinuálna liečba trvajúca dlhšie ako 24 týždňov. Liečba sa má ukončiť u tých pacientov, ktorí nevykazujú žiadnu odpoveď ani po 12 týždňoch. Deti a dospievajúci: juvenilná idiopatická artritída (vek ≥ 2 roky): 0,4 mg/kg (max. 25 mg v jednej dávke) podávaná dvakrát týždenne, alebo 0,8 mg/kg (max. do 50 mg v jednej dávke) podávaná jedenkrát týždenne. 10 mg inj. liekovka môže byť vhodnejšia u detí s telesnou hmotnosťou do 25 kg. Prerušenie liečby sa má zvažovať, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Pediatrická psoriáza s plakmi (vek ≥ 6 rokov): 0,8 mg/kg (max. 50 mg v jednej dávke) jedenkrát týždenne do 24 týždňov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo ktorúkoľvek z pomocných látok. Sepsa, riziko sepsy. Aktívna infekcia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pred začatím liečby sa má vyhodnotiť prítomnosť aktívnej, neaktívnej TBC a HBV infekcie. Po uvedení lieku na trh sa hlásili rôzne typy malignít. V kontrolovaných častiach klinických štúdií sa pozorovalo viac prípadov lymfómu v porovnaní s kontrolnou skupinou. U pacientov na liečbe TNF-antagonistami nie je možné vylúčiť riziko rozvoja lymfómu, leukémie alebo iných malignít. Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov s anamnézou malignity, alebo ak sa malignita rozvinula. V sledovaniach po uvedení lieku na trh u detí a dospievajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu nemelanomovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu z Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli deti a dospievajúci imunizovaní v súlade s aktuálnymi smernicami ešte pred začatím liečby. Hlásili sa zriedkavé prípady pancytopenie a veľmi zriedkavé prípady aplastickej anémie. U pacientov s anamnézou krvných dyskrázií je potrebná opatrnosť. U pacientov liečených Enbrelom boli zriedkavo hlásené demyelinizačné ochorenia a periférne demyelinizačné ochorenia. U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca sa musí postupovať opatrne. Enbrel sa neodporúča na liečbu Wegenerovej granulomatózy. U pacientov užívajúcich lieky na diabetes boli hlásené prípady hypoglykémie vyžadujúce redukcii antidiabetických liekov. **Interakcie:** Neodporúča sa kombinovať Enbrel s anakinrou, abataceptom, opatrnosť sa vyžaduje v kombinácii so sulfasalazínom. **Gravidita a laktácia:** Ženy v reprodukčnom veku: Ženám v reprodukčnom veku sa má odporučiť používať vhodnú antikoncepciu, aby sa zabránilo otehotneniu počas liečby Enbrelom a počas 3 týždňov po ukončení liečby. Používanie Enbrelu u gravidných žien sa neodporúča. Laktácia sa musí počas liečby prerušiť alebo sa pozastaviť liečba. **Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje:** Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** Veľmi časté: infekcie vrátane infekcií horných dýchacích ciest, bronchitída, cystitída, kožné infekcie, reakcie v mieste vpichu, vrátane krvácania, hematómu, erytému, svrbenia, bolesti, opuchu. Špeciálne upozornenia na uchovávanie: Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke. Enbrel sa môže uchovávať pri teplote maximálne do 25 °C jedenkrát počas obdobia do 4 týždňov; po tomto období sa nemá opätovne uchovávať v chladničke. Enbrel sa má zlikvidovať, ak sa nepoužije do štyroch týždňov po vybratí z chladničky. Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní sa po rekonštitúcii preukázala po dobu 6 hodín pri teplote do 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má rozpustený liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za podmienky a čas uchovávania predchádzajúce použitiu zodpovedá používateľ a normálne by nemali presiahnuť 6 hodín pri teplote do 25 °C, pokiaľ sa zriedenie vykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Informácia je určená pre odbornú verejnosť. Pred podaním lieku sa zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC). Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku:** September 2015. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o.z., tel: +421-2-3355 5500. Upravené podľa SPC schváleného EMA 25. 09. 2014. Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

* EU5: Francúzsko, Nemecko, Taliansko, Španielsko a Veľká Británia. [†]Všetky indikácie.

References: 1. Scott LJ. Drugs. 2014;74:1379-1410. 2. Enbrel Summary of Product Characteristics. November 2014. 3. Humira Summary of Product Characteristics. October 2014. 4. Remicade Summary of Product Characteristics. September 2014. 5. Cimzia Summary of Product Characteristics. July 2014. 6. Simponi Summary of Product Characteristics. August 2014. 7. Research Partnership. Therapy Watch Market Analytics. EU5 total biologics market share (weighted) and EU5 new starts market share (weighted). MAT October 2014. 8. <http://clinicaltrials.gov>. Accessed 7. Sept. 2015. 9. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed. Accessed 7. Sept. 2015. 10. Data on File. PSUR 21. March 2014. 11. Emery P, et al. Lancet. 2008;372:375-382.



PFIZER Luxembourg SARL, o. z.
Pribinova 25, 811 09 Bratislava,
tel.: 02/3355 5500, fax: 02/3355 5499, www.pfizer.sk



Význam kombinovanej biologickej a klasickej systémovej liečby psoriázy

The Importance of Combined Biologic and Systemic Treatment of Psoriasis

Sýkorová, D., Vorčáková, K.

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Úvod

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

Metodika

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

Výsledky

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

Diskusia

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

Záver

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

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

Abstract

Introduction

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

Methods

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

Results

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

Discussion

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

Conclusion

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

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

Úvod

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

Potenciálne indikácie kombinovanej systémovej terapie s molekulami biologik sú:

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

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

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

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

2. Etanercept kombinovaný spolu s klasickou systémovou liečbou

Kombinácia etanercept - MTX

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

Kombinácia etanercept - acitretín

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

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

Kombinácia biologík s cyklosporínom

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

3. Kombinácia infliximabu s klasickou systémovou liečbou

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

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

4. Kombinácia ustekinumabu s klasickou systémovou liečbou

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

Materiál a metodika

Ciele:

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

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

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

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

Výsledky

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Adalimumab – liečba psoriázy

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

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

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

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

Etanercept – liečba psoriázy

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

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

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

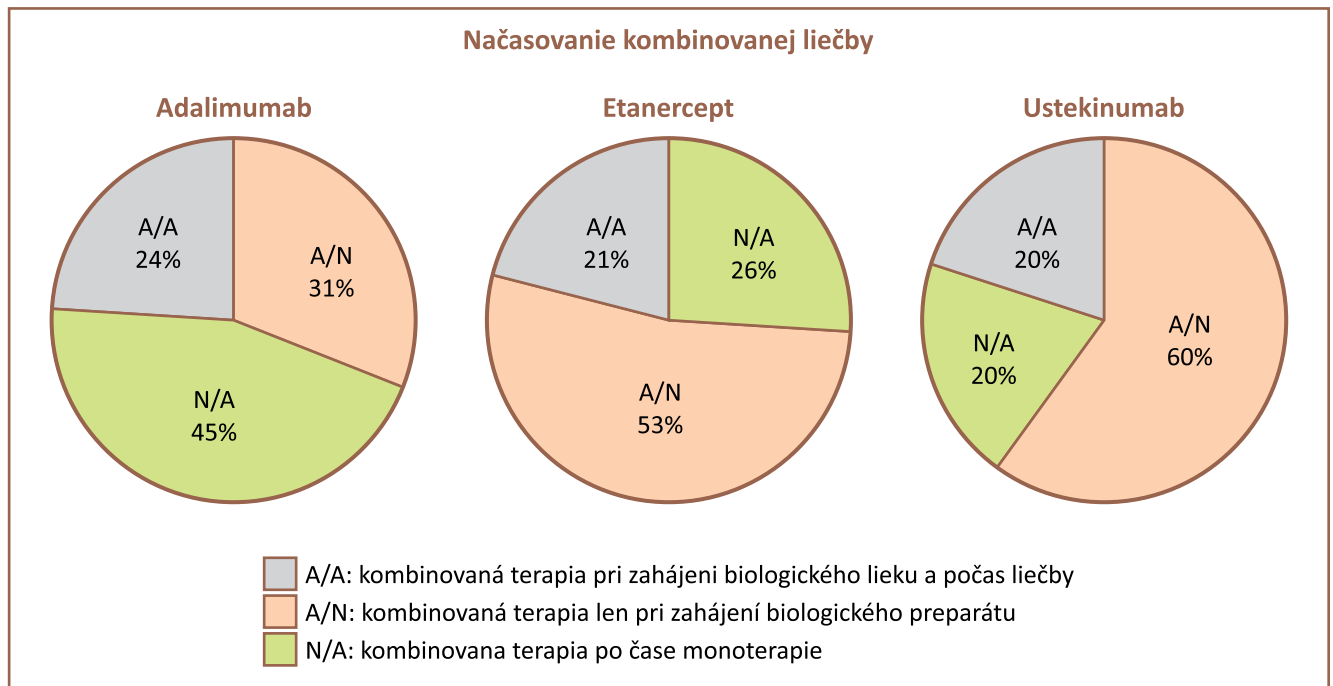
liečbu po období biologickej monoterapie a 4 pacienti užívali spolu s etanerceptom systémový liek pri zahájení biologika a aj neskôr po období monoterapie (Obr. 1).

