

1/2017

Ročník 5

ISSN 1339-5297

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov z oblasti lekárskeho výskumu, ktoré uverejňuje aj výsledky vedeckého výskumu zameraného predovšetkým na liečbu dermatovenerologických a príbuzných ochorení.

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ



Vydané pod záštitou Slovenskej lekárskej komory
a Univerzitnej nemocnice v Martine

LIEČBA DERMATOVENEROLOGICKÝCH OCHORENÍ

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov z oblasti lekárskeho výskumu, ktoré uverejňuje aj výsledky vedeckého výskumu zameraného predovšetkým na liečbu dermatovenerologických a príbuzných ochorení.

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.
Prof. 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 štvrťročne. 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: marec 2017

©2016, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

s príchodom jari si Vám dovoľujeme prezentovať ďalšie číslo nášho časopisu. Spektrum článkov je predovšetkým fokusované na výsledky systémovej liečby psoriázy s predstavením novej molekuly inhibítora IL-17 ixekizumabu. Cielene sme pripravili aj článok o retinoidoch, predovšetkým o acitretíne. Retinoidy predstavujú skupinu liekov s veľkou biologickou diverzitou. Disponujú antiproliferačnými, sebastatickými, imunomodulačnými, kanceroprotektívnymi (redukujú proces kancerogenézy, predovšetkým kože) a protizápalovými účinkami. Z tejto ich diverzity vyplýva ich využitie v rôznych indikáciách, čo dermatológovia v medicínsky vyspelých krajinách aj využívajú v liečbe rôznych dermatóz s vynikajúcimi liečebnými výsledkami a efektom, o čom sa píše odborné knihy, učebnice s dermatologickou problematikou. Prvý retinoid izotretinoin bol na náš farmaceutický trh uvedený

ešte v roku 1987, v dôsledku čoho dermatológovia disponujú veľkými praktickými aj teoretickými poznatkami. Až doteraz sme v tejto oblasti nemali nijaké problémy a veľa pacientom sme zásadne pomohli vrátiť sa do plnohodnotného života. Je preto šokujúce, že v našich podmienkach sú v súčasnosti dermatológovia za liečbu retinoidmi a nielen retinoidmi penalizovaní, s neakceptovaním akejkoľvek odbornej argumentácie.

Napriek pre lekársku prax ťažkej dobe potešme sa z blížiacich Veľkonočných sviatkov s uvedomením si, že celé obdobie Veľkonočných sviatkov predstavuje najväčší kresťanský sviatok v roku. Okrem toho sa po zime prebúda k životu celá príroda a nastáva najkrajšie obdobie v roku. Potešme sa z prítomnosti svojich najbližších, tiež priateľov a po krátkom oddychu aspoň čiastočne oddýchnuť vrhnime sa opäť do víru problémov.

Juraj Péc

OBSAH

3	<p>Liečba hidradenitis suppurativa/acne inversa vzhľadom na závažnosť ochorenia, naše skúsenosti The Treatment of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa in View of the Disease Seriousness; Our Experience Péčová, K. jr., Adamík, M.</p>
11	<p>Apremilast v liečbe ťažkej formy psoriázy u pacienta s malígnym melanómom v anamnéze Apremilast in the Treatment of a Severe Form of Psoriasis in a Patient with Malignant Melanoma according to the Case History Kozub, P. , Bugárová J., Kováčová J., Eliášová L.</p>
16	<p>Ixekizumab, nová molekula v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy Ixekizumab, a New Molecule in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis Péc, J., Valentová, V., Péčová, T.</p>
22	<p>Sekukinumab – anti interleukín 17A; úspešná liečba troch pre-biologicky liečených pacientov so závažnou formou chronickej ložiskovej psoriázy Secukinumab – Anti-interleukin 17A. Successful Treatment of Three Prebiologically Treated Patients with Severe Plaque Psoriasis Vorčáková, K., Péčová, T.</p>

27	Liečba psoriázy acitretínom The Treatment of Psoriasis with Acitretin Urbanček, S., Martinásková, K., Vorčáková, K., Péčová, T., Šutka, R.
35	Dermatologické ochorenia priamo alebo nepriamo vyvolané diabetom Dermatological Diseases Incited Directly or Indirectly by Diabetes Péčová, K. jr., Péč, J., Šutka, R.