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

Ustekinumab – liečba psoriázy

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

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



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

Diskusia

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

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

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

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

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

Stelara® pre beh na dlhú trať v indikáciách PsO a PsA¹



SPC STELARA



Skrátená informácia o lieku STELARA:

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

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

*aktuálne zmeny v SmPC

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

Literatúra

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

Nové, medicínsky významné, invázne druhy hmyzu (Insecta) v novom miléniu na Slovensku

New, Medicinally Important Invasive Species of Insects during New Millenium in Slovakia

Straka, V.

Slovenská entomologická spoločnosť pri SAV v Bratislave

korešpondencia: straka48@gmail.com

Súhrn

V predloženom príspevku podávame prehľad najvýznamnejších inváznych druhov hmyzu, ktorý prenikol na územie Slovenska v tomto miléniu. K situácii dochádza vďaka zvýšenému globálnemu pohybu obyvateľstva, zvýšenej doprave a taktiež vplyvom klimatických zmien na Zemi. Sú medzi nimi aj medicínsky významné druhy z radu Heteroptera, Coleoptera a Diptera (Tabuľka č. 1). Prevažne ide o významných škodcov lesa, parkov a záhrad, vrátane skleníkov, ale štyri druhy sú aktuálne aj pre sledovanie vplyvu na zdravie človeka. Zväčša zatiaľ nemáme prehľad o najúčinnnejšom boji proti nim a ochrane našich hospodárskych záujmov a zdravia. Z tohto dôvodu je potrebné aktualizovať verejnosť o ich existencii, sledovať ich pôsobenie a hľadať prostriedky na prípadnú ochranu.

Kľúčové slová: nové invázne druhy hmyzu, Slovensko, štatistika

Abstract

In the present paper we provide an overview of the most significant invasive species of insects which penetrated to the territory of the Slovak Republic at the beginning of the new millenium. Not original species penetrate into our territory due to the increased traffic, the global population movements as well as the impact of climate changes on the Earth. Among them are also medically important species of the order Heteroptera, Coleoptera, Diptera and Lepidoptera (Tab. No. 1). Mostly this is important vermin of forests, parks and gardens, including greenhouses, but four species are current also for monitoring the impact on human health. Usually we do not have an overview of the most effective combat and protection of our economic interests and health. It is therefore necessary to inform the public about their existence, statistically monitoring their activity and look for possible means of protection against them.

Key words: new invasive important species of insects, Slovakia, statistics

Úvod

Invázne druhy živočíchov majú narastajúcu a významnú hrozbu pre pôvodnú biodiverzitu v Európe. Preniknutím do nových, neznámych biotopov môžu poškodiť pôvodnú faunu a taktiež celé životné prostredie. Majú aj sociálny a ekonomický vplyv, napr. na zdravie ľudí a domácich zvierat i produkciu potravín. Ich rozširovanie sa urýchľuje intenzívnym obchodovaním, cestovným ruchom a prepravou tovaru na nové trhy. Niet pochyb, že globálna klimatická zmena môže vytvoriť, a už sa tak deje, priaznivé podmienky pre kalamitné premnoženie škodcov, ktorí boli dovtedy utlmení [4]. Pre rozsiahle vznikajúce škody celá Európska únia vypracovala návrh stratégie na boj s inváznymi druhmi v snahe zasiahnuť skôr, ako sa udomáčia v novom prostredí. Veľmi dôležité v tomto boji je informovanie verejnosti o konkrétnych inváznych druhoch.

Ťažko určiť hranicu začiatku prenikania inváznych druhov na naše územie. Prvé prípady má na svedomí sám človek a nesúvisia ani z terajšími globálnymi klimatickými zmenami.

Na začiatku bol zrejme obchod, doprava a pohyb ľudí. Tak k nám postupne prenikla pásavka zemiaková (*Leptinotarsa decemlineata* (Say)), spriadač americký (*Hyphantria cunea* (Drury)) v povojnových rokoch. Ďalšie druhy prenikali napr. výstavbou teplovodov, v ktorých tropické druhy nachádzali vhodné klimatické podmienky počas celého roka. Cez ne k nám prenikol napr. aj mäsožravý mravec faraónsky (*Monomorrium pharaonis* L.). Jeho pôvodná vlasť je zrejme v Indii, ale príčinou je z neho kozmopolitný druh, ktorý sa napríklad v Martine v detských inkubátoroch objavil v roku 1956. Podobne s využitím bytovej výstavby a teplovodov postupoval aj svrček domový (*Gryllulus domesticus* (L.)). Do zväčšujúcich sa komunikačných vzťahov medzi ľuďmi v rôznych oblastiach Zeme invázny druhom začínajú napomáhať aj citeľné klimatické zmeny, ktoré teplomilným druhom zabezpečujú priaznivé životné podmienky aj v severnejších oblastiach od ich pôvodného rozšírenia. Tých druhov je čoraz viac a v našom príspevku sa zameriame len na druhy, ktoré kolonizovali Slovensko v tomto novom miléniu.

Prehľad nových medicínsky významných invázných druhov

Heteroptera

Bzdocha americká *Leptoglossus occidentalis* (Heidemann, 1910) (Heteroptera, Coreidae) (Obr. 1).

Pôvod je na severe strednej a západnej časti Severnej ameriky, odkiaľ bola prvýkrát zistená v roku 1999 na severe Talianska a postupovala po Európe, až v roku 2007 bola zistená i na Slovensku. Veľmi adaptabilný druh, ktorý poškodzuje všetky druhy ihličnanov. Imágo pri hrubej manipulácii v rukách vydáva nepríjemný zápach, ktorý môže vyvolať u ľudí alergickú reakciu. Samička kladie vajíčka v máji v počte 60 – 80 ks. Z nich sa liahnu nymfy a počas 5 instarov (štádií) sa živia vyciavaním práve sa rozvíjajúcich kvetenstiev, dozrievajúcich šišíek a pučiach výhonkov [1]. Jej posledná lokalizácia bola zistená v Turci, kde prenikla od Žiliny [4].



Obr. 1 • Bzdocha americká *Leptoglossus occidentalis*, (foto: L. Tábi)

Bzdocha *Corythucha ciliata* (Linnaeus, 1758) (Heteroptera, Tingidae) (Obr. 2).

Táto bzdocha je pôvodom zo Severnej Ameriky. Prvý výskyt v Európe bol zistený v Taliansku v roku 1964. Na Slovensko prenikla v roku 2007 a na celom území napáda platanové porasty. Samička kladie vajíčka na spodnú stranu listov v blízkosti bifurkácie hlavnej žilky. Larvy žijú v prvom štádiu spoločensky, neskôr sa rozšíria do koruny stromu a mínújú tkanivá listov. Druh sa prednostne zameriava na platan západný, ale môže žiť aj na listoch moruše a jaseňov (*Fraxinus* spp.). Podľa tohto zamerania ide predovšetkým o parkového škodcu. Tu spôsobuje na mladých listoch ich typickú depigmentáciu s nízkou fotosyntetickou aktivitou a neskoršie opadávanie. Pri premnožení v južnejších oblastiach je nepríjemný svojím výskytom aj pre človeka, u ktorého môže vyvolať rôzne alergické reakcie. Zatiaľ je možný proti nim len chemický boj insekticídmi na začiatku vyrastania listov, v našich podmienkach v máji. Druh treba pozorne sledovať ďalej, zatiaľ nepoznáme celkový možný dopad na zdravie človeka.



Obr. 2 • Bzdocha *Corythucha ciliata*, (foto: J. Kuriplach)

Coleoptera

Lienka východná *Harmonia axyridis* (Pallas, 1773) (Coleoptera, Coccinellidae) (Obr. 3, 4).

Lienka východná *Harmonia axyridis* je v súčasnosti snáď najnepríjemnejší vrotelec do našich biocenóz, ktorého si ľudia zámernie priniesli pôvodne v snahe využiť ju ako biologickú zbraň proti voškám (Apidioidea). Takto sa lienka východná najprv dostala z Ázie do USA a neskôr aj do Európy. Na Slovensku máme prvé údaje z roku 2008 [3] a od roku 2009 v internetovej fotodokumentácii pri Ilave. Z Turca ju máme dokladovanú v roku 2015 a okamžite sa stala našou najbežnejšou lienkou. Tu sme mohli konkrétne zdokumentovať jej obrovskú množivosť. Jej základná forma má charakteristických 10 bodiek na každej krovke, v rozostavení 2-3-3-1. Je to však farebne variabilný druh a sú aj čierne formy s dvoma červenými bodkami na krídle.

Čím sa stalo, že je najúspešnejším inváznym druhom? Larva aj imágo obsahuje silné antibiotické a antimikrobiálne peptidy vo svojej hemolymfe. V hemolymfe obsahuje tzv. hmyzomorky, čo je druh huby, pôsobiacej ako vnútrobunecný parazit poškodzujúci svojho hostiteľa. Lienka východná je však voči tejto hube odolná. Pri prenose na naše ostatné lienky však pôsobí ako silná biologická zbraň. Lienka východná je vybavená extrémnou odolnosťou voči najrôznejším nemociam. Vytvára si akúsi trojstupňovú ochranu, jednak vďaka množstvu protilátok s antimikrobiálnym účinkom, jednak vďaka látke nazývanej harmonín, ktorá má veľmi silný antibiotický účinok, a konečne svojou veľkou množivosťou. Kľúčovým prostriedkom pre úspech je zrejme zmieny druh parazitickej huby, ktorá práve v harmoníne preživa. Larvy tejto lienky sú neobyčajne početné. Kým naša lienka sedembodková (*Coccinella septempunctata* L.) znáša približne 150 vajícok, lienka východná ich znáša až 2000 [3]. Pokiaľ by sa obe živili len voškami, nič by sa nedialo. Larvy lienok sa ale požírajú aj navzájom. Pokiaľ lienka východná

zožerie lienku sedembodkovú, nič sa nedeje. Keď ale lienka sedembodková zožerie lienku východnú, zahynie účinkom huby, ktorú majú vo svojom tele. Lienka východná využíva hubu ako druh ochrany svojich vajíčok a lariev. Je otázne, či takto vo vzájomnom konkurenčnom boji naše lienky prežijú.

Lienka východná na konci minulého storočia začala byť využívaná v rámci biologického boja v skleníkoch ako tzv. „biologický postrek“ voči voškám [2]. Môže za to jej neuveriteľná žravosť, keď za deň dokáže zožrať stovky vošiek a aj iných druhov hmyzu, vrátane ich vajíčok. Lenže táto biologická zbraň sa zo skleníkov dostala do voľnej prírody. Väčšina zavlečených druhov v otvorenej prírode neprežije. To neplatí však pre lienku východnú, ktorá na toto prostredie bola nečakane pripravená. Na jeseň môžeme sledovať veľké zhluky lienok na budovách, ktoré sa v nich snažia prečkať zimu. U niektorých ľudí tento druh však môže vyvolať silnú alergickú reakciu spôsobenú páchnucim harmonínom, vrátane prípadov pohryzenia kože. Keď má



Obr. 3 • Lienka východná *Harmonia axiridis*, (foto: G. Gabriš)



Obr. 4 • Lienka východná *Harmonia axiridis*, larva, (foto: M. Everlingová)

lienka východná nedostatok potravy, dokáže konzumovať mäkké ovocie a môže sa živiť aj na strapcoch vinnej révy, čo pridáva vrásky na čele vinárom. Pri kontrole porastov sme registrovali aj tri larvy na jednom liste. Pokiaľ sa tieto lienky dostanú spolu s hroznom do lisov, znehodnotia budúce víno nepríjemnou chuťou. Otázka boja proti lienke východnej je zatiaľ nejasná.

Diptera

Kútočka *Clogmia albipunctata* (Williston, 1893) (Diptera, Psychodidae) (Obr. 5).

Čeľaď kútovkovitých (Psychodidae), ako naznačuje jej názov, je častý obyvateľ kútov našich príbytkov. Vývoj lariev je viazaný na polotekuté substráty s dostatkom organických látok. Väzba na antropogenné prostredie je viazaná najmä na odpadové vody v kúpeľniach, kuchyniach a toaletách. U tejto čeľade boli zaregistrované intestinálne myiázy (črevné, rektálne), kedy sa larvy príležitostne dostali do čriev cez rektum [5]. Možnosť patogénnych vplyvov je otázkou osobnej hygieny a v minulosti bol veľmi zriedkavý. V posledných rokoch v rámci klimatických zmien registrujeme prenikanie nových subtropických až tropických druhov hmyzu na naše územie. Z tejto čeľade bola zaregistrovaná invázia kútnice *Clogmia albipunctata*, u ktorej je aktuálna aj problematika myiáz, ktorú netreba ignorovať. Prenikla k nám v poslednom desaťročí a kolonizovala celú strednú Európu [6]. Tento nový druh je silno viazaný na antropické prostredie, v ktorom prežije klimaticky nevhodné zimné obdobie. Doposiaľ nevieme do akej miery ohrozuje naše pôvodné prírodné prostredie, ale vzhľadom k bionómii predstavuje isté zdravotné riziko pre človeka, predovšetkým ako vektor bakteriálnych ochorení.



Obr. 5 • Kútočka *Clogmia albipunctata*, (foto: L. Tábi)

Tabuľka č. 1 • Prehľad nových medicínsky významných invázných druhov hmyzu na Slovensku

Druh	Rôzne alergické reakcie	Poškodenie kože	Myiázy
<i>Leptoglossus occidentalis</i> (Heidemann, 1910)	X		
<i>Corythucha ciliata</i> (Linnaeus, 1758)	X		
<i>Harmonia axyridis</i> (Pallas, 1773)	X	X	
<i>Clogmia albipunctata</i> (Williston, 1893)		X	X

Literatúra

- Galko J, Zúbrik M, Vakula J, Gubka A, Úradník M. Aktuálne hrozby z šírenia invázných druhov hmyzu na Slovensku. Les SR, š.p. NLC-LVÚ Zvolen, Banská Štiavnica, 1912; 129-140.
- KOLEKTÍV. Biologická zbraň, jež se vymkla. Slunéčko východní kosi protivníky ničivým parazitem. Ekolist.cz, 17.5.2013; 1-3. <http://ekolist.cz/cz/zpravodajstvi/zpravy/biologicka-zbran-jez-se-vymkla-sluncecko-vychodni-kosi-protivniky-nicivym-parazitem>.
- KOLEKTÍV. Lienka sedembodková: Zmizne z našich záhrad?! Nový Čas, Nedeľa, 3.4.2016, Príroda, 20-21.
- Nevřelová M, Becková B. Invázne druhy hmyzu na Slovensku – pôvod, šírenie, opatrenia. PF UK Bratislava, 2015; 128.
- Straka V. Dvojkřídlowce způsobující myiázy u člověka. Liečba dermatovenerologických ochorení, Beriss, Martin, 2015; Roč. 3, č. 1-2 : 38-44.
- Šuláková H, Gregor F, Ježek J, Tkoč M. Nová invaze do našich obcí a měst: koutule Clogmia albipunctata a problematika myiáz. Živa, Nakl. Academia, SSČ AV ČR, v.v.i., Praha, 1, 2014; 29-32.
- Vakula J, Zúbrik M, Galko J, Gubka A, Kunca A, Nikolov CH. Výskyt lesnícky významných invázných druhov hmyzu v lesoch Slovenska. Les SR š.p. NLC-LVU Zvolen, Banská Štiavnica, 2010; 8.

Obezita a tabakizmus - základné spúšťajúce faktory hidradenitis suppurativa

Obesity and Smoking - the Essential Triggers of Hidradenitis Suppurativa

Péčová, K., jr.

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autor sleduje index telesnej hmotnosti – BMI a tabakizmus u 106 pacientov s hidradenitis suppurativa (ďalej HS), rozdelených na štádiá Hurley I – 36, Hurley II – 30 a Hurley III – 40 pacientov. Z celkového počtu 106 pacientov s HS bolo obéznych až extrémne obéznych 51 (48,13 %), z nich 6 malo dokonca BMI nad 40,0. Fyziologické BMI malo 28 (26,4 %), nadváhu 27 (25,4 %), obezitu 28 (26,5 %) a extrémnu obezitu 23 (21,7 %) pacientov s HS, klasifikované bez ohľadu na jednotlivé štádiá ochorenia.