Liečba hidradenitis suppurativa/acne inversa vzhľadom na závažnosť ochorenia, naše skúsenosti

The Treatment of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa in View of the Disease Seriousness; Our Experience

Pěčová, K. jr.¹, Adamík, M.²

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

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

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Hidradenitis suppurativa (ďalej HS) je chronické rekurentné zápalové ochorenie kože postihujúce vlasové folikuly, vedúce k výraznému zhoršeniu funkčného stavu pacienta. Manifestuje sa obvykle po puberte bolestivými uzlami, abscesmi a neskôr suppurujúcimi fistulami predilekčne v axilárnej, inguinálnej a genitoanálnej oblasti. Ochorenie je často nesprávne diagnostikované, a teda aj liečené, pričom adekvátna liečba začína neskoro, niekedy až po 20-tich rokoch, keď už sú pridružené ďalšie závažné ochorenia asociované s HS. Nakoľko v poslednom období v dôsledku výskumu HS sa vytvoril úplne nový pohľad na patogenézu, a teda aj liečbu HS, zaoberáme sa touto problematikou aj na našom pracovisku. Analyzujeme nový pohľad na liečbu HS a na vybratých kauzistikách poukazujeme na zložitosť a problematiku diagnostiky HS a jej problematickú liečbu. V práci upozorňujeme na mimoriadne dôležité radikálne chirurgické riešenie ochorenia, nasledujúce po správne zvolenej systémovej liečbe pacientov, a tiež na mimoriadne dôležitú medziodborovú spoluprácu predovšetkým dermatológa a chirurga.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, etiológia, diagnostika, typizácia ochorenia, klasifikácia štádií, liečba

Abstract

Hidradenitis suppurativa (HS further on) is a chronic recurrent inflammatory skin disease affecting hair follicles and leading to the massive deterioration of the functional condition of a patient.

It is usually manifested in the postpubertal age by painful nodes, abscesses and later on by suppurating fistulas with predilection for axillar, inguinal and genitoannal areas.

The disease is often wrongly diagnosed, and so wrongly treated; whereby it is clear that the adequate therapy starts late when serious diseases associated with HS are already associated. Since lately the research into HS has resulted into an absolutely new view of the pathogenesis and thus also of the treatment of HS, also our workplace has been dealing with these issues.

We provide an outline of this new classification of HS, of the pathogenesis of the disease as well as of the disease associated with HS. We analyse the new view of the HS therapy. We analyse the new view of the HS treatment and through the selected case reports we point at the complexity and problems of the HS diagnosis, as well as of the wrong treatment.

In the proposed paper we call attention to an extremely significant radical surgical solution of the disease which follows the correctly chosen systemic treatment of the patients, as well as to the extremely important interdisciplinary cooperation, mainly of the dermatologist and surgeon.

Key words: hidradenitis suppurativa, etiology, typification of the disease, diagnosis, stages, therapy

Liečba ľahkej formy hidradenitis suppurativa

U pacientov s nízkou frekvenciou tvorby nodozít je dostačujúca lokálna liečba klindamycínom [1], suplementácia zinku [2] a doplnenie režimových opatrení. Pokiaľ u pacienta je už prítomná tvorba abscesov, postih viacerych predilekcií, alebo intenzívna tvorba aktívnych prejavov, je nutné zahájiť systémovú liečbu. Ako prvú líniu liečby volíme prolongovanú antibiotickú liečebnú schému. Podľa

európskych smerníc volíme tetracyklínovú radu v trvaní 10 – 12 týždňov [1]. Vo všeobecnosti je klindamycín oveľa lepšie tolerovaný ako tetracyklín, a vzhľadom na teratogenitu, hepatotoxicitu a fotosenzitivitu preferujeme skôr liečbu klindamycínom v dávkovaní 300 mg 2-krát denne po dobu 10 – 12 týždňov [3, 4]. Uvedená liečba, pokiaľ je dostatočne dlhá, by mala umožniť rôzne dlhú remisiu ochorenia. V prípade relapsu HS antibiotickú liečebnú schému