Z celkového počtu 106 pacientov s HS bolo 80 (75,5 %) fajčiarov, ktorí fajčili aspoň 10 rokov 20 a viac cigariet denne; z nich až 10 okrem toho, že boli silní fajčiari, pracovalo v reštauračnom zariadení nižšej cenovej skupiny, čo ešte zvyšovalo ich tabakizmus. Ostatní 26 (24,5 %) pacienti s HS boli nefajčiari, alebo fajčili maximálne do 10 cigariet denne ešte pred vznikom prvých prejavov HS.

Autor diskutuje o BMI a tabakizme, ako o možných faktoroch v patogenéze HS.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, index telesnej hmotnosti - BMI, tabakizmus

Abstract

The author pursues the body mass index – BMI and smoking in 106 patients with hidradenitis suppurativa (HS further on) divided into these stages: Hurley I – 36 patients, Hurley II – 30 patients and Hurley III – 40 patients.

From the total number of 106 patients with HS, 51 (48.13 %) persons were obese up to extremely obese, and the BMI of 6 of them was even over 40.0. The physiological BMI was found in 28 (26.4 %) cases, overweight in 27 (25.4 %) cases, obesity in 28 (26.5 %) patients with HS and extreme obesity in 23 (21.7 %) patients with HS; this classification did not take into consideration individual stages of the disease.

From the total number of 106 patients with HS, 80 (75.5 %) were smokers who smoked 20 cigarettes and more daily for at least 10 years; 10 of these people were not only heavy smokers but also worked in the restaurants having low price level, which stimulated their smoking even more. The other 26 (24.5 %) patients were mainly nonsmokers or smokers who smoked maximum up to 10 cigarettes daily a long time ago, before the commencement of the first manifestations of HS.

The author discusses the BMI and smoking as possible factors in the pathogenesis of HS.

Key words: hidradenitis suppurativa, body mass index – BMI, smoking

Úvod

Všeobecne je známe, že veľa prípadov hidradenitis suppurativa (ďalej HS) je nesprávne diagnostikovaných, a teda aj nesprávne liečených. Pacienti s ľahšími formami HS iba sporadicky vyhl'adávajú lekársku pomoc a často si liečia lézie sami alkoholovými extraktmi z bylín, homeopatikami a podobne. Preto sa reálne údaje výskytu HS mimoriadne rozchádzajú od incidencie výskytu HS 0,00033 % až po 4,1 % [1], kde zohráva dôležitú úlohu aj dizajn štúdie, jej účastníci a geografické faktory. Napríklad v USA v populácii 15.054.519 zdravotne poistených osôb Cosmatos a spol. [2] udávajú prevalenciu HS v 0,053 %. Naproti tomu v dánskej populácii sa u žien udáva výskyt HS vyšší ako 4,0 % [3]

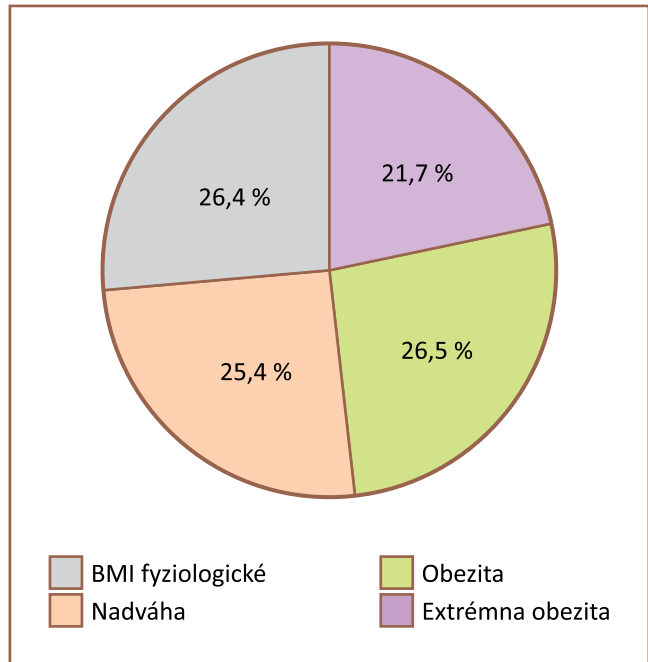
a v celkovej dánskej populácii v súbore 17.454 vyšetrených osôb v 2,1 % prípadov [4]. V populácii 10.000 Francúzov bol výskyt HS 1,0 % [5]. V poslednom období sa pozoruje vzostup počtu prípadov HS, kde napríklad Vasquez a spol. [6] udávajú v rokoch 1970 – 1979 4,3 prípadov na 100.000 obyvateľov a v rokoch 2000 – 2008 už 9,6 prípadov HS na 100.000 obyvateľov. Sú krajiny s vyspelou medicínskou starostlivosťou, kde databázy výskytu HS v súčasnosti v podstate absentujú. Medzi takéto krajiny je možné zaradiť aj Slovensko.

Za najviac akceptované spúšťače HS sa v súčasnosti považujú obezita a tabakizmus. Z uvedených dôvodov prezentujeme výsledky nálezov obezity a tabakizmu v skupine 106 pacientov s HS.

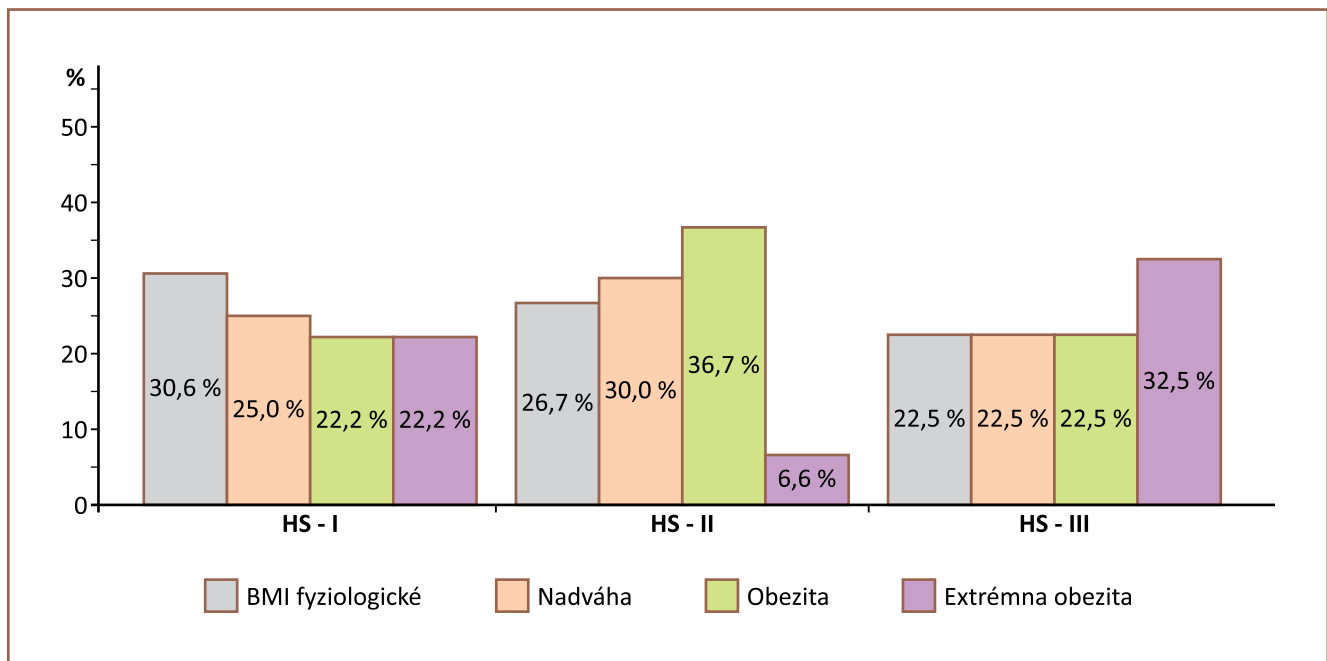
Materiál, metodika a výsledky

V súbore 106 pacientov (55 mužov a 51 žien) bola sledovaná obezita a tabakizmus v štádiu HS I = 36, v štádiu HS II = 30 a v štádiu HS III = 40 pacientov na základe vypočítania BMI. Index telesnej hmotnosti bol kategorizovaný nasledovne: fyziologická hodnota BMI (od 18,5 do 24,9), nadváha (BMI od 25,0 do 29,9), obezita (BMI od 30,0 do 34,9) a extrémna obezita (BMI nad 35,0). Nakoľko boli hodnotené pomerne malé súbory pacientov v jednotlivých štádiách HS s takmer rovnakým zastúpením mužov a žien, obidva parametre boli vyšetované v celom súbore pacientov s HS bez zreteľu na pohlavie.

Z celkového počtu 106 pacientov s HS bolo obéznych až extrémne obéznych 51 (48,13 %) pacientov, z nich 6 malo dokonca BMI nad 40,0. Fyziologické BMI malo 28 (26,4 %), nadváhu 27 (25,4 %), obezitu 28 (26,5 %) a extrémnu obezitu 23 (21,7 %) pacientov s HS, klasifikované bez ohľadu na jednotlivé štádiá (Obr. 1). Všetky hmotnostné kategórie v súbore 106 pacientov bez zreteľu na štádium ochorenia boli teda približne rovnako zastúpené. Podobná situácia bola tiež pri klasifikácii BMI u pacientov podľa jednotlivých štádií HS (Obr. 2).



Obr. 1 • Percentuálne zastúpenie BMI u 106 pacientov s HS bez ohľadu na jednotlivé štádiá ochorenia



Legenda:

HS I: 36 pacientov (BMI fyziologické 11 – 30,6 %; nadváha 9 – 25,0 %; obezita 8 – 22,2 %; extrémna obezita 8 – 22,2 %).

HS II: 30 pacientov (BMI fyziologické 8 – 26,7 %; nadváha 9 – 30,0 %; obezita 11 – 36,7 %; extrémna obezita 2 – 6,6 %).

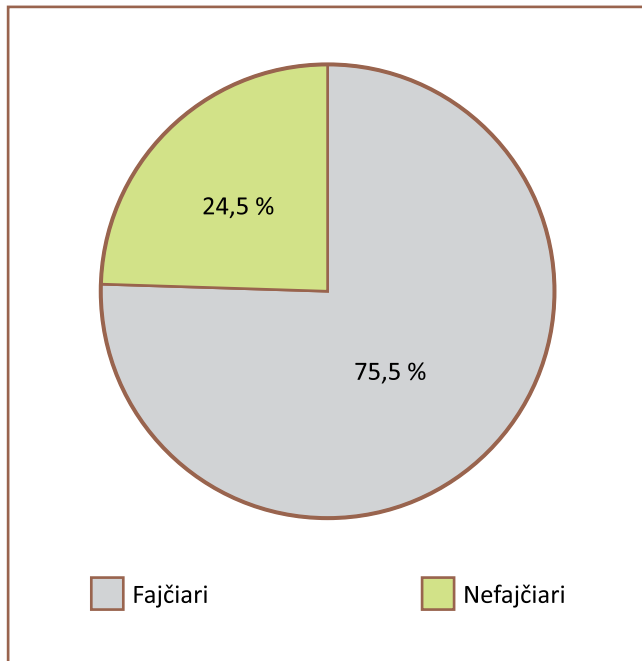
HS III: 40 pacientov (BMI fyziologické 9 – 22,5 %; nadváha 9 – 22,5 %; obezita 9 – 22,5 %; extrémna obezita 13 – 32,5 %).

Obr. 2 • BMI u 106 pacientov zobrazené podľa jednotlivých štádií HS

Z celkového počtu 106 pacientov s HS bolo 80 (75,5 %) fajčiarov, ktorí fajčili aspoň 10 rokov 20 a viac cigariet denne, z nich až 10 pracovalo v reštauračnom zariadení

nižšej cenovej skupiny, čo ešte zvyšovalo ich tabakizmus. Ostatní 26 (24,5 %) pacienti s HS boli nefajčiari, alebo fajčili maximálne do 10 cigariet denne v dávnej minulosti,

ešte pred vznikom prvých prejavov HS (Obr. 3). Najviac, až 13 (36,1 %) nefajčiarov bolo medzi 36 pacientmi s HS v štádiu Hurley I (Obr. 4), v štádiách Hurley II a III ich bolo spolu iba 13 (18,6 %) z celkového počtu 70 pacientov.



Obr. 3 • Tabakizmus u 106 pacientov s HS bez ohľadu na jednotlivé štádiá ochorenia v zastúpení fajčiar 80 (75,5 %), nefajčiar 26 (24,5 %)

Diskusia

HS, obezita a index telesnej hmotnosti (BMI)

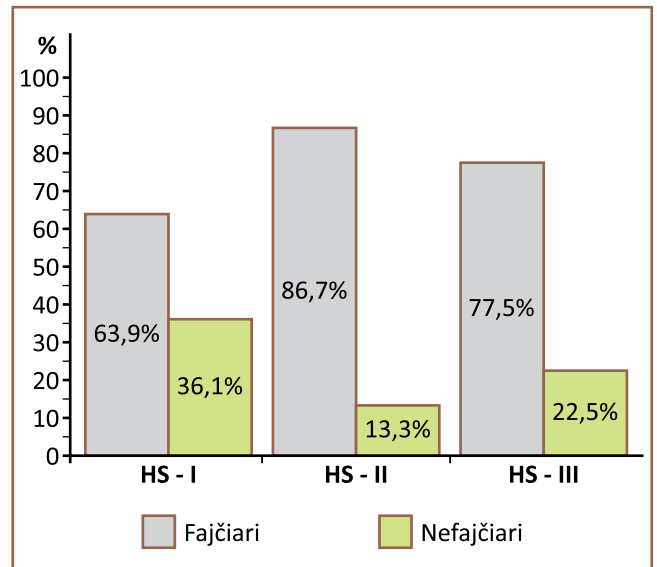
Tukové tkanivo ako samostatne činný endokrinný orgán produkuje veľké množstvo proinflamačných cytokínov ako je TNF-alfa, IL-1, IL-6, IL-8. Tukové tkanivo je tiež dôležitou zložkou imunitného systému [7].

Na hodnotenie obezity sa najčastejšie používa BMI index. Obezita má výrazný vplyv okrem HS aj na ostatné komorbidity [8]. Obezita je veľmi dôležitý faktor aj vzhľadom k systémovej liečbe. Klasická systémová liečba u obéznych spúšťa NAFLD (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*), negatívne vplyva na tlak krvi, lipidový status, môže viesť k poškodeniu obličiek. Obézni pacienti horšie reagujú aj na biologickú liečbu ako pacienti s normálnou hmotnosťou.

Obezita je tiež charakterizovaná zníženou činnosťou *n. vagus* a zvýšenou hladinou cytokínov, ktoré, ako bolo dokázané, sú zapojené v navodení inzulínovej rezistencie a aterosklerózy [9].

Celkový telový tuk sa v praxi určuje pomocou indexu telesnej hmotnosti – „*Body mass index*“ (BMI). BMI je premenná hodnota, ktorá koreluje so stupňom adipozity a je ovplyvnená tak geneticky ako aj prostredím, napríklad množstvom prijatých kalórií. BMI pravdepodobne ovplyvňuje aj iné oblasti, vrátane imunity.

Ťažkých fajčiarov v štádiách Hurley II a III bolo 57 (81,4 %), čo môže poukazovať na skutočnosť, že čím silnejší fajčiar, tým závažnejšia klinická forma HS.



Legenda:

HS I: 36 pacientov (fajčiar 23 – 63,9 %; nefajčiar 13 – 36,1 %).

HS II: 30 pacientov (fajčiar 26 – 86,7 %; nefajčiar 4 – 13,3 %).

HS III: 40 pacientov (fajčiar 31 – 77,5 %, nefajčiar 9 – 22,5 %).

Obr. 4 • Tabakizmus u 106 pacientov s HS podľa jednotlivých štádií ochorenia

Abdominálna obezita je často spojená s metabolickými a kardiovaskulárnymi poruchami spojenými do metabolického syndrómu. Tento typ obezity je definovaný obvodom pásu. Podľa IDF kritérií z roku 2005 to je ≥ 80 cm u žien a ≥ 94 cm u mužov (platí pre kaukazskú rasu) [10].

Jedným z najväčších pokrokov v štúdiu obezity je vznik konceptu, že toto ochorenie je charakterizované chronickým subklinickým zápalovým procesom, čomu nasvedčujú zvýšené hladiny cirkulujúcich cytokínov a chemokínov. Zápalový proces zohráva tiež úlohu v patogeneze DM2 a metabolického syndrómu [11].

Obezita je prozápalový stav a tukové tkanivo je bohatým zdrojom zápalových mediátorov označovaných ako adipocytokíny (adiponektín, leptín, rezistín, visfatín). Tieto adipocytokíny poskytujú spojenie medzi obezitou, inzulínovou rezistenciou a pridruženými zápalovými ochoreniami.