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 u dospelých a dospievajúcich od 12 rokov.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 a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, 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, hidradenitis suppurativa u pacientov od 12 rokov, reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS, psoriatická artritída, ulcerózna kolitída u dospelých pacientov a uveitída. **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 ulcerózneho kolitídy sa liečba 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. Pri liečbe uveitídy je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. **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 zlepšenia 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 nezvládne. 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-Barreho 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 pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. **Liekové a iné interakcie:** anakinra, abatacept. **Používanie u gravidít a počas laktácie:** podávanie u gravidít 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 liekavky; 2 naplnené injekčné striekačky; 2 naplnené perá. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Ltd, Veľká Británia. **Dátum poslednej revízie textu:** december 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

opakujeme. Ak je zlepšenie len krátkodobé, alebo pacient antibiotikám netoleruje, je na zváženie indikácia acitretínu ([5, 6] či dapsonu [7]. Isotretinoin, často u nás v liečbe HS zaužívaný, je v aktuálnych postupoch hodnotený ako neefektívny a v liečbe HS sa neodporúča [8]. V prípade HS Hurley I nie je biologická liečba a priori indikovaná. Mnohí pacienti však majú veľkú intenzitu tvorby bolestivých nodozít a abscesov, mnohokrát vo všetkých predilekčných lokalizáciách HS, často rýchlo progredujúcich. V takýchto prípadoch by mohlo byť perspektívnym zavedenie do liečby biologikum [9], a to aj pri klinickom náleze HS Hurley I.

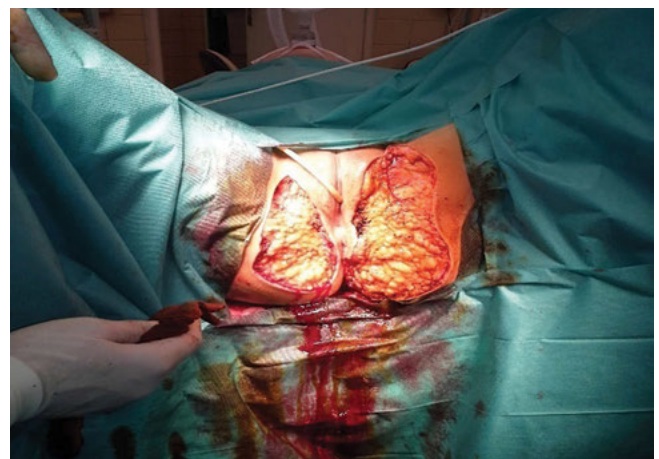
Liečba stredne ťažkej a ťažkej formy hidradenitis suppurativa

Stredne ťažká a ťažká forma HS podľa Hurley klasifikácie majú spoločný menovateľ, prítomnosť fistúl a sínusových traktov [10]. Podstatným momentom v rozhodovaní o liečebnej stratégii bude počet postihnutých lokalít a frekvencia tvorby nových zápalových prejavov. Toto je hlavným bodom pri volení prioritne chirurgickej alebo konzervatívnej systémovej liečby v štádiách HS Hurley II a III. HS je chronickým ochorením a i keď je lokalizované len v jednej z predilekcií, teoreticky sa prejavy môžu neskôr tvoriť aj v iných lokalizáciách. Pokiaľ však pacient má postihnutú len jednu predilekciu pri stredne ťažkej alebo ťažkej forme HS, prioritne volíme radikálne chirurgické riešenie postihnutej oblasti. Ak následne dochádza k tvorbe abscesov a nodozít v iných lokalizáciách, nastavujeme pacienta na systémovú liečbu a takýto pacient je adeptom aj na liečbu adalimumabom [11]. Na základe našich skúseností mnohí z našich pacientov, u ktorých bola postihnutá len jedna predilekcia, sú po operačnom zákroku dlhodobo v remisii ochorenia (Obr. 1, 2, 3). Pri postihu viac ako jednej predilekcie je nutná kombinácia systémovej liečby a chirurgického zákroku oblastí, kde už sú vytvorené fistuly a sínusové trakty. Pacienta nastavujeme na adalimumab a v liečbe pokračujeme i po chirurgických zákrokoch. Pokiaľ sú prítomné permanentne suppurujúce početné fistuly a sínusové trakty, z hľadiska načasovania liečby je vhodná úvodná prolongovaná antibiotická liečebná schéma a následne radikálna excízia lézií HS, pričom je potrebné následne nastaviť pacienta na adalimumab. V ideálnom prípade je takto liečený pacient bez suppurujúcich fistúl a pri dobrej odpovedi na liečbu adalimumabom bez tvorby nových aktívnych prejavov ochorenia. Pokiaľ pacient nedosahuje v 16-tom týždni liečby skóre „hidradenitis suppurativa clinical response index“ (HiSCR) viac ako 50 %, liečbu ukončujeme [11]. Aká je nasledovná voľba liečby? Pre málo literárnych údajov majú ďalšie konzervatívne liečebné možnosti malú validitu dôkazov. V literatúre absentujú práce zaoberajúce sa ďalšími možnosťami liečby HS pri zlyhaní prvej a druhej línie. Ďalším problémom je, ak po období dobrej odpovede na adalimumab nastáva relaps prejavov. Kombinácia adalimumabu a metotrexátu zaužívaná v liečbe psoriázy sa zdá byť v liečbe HS neúčinná. Z našich skúseností kombinácia adalimumabu a antibiotickej liečby, eventuálne s methylprednisolonom môže byť pre pacienta efektívna.