Obezita sa priamo viaže s HS, pri redukcii hmotnosti regredujú klinické prejavy HS [12]. Na druhej strane sa ukazuje priama súvislosť medzi trvaním, závažnosťou HS a obezitou [8]. Okrem uvedených endokrinologických a imunologických mechanizmov, ktoré obezita nesie so sebou a majú priamy vplyv na rozvoj HS, na vývoj ochorenia zohrávajú dôležitú úlohu aj mechanické vplyvy obezity, ako je trenie povrchu kože v mieste lézií HS, vlhkosť a teplota kože v miestach faldov obéznych osôb, ale aj nosenie tesne priliehajúceho ošatenia [1].

Z celkového počtu 106 pacientov s HS bolo obéznych až extrémne obéznych 51 (48,13 %) pacientov, z nich 6 malo dokonca BMI nad 40,0.

Tabakizmus u pacientov s HS

Cigaretový dym obsahuje množstvo potenciálne toxických zložiek ako nikotín, reaktívne kyslíkové radikály, NO a ďalšie, ktoré môžu zasahovať do imunopatogenézy ochorení. U fajčiarov boli zistené abnormality vo funkcii T-lymfocytov, zníženie počtu NK buniek, porucha humorálnej imunity [13] a zvýšené hladiny zápalových markerov IL-6 a C-reaktívneho proteínu [14]. Hlavne nikotín môže stimulovať funkčnú kapacitu antigén prezentujúcich buniek, čo vedie k proliferácii T-lymfocytov a uvoľneniu prozápalových cytokínov [15], navodeniu uvoľňovania tumor necrosis faktora (TNF-alfa) a tým aj vzniku folikulárnej oklúzie [16].

Fajčenie má vplyv a môže alterovať funkciu a morfológiu neutrofilov. Fajčenie tiež zasahuje do oxidačných procesov. Prečo má fajčenie väčší impakt u žien ako u mužov zatiaľ nie je jasné, ale jeho antiestrogénový efekt môže byť jeden z dôvodov [17]. Tabakizmus je považovaný ako zásadný stimul vzniku HS. Nikotín, alkaloidy nachádzajúce sa v nikotíne, ako aj polyaromatické karbohydráty, v dôsledku

už uvedených mechanizmov účinku môžu vyvolať epidermálnu hyperpláziu, aj folikulárnu oklúziu. Diskutuje sa aj o ich účinku na sekundárnu bakteriálnu flóru lézií HS, predovšetkým *Staphylococcus aureus*.

Podľa literárnych údajov až u 42 – 92 % pacientov je silná asociácia HS s tabakizmom [5, 8, 12]. Na základe nemeckej štúdie [18] bol výskyt HS 9,4-krát vyšší u súčasných silných fajčiarov ako u nefajčiarov alebo bývalých fajčiarov, ktorí už viac rokov nefajčia. Revuz a spol. [5] udávajú priamu súvislosť tabakizmu a HS u súčasných silných fajčiarov, nie však u fajčiarov minulých. Úloha obezity a fajčenia však aj u predchádzajúcich silných fajčiarov (v súčasnosti už nefajčiarov) má predsa vplyv na závažnosť klinických prejavov HS v porovnaní s tými osobami, ktoré nikdy nefajčili [5]. U našich pacientov s HS bolo súčasných alebo minulých silných fajčiarov (20 cigariet denne viac ako 10 rokov) až 81,8 %. Asociácia tabakizmu priamo súvisí aj so závažnosťou klinických prejavov HS [19]. Účinok fajčenia na progresiu HS bol v niektorých prípadoch ešte zosilnený tým, že niektorí pacienti boli silnými fajčiarmi a okrem toho pracovali v prostredí silne zadymenom dymom z cigariet, nakoľko pracovali ako servírky, krčmárky a krčmári v reštauračných zariadeniach nízkych cenových skupín. V prezentovanom súbore to bolo až 10 pacientov s HS.

Literatúra

1. Miller IM, McAndrew RJ, Hamzavi I. Prevalence, risk factors, and comorbidities of hidradenitis suppurativa. *Dermatol Clin* 2016;34: 7-16.
2. Cosmatos I, Matcho A, Weinstein R, et al. Analysis of patient claims data to determine the prevalence of hidradenitis suppurativa in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2013;69: 819.
3. Jemec GB. The symptomatology of hidradenitis suppurativa in women. *Br J Dermatol* 1988;119: 345-350.
4. Vinding GR, Miller IM, Zarchi K, et al. The prevalence of inverse recurrent suppuration: a population-based study of possible hidradenitis suppurativa. *Br J Dermatol* 2014;170: 884-889.
5. Revuz JE, Canoui-Poitaine F, Wolkenstein P, et al. Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59: 596-601.
6. Vasquez BG, Alikhan A, Weaver AL, et al. Incidence of hidradenitis suppurativa and associated factors: a population-based study of Olmsted County, Minnesota. *J Invest Dermatol* 2013;133: 97-103.
7. Hercogova J, Ricceri F, Tripo L, Lotti T, Prignano F. Psoriasis and body mass index. *Dermatol Ther* 2010;23(2): 152-154.
8. Miller IM, Ellervik C, Vinding GR a spol. Association of metabolic syndrome and hidradenitis suppurativa. *JAMA Dermatol* 2014;94: 553-557.
9. Ziegler D, Zentai C, Perz S, Rathmann W, Haaster B, Meisinger C, Lowel H. KORA study group: Selective contribution of diabetes and other cardiovascular risk factors to cardiac autonomic dysfunction in general population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 153-159.
10. Krahulec B. Obezita 756-768. In Mokáň M, Martinka E, Galajda P. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Vydavateľstvo P+M, Martin 2008; 1003.
11. Singh B, Arora S, Goswami B, Mallika V. Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Diab Met Syndr Clin Res Rev* 2009;16: 112-118.
12. Kromann CB, Deckers IE, Esmann S, et al. Risk factors, clinical course and long-term prognosis in hidradenitis suppurativa a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2014;171: 819-824.
13. Moszczynski P, Zabinski Z, Moszczynski P jr., Rutowski J, Slowinski S, Tabarowski Z. Immunologic findings in cigarette smokers. *Toxicol Letters* 2001;118: 121-127.
14. Constenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration and seccasion, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med* 2006;119: 501-509.

15. Aicher A, Heeschen C, Mohaupt M, Cooke JP, Zeiher AM, Dimmeler S. Nicotine strongly activated dendritic cell-mediated adaptive immunity: potential role for progression of atherosclerotic lesions. *Circulation* 2003;107: 604-611.
16. Kurzen H, Kurokawa I, Jemec GB, et al. What causes hidradenitis suppurativa? *Exp Dermatol* 2008;17: 455-456 (discussion: 457-472).
17. Naldi L, Peri L, Parazzini F. Association of early stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999;135: 1479-1485.
18. König A, Lehmann C, Rompel R, et al. Cigarette smoking as a triggering factor of hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 1999;198: 261-264.
19. Sartorius K, Emtestam L, Jemec GB, et al. Objective scoring of hidradenitis suppurativa reflecting the role of tobacco smoking and obesity. *Br J Dermatol* 2009;161: 831-839.



4 indikácie v dermatológii:

- závažná ložisková psoriáza u detí (od 4 rokov);
- stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých;
- progresívna psoriatická artritída dospelých;
- stredne závažná až závažná aktívna hidradenitis suppurativa.¹

HUMIRA pomáha pacientom dosiahnuť požadované výsledky liečby¹

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

Humira je indikovaná na liečbu závažnej chronickej ložiskovej psoriázy u detí a dospievajúcich vo veku od 4 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na lokálnu liečbu a fototerapie alebo sú nevhodnými kandidátmi na tieto terapie.¹

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých pacientov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú HS terapiu.¹

Skrátená informácia o lieku

Názov lieku: Humira 40 mg injekčný roztok. **Zloženie:** 40 mg adalimumabu. Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka. **Terapeutické indikácie:** polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u pacientov od 2 rokov, psoriáza psoriáza u pacientov od 4 rokov, artritída spojená s entezitídou u pacientov od 6 rokov, Crohnova choroba u pacientov od 6 rokov, reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS, psoriatická artritída, hidradenitis suppurativa a ulcerózna kolitída u dospelých pacientov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** dospelým sa zvyčajne podáva 40 mg adalimumabu subkutánne každý druhý týždeň. Liečba Crohnovej choroby a psoriázy sa zvyčajne začína dávkou 80 mg. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu Crohnovej choroby, môže sa na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni. Pri liečbe ulceróznej kolitídy sa liečba sa začína dávkou 160 mg, v 2. týždni sa podáva 80 mg a ďalej 40 mg každý druhý týždeň. Liečba hidradenitis suppurativa sa začína dávkou 160 mg, v 2. týždni sa podáva 80 mg a o 2 týždne sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň. Dávkovanie u detí – pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA). **Špeciálne upozornenia:** za účelom zlepsenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie lieku Humira sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia nezávládne. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu TBC. Možnosť reaktívacie hepatitídy B u chronických nosičov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-Barrého syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zvažovaní liečby Humirou postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť pancyplopénia vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. **Liekové a iné interakcie:** anakinra, abatacept. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** podávanie v gravidite sa neodporúča. Dojčenie je kontraindikované počas liečby a aspoň päť mesiacov po jej ukončení. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie dýchacej sústavy, bolesť hlavy, bolesť brucha, nauzea, vracanie, bolesť svalov, exantém, reakcia v mieste vpichu, leukopénia, anémia, zvýšenie hladiny lipidov. **Balenie:** 2 injekčné liekovky; 2 naplnené injekčné striekačky; 2 naplnené perá. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Ltd, Veľká Británia. **Dátum poslednej revízie textu:** jún 2016. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. **Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku. Úplná informácia o lieku je dostupná na vyžiadanie.**

Psoriatická artritída

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej a progresívnej formy psoriatickej artritídy u dospelých pacientov, u ktorých odpoveď na predchádzajúcu liečbu chorobu modifikujúcimi antireumatickými liekmi nebola dostatočná, RTG vyšetrenia preukázali, že Humira znižuje rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia a zlepšuje fyzickú funkciu.¹

Psoriáza

Humira je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.¹

AbbVie s.r.o., City Business Center II, Karadžičova 10,
821 08 Bratislava 2, Slovenská republika
Tel.: +421 2 50 500 777, Fax: +421 2 50 500 799,
www.abbvie.sk

POKYNY PRE AUTOROV

Autor sa odovzdaním rukopisu zaväzuje dodržať všetky podmienky pri uverejňovaní prác v časopise.

K práci treba pripojiť vyhlásenie, že práca nebola doteraz publikovaná, ani zadaná do tlače u nás, ani v zahraničí a že autor rešpektuje všetky princípy autorského zákona.

Požiadavky na rukopisy

Celý rukopis vrátane príloh musí byť k dispozícii v elektronickej podobe.

Textová časť rukopisu musí byť spracovaná pomocou textového editoru Microsoft Word (verzia Microsoft Office 2000 až 2006) bez rozdeľovania slov a automatických odkazov. Pokiaľ sú v dokumente používané špeciálne fonty (typy písma), je nutné dodať tieto vo formáte OTP resp. TTF. Táto podmienka platí aj pre grafy a tabuľky. Textový súbor je pomenovaný tak, aby nemohlo dôjsť k zámene, napr. priezvisko autora, kľúčovým slovom z názvu a označením textu (bez diakritiky): „Horakova_Crohn_text.doc“. Používajte riadkovanie 2 na textovú časť vrátane legendy, je odporúčané písmo Times New Roman veľkosti 12, šírka textu 15 cm. Každý oddiel začínajte na novej strane. V rámci celého rukopisu číslojte strany, počiatočná strana je titulná. Číslo strany uvádzajte na konci stránky dole uprostred. Zachovajte poradie: titulná strana vrátane poďakovania, súhrn a kľúčové slová, vlastný text, prehľad literatúry.

Tabuľky môžu byť vytvorené pomocou Microsoft Word (prípadne iného tabuľkového editoru, napr. MS Excel) formou samostatného súboru, ktorý je možno editovať, nie však needitovateľný súbor (bmp, jpg a pod.). Obdobné grafy zasielajte v editovateľnej podobe, napr. vo formáte MS Excel. Každú tabuľku a graf uveďte na samostatnej strane, číslojte ich podľa poradia, v akom sú po prvý krát citované v texte, a ku každej tabuľke a grafu doplňte stručný popis. Vysvetlivky umiestnite naspodok tabuľky, nie v záhlaví. Zároveň vysvetlite všetky skratky, ktoré boli v každej tabuľke alebo grafe použité. Overte si, či sú každá tabuľka a graf citované v texte. Súbor nazvite podobne ako text: („Horakova_Crohn_tabuľky.doc“).

Obrazové prílohy odosielajte v elektronickej podobe vo formáte „tiff“, „eps“ alebo „jpg“, číslojte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivo ako samostatné súbory na pamäťové médium (optimálne CD) a označte obdobne ako text a tabuľky („Horakova_Crohn_obr./jpg.“). Overte si, či je každý obrázok citovaný v texte.

Obrázky je treba dodať v potrebnom tlačovom rozlíšení 300 dpi, obrázok v šírke jedného stĺpca v časopise musí mať minimálnu šírku 1200 pixelov (95 mm).

Dodržiňte prosím zadané technické parametre, vyhnite sa tak nevyhnutnému dopĺňovaniu informácií.

Legendy k obrazovým prílohám dodávajte ako samostatný súbor MS Word, pomenujte analogicky ako text („Horakova_Crohn_legendy.doc.“). Pokiaľ boli k popisu častí obrázku použité symboly, šípky, číslice alebo písmená, vysvetlite ich v legende.

Používajte len štandardné skratky. Vyvarujte sa skratkám v nadpise, v súhrne a v kľúčových slovách. Plný názov musí predchádzať prvému použitiu skratky – s výnimkou štandardnej skratky mernej jednotky. Používajte jednotné skratky vychádzajúce zo slovenských alebo anglických názvov.

Každé cudzojazyčné slovo (okrem latinského) musí byť vysvetlené slovensky, príp. latinsky.

Príprava rukopisu

Text pôvodnej práce sa rozdeľuje do oddielov: úvod, materiál a metodika, výsledky, diskusia. Pri dlhých článkoch môžu byť na sprehľadnenie použité podnadpisy (predovšetkým v oddieloch Výsledky a Diskusia). Iné typy článkov, ako napr. editoriál, prehľadný referát, krátke oznámenia a kazuistiky vyžadujú iné členenie.

Názov

Musí byť výstižný a stručný, optimálne v rozsahu 5 – 6 slov. Ak ide o kazuistiku, je vhodné to uviesť v názve.

Titulná strana

Titulná strana musí obsahovať (1) stručný a výstižný názov článku, (2) skratku krstného mena a priezviska autora alebo autorov, (3) názov a sídlo pracoviska, odkiaľ práca pochádza (na prvé miesto uvádzajte lekársku fakultu, potom FN), (4) meno a adresu autora zodpovedného za korešpondenciu týkajúcu sa rukopisu (vrátane e-mailovej adresy), (5) uvedenie zdrojov podpory formou poskytnutých grantov, prístrojového vybavenia alebo liekov a poďakovanie súkromným osobám.

Súhrn a kľúčové slová

Druhá strana má obsahovať súhrn (nie dlhší ako 150 slov pri neštrukturovanom súhrne a 250 slov pri štrukturovanom súhrne, ktorý je vyžadovaný pri Pôvodných prácach). Súhrn musí zoznámiť s cieľom štúdie, základnými postupmi, hlavnými zistenými faktami (pokiaľ možno, uvádzajte konkrétne údaje a ich štatistickú signifikáciu) a so základnými závermi. Musí zdôrazniť nové a dôležité aspekty práce. Štrukturovaný súhrn musí obsahovať nasledujúce súčasti: Cieľ, Súbor a metodika, Výsledky, Závery. Pod súhrnom autor uvedie 3 – 10 kľúčových slov alebo krátkych slovných spojení. Redakcia uvíta, ak autori poskytnú i kvalitnú anglickú verziu súhrnu. Pokiaľ sa v abstrakte vyskytujú špecializované a neobvyklé výrazy, je vhodné uviesť v slovenskej verzii abstraktu, v zátvorke anglický termín (pokiaľ je autorovi známy). V súhrne ani v kľúčových slovách nepoužívajte skratky.