V budúcnosti budú významným prínosom v problematike liečebných stratégií HS štúdie s vyššou úrovňou a validitou dôkazov na podstatne väčších súboroch pacientov.



Obr. 1 • Postihnutá jedna predilekčná lokalita HS po ukončení antibiotickou liečbou, indikované chirurgické riešenie



Obr. 2 • Chirurgická intervencia jednej predilekcie HS



Obr. 3 • Hojenie per secundam po radikálnej chirurgickej excízii lézie HS

Ako (vy)liečiť pacienta s hidradenitis suppurativa – kazuistika č. 1, 2

Skôr laicky položená otázka, ktorá v zmysle našich snáh o potlačenie príznakov ochorenia s cieľom zlepšiť kvalitu života pacientov s HS, napriek novým poznatkom ostáva stále ťažko zodpovedateľná. V nasledujúcich dvoch príkladoch pacientov s HS prezentujeme na jednej strane pozitívny fakt, ako pacienti nové skúsenosti v liečbe HS významne pomohli, ale i ten deprimujúci, že HS ostáva ochorením veľmi ťažko liečiteľným a pre nás v snahe pomôcť pacientovi stále frustujúcim.

34-ročný pacient v anamnéze udával tvorbu abscesov a neskôr supurujúcich fistúl v genitofemorálnej, gluteálnej, axilárnej oblasti i v hypogastriu, v rodinnej anamnéze bez pozoruhodností, fajčiar, s nadváhou (hmotnosť 100 kg, výška 180 cm), okrem HS bez iných zdravotných ťažkostí. Prvé roky ochorenia dostával lokálnu liečbu, neskôr bol nastavený na isotretinoín v dávke 0,5 mg /kg/deň, v úvode i s metylprednisolonom s postupnou detrakciou. Pri prvom vyšetrení u nás v axilárnej oblasti boli prítomné početné supurujúce pustulácie, rovnako ako v genitálnej a gluteálnej oblasti. Súčasne bola prítomná aj tvorba nadozít a abscesov na

stehnách a v hypogastriu, subjektívne bez gastrointestinálnych ťažkostí a bez bolestí kĺbov. Laboratórne, vzhľadom na trvanie ochorenia a klinický nález, bol bez významnej aktivity ochorenia s prítomnou iba miernou sideropenickou anémiou, eleváciou c-reaktívneho proteínu (CRP) a monoklonálnou gamapatiou IgG. V liečebnej stratégii bola v úvode ukončená liečba isotretinoínom, pacient bol nastavený na klindamycín 300 mg 2-krát denne s miernym ústupom supurácie. Následne, vzhľadom na klinický nález, bola indikovaná a zahájená liečba adalimumabom v liečebnej schéme 160 mg – 0. týždeň, 80 mg – 2. týždeň a 40 mg – 4. týždeň s kontinuálnym podávaním adalimumabu 40 mg s.c. 1-krát týždenne. Po 4 mesiacoch liečby adalimumabom bez nových prejavov fistúl, bez supurácie, bol nález výrazne upokojený. Pre prítomnosť početných sínusových traktov v axilárnej a gluteálnej oblasti bola indikovaná kombinácia adalimumabu s chirurgickou intervenciou. Predoperačne a pooperačne sme pauzovali adalimumab, pričom však ochorenie tvorbou abscesov na stehnách a v hypogastriu rýchlo recidivovalo, čo už tri týždne po operácii viedlo ku opakovanému nastaveniu na adalimumab v nezmenenej liečebnej schéme. Pacient pokračuje v liečbe adalimumabom a naďalej má HiSCR nad 50 % (Obr. 4, 5, 6, 7).



Obr. 4 • Lézie HS v axile pred operačným riešením



Obr. 5 • HS lokalizovaná iba v axilách, štádium Hurley II, po radikálnej chirurgickej excízii, štádium hojenia



Obr. 6 • Nález v genitoanálnej a gluteálnej oblasti pred operáciou, liečeného adalimumabom a operácia





Obr.7 • Pacient po radikálnej excízii fistúl HS, jazviace hyperpigmentácie, pokračuje liečba adalimumabom



Obr. 8 • Rozsiahle až nekrotické lézie HS v axile, pacient refraktérny na liečbu adalimumabom, neschopnosť abdukcie

Druhým pacientom je 22-ročný muž, fajčiar, s nadváhou, bez genetickej záťaže asociovej s HS, odoslaný zo spádového centra biologickej liečby HS, nastaveného 8 mesiacov na adalimumab v štandardnej liečebnej schéme, na chirurgickú kliniku za účelom radikálnej chirurgickej intervencie ložísk HS v axilárnej a gluteálnej oblasti. Pacient sa na liečbe adalimumabom subjektívne cítil horšie ako pred nastavením na liečbu, objektívne s výraznou aktivitou ochorenia, s výraznou infiltráciou axíl a s prechodom do nekrózy tkaniva až do tej miery, že nebol schopný abdukcie. Momentálne je po radikálnej excízii s ponechaním na sekundárne hojenie (Obr. 8, 9). Otázkou však ostáva jeho ďalšie nastavenie na systémovú liečbu.



Obr. 9 • Operačné riešenie lézií HS v axile, štádium hojenia

Hidradenitis suppurativa Hurley III, diagnóza po 20 rokoch – kazuistika č. 3

Túto kazuistiku uvádzame z dôvodu zdokumentovania problematickej diagnostiky HS, založenej predovšetkým na klinickom obraze ochorenia, kde bola HS v dôsledku nesprávnej diagnostike potvrdená, a tým aj liečená až po mnohých rokoch trvania ochorenia.

55-ročný muž, bez významnej rodinnej anamnézy, silný fajčiar, index telesnej hmotnosti (BMI) v norme (hmotnosť 65 kg, výška 160 cm). V čase prvých kožných prejavov bol bez iných zdravotných ťažkostí a nebol liečený na iné ochorenia. Približne vo veku 30-tich rokov pozoroval tvorbu hnisavých vredov v axilárnej a gluteálnej oblasti. Prvé roky trvania ochorenia bol pacient bez liečby, potom nasledovali opakované incízie chirurgom a krátkodobá opakovaná liečba systémovo podávanými abtibiotikami. Konzultovaný imunológ klasifikoval stav ako poruchu imunity, ordinovaná imunomodulácia bola liečebne neefektívna. Stav bol dlhé roky diagnosticky vedený ako recidivujúce

abscesy a perianálne fistuly. V roku 2006 bol odoslaný ku gastroenterológovi ako suspektná fistulujúca forma *m. Crohn*, kde bol kolonoskopicky pozorovaný tumor infiltrujúci stenu *colon transversum*. Nasledovala resekcia *colon transversum* a pre perianálne fistuly terminálna sigmostómia s histologicky verifikovaným inflamatórnym pseudopolypom. Vzhľadom na plazmocytárnu infiltráciu sliznice čreva a hyperpláziu lymfoidného tkaniva bolo vyslovené podozrenie na ochorenie IBD (zápalové ochorenie čriev) charakteru. Hodnoty celkových antinukleárných protilátok (ANA), perinukleárných protilátok proti neutrofilom, resp. proti myeloperoxidáze neutrofilov (p-ANCA), cytoplazmatických antinukleárných protilátok (c-ANCA) boli v norme, ale s prítomnou vysokou zápalovou aktivitou a sideropenickou anémiou stredného stupňa, ďalej monoklonálnou gamapatiou IgG a IgA, hyperimunoglobulinémiou IgE, kombinovaný trombofilný stav, získaný antifosfolipidový syndróm, ako tiež s pozitívnou paraproteínu so zvýšenými hodnotami kappa a lambda