Text článku

- dajte pozor na automatické prepisovanie textu (zvlášť pri cudzích slovách a menách)
- pokiaľ v texte upozorňujete na prácu, ktorú napísalo viacero autorov, vkladajte et al (napr. Autori Pec et al po prvýkrát popísali ...)
- pokiaľ končíte písanie odstavca, nezakončíte riadok medzerou

- číslovky do 10 vypisujte slovom, nad 10 číslom
- nepoužívajte automatické odkazy (na tabuľky, obrázky, literatúru)

Literatúra

Literárne odkazy musia byť číslované v poradí, v akom boli po prvýkrát zmienené v texte. Odkazy uvádzajte v texte, tabuľkách a legende arabskými číslicami v hranatej zátvorke [1], viac zdrojov oddeľujte čiarkou, s medzerou [3, 26] alebo [25-27]. V texte je treba uviesť všetky odkazy na literatúru. Literárne odkazy uvádzané len v tabuľkách alebo legendách k obrázkom sa čísloujú v závislosti na poradí, kedy sa odkaz na príslušnú tabuľku alebo obrázok objaví po prvýkrát v texte. Literárne odkazy píše pomocou nižšie uvedeného vzoru. Názvy časopisov sa skracujú podľa štýlu použitého v Index Medicus. Tento zoznam môžete získať na webovej adrese (<http://www.nlm.nih.gov/>). Vyvarujte sa odkazom na abstrakty. Odkazy na prijaté, ale dosiaľ nevytlačené práce musia byť označené „v tlači“, autori musia získať písomné povolenie k citácii takejto práci, a ďalej overenie, že práca bola skutočne prijatá na publikáciu. Informácie z ponúknutých, ale dosiaľ neakceptovaných rukopisov musia byť v texte citované ako „nepublikovaný oznam“, a to s písomným súhlasom zdroja. Vyvarujte sa citáciám osobných oznamov, pokiaľ nie sú jediným zdrojom dôležitej informácie, ktorú nie je možné získať z iných verejných zdrojov - v tomto prípade uveďte v texte v zátvorke meno osoby a dátum odkazu. Na vedecké odkazy musia autori získať písomný súhlas a overenie správnosti od zdroja osobného odkazu.

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

1. Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996, 124(11): s. 980-983.

Viac ako 3 autori – uveďte prvých 3 autorov, nasledovaných et al.

2. Parkin DM, Clayton D, Black RJ et al. Childhood – leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996, 73(8): s. 1006-1012.

Organizácia ako autor

3. The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996, 164(5): s. 282-284.

Články prijaté do tlače

4. Leshner, A. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

5. Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY), Delmar Publishers 1996.

Kapitola v knihe

6. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh, J.H., Brenner, B.M. (eds). Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press 1995: s. 465-478.

Zborník z konferencie

7. Kimura J, Shibasaki H. (eds). Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology: 1995 Oct 15-19, Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier 1996.

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

8. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* /serial online/1995 Jan-Mar /cited 1996 Jun 5/: 1(): /24 screens/. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

K textu je vhodné pridať stručný životopis a fotografiu prvého autora. Korektúry musia byť vrátené späť na adresu redakcie do troch dní, inak bude článok schválený a podpísaný k tlači len vedúcim redaktorom.

Pozn.: časopis bude uverejňovať aj články v českom jazyku, recenzované, v ich pôvodnom rozsahu.

SMART RIEŠENIE PRE JEDNODUCHŠÍ ZAJTRAJŠOK PACIENTOV S PSORIÁZOU



Otezla (apremilast - inhibítor PDE4) - NOVÁ liečba Kombinujúca účinnosť, bezpečnosť a komfort perorálneho podania u pacientov s psoriázou

- ◆ Signifikantné zlepšenie príznakov a kvality života pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou vrátane ťažko liečiteľných oblastí¹
- ◆ Apremilast bol podaný viac ako 4000 pacientom a preukázal konzistentný bezpečnostný profil naprieč indikáciami²
- ◆ Perorálne podávaná liečba nevyžadujúca skrining ani laboratórny monitoring podľa SPC¹

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania.

Názov lieku: Otezla 10/20/30 mg filmom obalené tablety. **Zloženie lieku:** Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg, 20 mg alebo 30 mg azacitidínu. **Lieková forma:** Filmom obalené tablety. **Indikácie:** Otezla, samostatne alebo v kombinácii s anti-reumatickými liekmi modifikujúcimi ochorenie (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARD), je indikovaná na liečbu aktívnej psoriatickej artritídy (PsA) u dospelých pacientov, ktorí mali neadekvátnu odpoveď alebo boli intolerantní na predchádzajúcu liečbu DMARD. Otezla je indikovaná na liečbu stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí nereagovali alebo majú kontraindikáciu, alebo sú intolerantní na inú systémovú terapiu vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo psoralenu a ultrafialového-A žiarenia. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečbu Otezlou má začať špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy. Odporúčaná dávka Otezly je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne, ráno a večer, približne v 12-hodinovom odstupe. Je potrebná iníciaľna titrácia dávky počas prvých 6 dní. Ak pacient nemá žiadne známky liečebného prínosu po 24 týždňoch, liečba sa má prehodnotiť. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné skupiny pacientov:** Bezpečnosť a účinnosť apremilastu u detí vo veku od 0-17 rokov neboli stanovené. U starších pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Nevyžaduje sa úprava dávky u pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek. Nevyžaduje sa úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. U pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podváhu, sa má pravidelne monitorovať ich telesná hmotnosť. V prípade klinicky významných úbytkov hmotnosti majú byť títo pacienti vyšetrení praktickým lekárom a má sa zvážiť ukončenie liečby. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie silného induktora

cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, viedlo k zníženiu systémovej expozície apremilastu, čo môže mať za následok stratu účinnosti apremilastu. Preto sa používanie silných induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný) s apremilastom neodporúča. V klinických štúdiách bol apremilast súbežne podávaný s lokálnou liečbou (vrátane kortikosteroidov, dechtového šampónu a vlasových prípravkov s obsahom kyseliny salicylovej) a UVB fototerapiou. Nebola zistená klinicky významná lieková interakcia medzi ketokonazolom a apremilastom, ani medzi metotrexátom a apremilastom u pacientov so psoriatickou artritídou. Neboli zistené farmakokinetické liekové interakcie medzi apremilastom a perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a norgestimát. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie v klinických štúdiách fázy III boli gastrointestinálne poruchy, vrátane hnačky a nauzey. Tieto nežiaduce reakcie sa väčšinou objavili počas prvých 2 týždňov liečby a zvyčajne ustúpili počas 4 týždňov. Iné najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie zahŕňali infekcie horných dýchacích ciest, bolesť hlavy a tenznú bolesť hlavy. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Celgene Europe Limited, 1 Longwalk road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Veľká Británia. **Registračné číslo:** EU/1/14/981/001-003. **Dátum revízie textu:** 01/2016. **Dátum prípravy:** 04/2016. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Určené pre odbornú verejnosť. Oboznámte sa s úplnou informáciou o lieku, ktorá je dostupná na www.sukl.sk.

Referencie: 1. SPC Otezla 2016, www.sukl.sk
2. Papp et al. J AM ACAD DERMATOL; 2015;July:37-48

Xolair® je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie (CSU) u dospelých a dospelievajúcich (nad 12 rokov) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami¹

Hradená liečba
od 1.1.2015³

Xolair® 300 mg: MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

pri liečbe prípravkom Xolair® v dávke 300 mg bolo 44 % pacientov po 12 týždňoch bez príznakov svrbenia a pupencov*²

Xolair® 300 mg:

- Významná redukcia príznakov²
- Rýchly nástup liečebného účinku²
- Dobrá tolerancia²

Xolair®
omalizumab
Nový spôsob liečby CSU

Xolair 75 mg injekčný roztok Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie:** **Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospelievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Deti (vo veku 6 až <12 rokov):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a časté symptómy cez deň alebo zobúdzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobu účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospelievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie:** **Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a východiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatnosť je potrebná u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnej exacerbácie astmy, akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. U malého počtu pacientov v klinických skúšaniach boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatóza vaskulitída (Churgov-Strausov syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytnúť alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivosť. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Neexistujú interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénu, teofylínmi a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky:** Pri používaní omalizumabu sa môžu vyskytnúť miestne alebo systémové alergické reakcie I. typu vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatóza vaskulitída (Churgov-Strausov syndróm). V kontrolovaných klinických skúšaniach a v pokračujúcej observačnej štúdií sa pozorovala nerovnováha v počtoch arteriálnych tromboembolických príhod (ATE), ktoré zahŕňali cievnú mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomer výskytu ATE oproti placebo 1,13). **Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia, a bolesť hlavy. V klinických skúšaniach u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml **Registračné čísla:** EU/1/05/319/005-010 **Dátum revízie informácie:** December 2014 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, SK-821 04 Bratislava, Slovakia

Literatúra:

1. Xolair® Summary of Product characteristics 2014.
2. Maurer M et al. N Eng J Med 2013; 368:924-935.
3. Kategorizácia MZSR, <http://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-uuc>

* Údaje zo štúdie ASTERIA II, ostatné dve štúdie Fázy III (ASTERIA I a GLACIAL) sledovali tiež účinnosť a bezpečnosť lieku Xolair u pacientov s refraktórnou formou CSU.

 **NOVARTIS**
PHARMACEUTICALS

Novartis Slovakia s.r.o.,
Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava,
www.novartis.com

SK1507358560