ľahkých reťazcov, pozitívitou beta-2 mikroglobulínu (Tabuľka č. 1). Na RTG kostí popisované prejasnenia v oblasti humeru a femuru, v dôsledku čoho pre podozrenie z plazmocytómu bola indikovaná biopsia kože, inguinálnej lymfatickej uzliny a trepanobiopsia kostnej drene.

Biopsia kože zobrazila v pars papularis a reticularis dermis ložiskovú fibrózu a dilatáciu cievnych priestorov s extenzívnym zmiešaným zápalovým infiltrátom tvoreným populáciou T (CD3+) a B (CD20+) buniek s prímiesou polyklonálnych plazmocytov (kappa reťazce - K+, lambda reťazce - L+) a neutrofilných leukocytov.

V excíziách z inguinálnej lymfatickej uzliny sa nachádzal obraz chronickej nešpecifickej, etiologicky nepríznačnej lymfadenitídy s polyklonálnou plazmocytózou a profilom CD20+, CD3+, CD30 disperzne+, K+, L+, bez známok primárnej alebo sekundárnej malignity. Trepanobiopsia kostnej drene opakovane vykonaná 3-krát v intervale 10

rokov potvrdila obraz aktivácie granulocytového, menej megakaryocytového radu. Granulopoéza proliferovala tak paratrabekulárne ako aj v interstíciu so zachovanou maturáciou, s fokálnym posunom doľava bez zmnženia blastov, erytropoéza len relatívne redukovaná s črtami ľahkej dyserytropoézy. V interstíciu bola prítomná difúzna ľahká fibróza (MF0). V tomto teréne sa nachádzali početné, prevažne v perivaskulárnych zhlukoch nakopené zrelé plazmocyty (CD 138+), exprimujúce obidva ľahké reťazce Ig (K+, L+) s miernou prevahou pozitivity kappa s infiltráciou kostnej drene 10 %, tiež s prítomnosťou malobunkového lymfoidného agregátu zloženého zo zmesi B a T buniek. Kostná dreň teda bola s prítomnými sekundárnymi reaktívnymi zmenami hemopoézy, bez prítomnosti klonálnej proliferácie plazmocytov, či inej malignity. Stav bol uzavretý ako MGUS syndróm, teda monoklonálna gamapatia nejasnej etiológie, pôvodne tzv. benígna monoklonálna gamapatia.

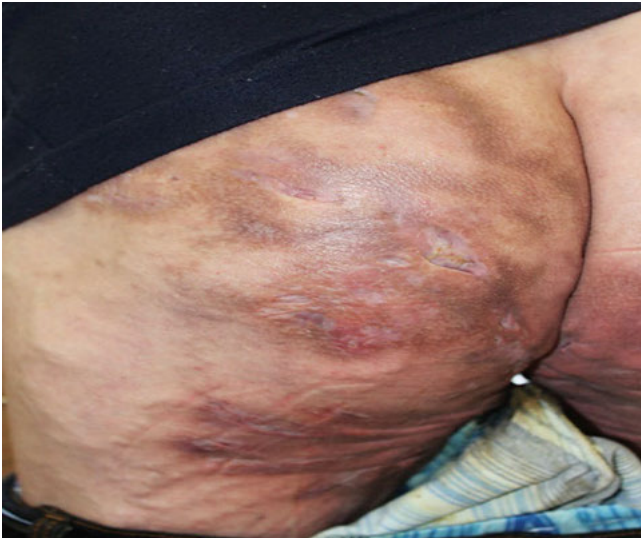
Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
IgE	3453	100	kU/L
IgG	28,620	7,0-16,0	g/L
IgA	13,30	0,63-4,84	g/L
Kappa	75,39	3,30-19,40	mg/L
Lambda	49,88	5,71-26,30	mg/L
Paraprotein	Pozit.-10,0	0,0	G
Beta-2-mikroglobulin	2,77	0,8-1,8	mg/L
Albumin	30,4	35,6-50,0	g/L
CRP	47,4	0,0-5,0	mg/L
Serum Fe	2,6	7,2-21,5	umol/L
Transferrin-TRF	1,68	2,00-3,60	g/L
Leukocyty-WBC	12,10	3,90-10,00	10 ⁹ /L

Aj keď opakované kolonoskopie s rebiopizáciou nepotvrdili aktívne štádium m. Crohn, vzhľadom na prvú histológiu a klinický obraz perianálnych fistúl bol pacient diagnosticky uzavretý ako m. Crohn s extraintestinálnou symptomatológiou. Nasledovala 9 mesačná liečba azathioprinom v dávke 100 mg/deň, bez klinickej odozvy. V priebehu roka 2009 z indikácie m. Crohn bol pacient nastavený na infliximab v dávke 5 mg/kg i.v. v týždňoch 0, 2, 6 a následne kontinuálne každých 8 týždňov. V období liečby infliximabom, podľa zdravotnej dokumentácie, fistuly prestali secernovať, infiltráty v gluteálnej oblasti a v oblasti hornej tretiny stehien zmäkli, a poklesli zápalové markery. Po viac ako roku bola liečba infliximabom gastroenterológom hodnotená ako neefektívna, a preto bola ukončená. Pacientovi bola konzultovaným chirurgom indikovaná

abdominoperitoneálna resekcia rekta, s ktorou nesúhlasil. Počas hospitalizácie na internom oddelení konzultovaný dermatológ na základe početných fistúl v gluteálnej a axilárnej oblasti ochorenie diagnosticky uzavrel ako ťažkú formu HS. V tomto období bol prakticky 2 roky pacient bez akejkoľvek systémovej liečby, čo spôsobilo výrazné zhoršenie nálezu v genitofemorálnej oblasti s množstvom výrazne bolestivých indurácií, abscesov a permanentne secernujúcich fistúl, biochemicky s c-reaktívnym proteínom (CRP) nad 100,0 g/ml. Pacient bol nastavený na adalimumab 160 mg (0. týždeň), 80 mg (2. týždeň) a 40 mg (4. týždeň), nasledovala kontinuálna liečba adalimumabom v dávke 1-krát 40 mg týždenne s.c. Liečbou adalimumabom došlo k ústupu infiltrácie v gluteálnej a femorálnej oblasti, ako aj fistúl bez spontánnej supurácie a bez vzniku nových aktívnych prejavov HS

(Obr. 10, 11). Pacient bol spokojný, bez bolestí, skóre HiSCR ostávalo 100 %. Pacient v súčasnosti odmieta chirurgickú intervenciu ako kombináciu liečby adalimumabom, v ktorej pokračujeme v nezmenenom liečebnom režime dodnes. Počas proťahovaného infektu horných dýchacích ciest došlo ku miernemu zhoršeniu klinického nálezu. Nevznikli nové aktívne prejavy HS, opakovane však vznikla supurácia z fistúl v gluteálnej a infiltrácia v axilárnej oblasti. Liečba bola posilnená ampicilínom v dávke 2,0 g denne po dobu 2 týždňov, s následným upokojením nálezu.



Obr. 10 • Ťažká forma HS gluteálnej oblasti. Liečbou adalimumabom dominuje fibrotizácia lézií bez zápalovej indurácie, secernácie a bez novotvorby fistúl a abscesov

HS je ochorením skôr neznámym ako raritným. V literatúre sa udáva v priemere 7-ročný interval od vzniku prvých symptómov po stanovenie diagnózy HS. V tomto časovom intervale však už mnohí pacienti prechádzajú do klinicky ťažkých foriem HS so silnou psychosociálnou frustráciou. Prezentovaný pacient bol navyše pri nesprávne stanovenej diagnóze rozporupne liečený. Bol síce nastavený na jednu z možných liečebných schém indikovaných v liečbe ťažkých foriem HS, pri nesprávnej diagnóze však potenciálna efektívnosť liečby nebola správne vyhodnotená a pacient bol nesprávne manažovaný.



Obr. 11 • Analogický obraz ako pri Obr. 8. V axilách prevláda obraz fibrotizácie lézií HS bez fistúl a secernácie. Badateľný výrazný ústup infiltrácie aj zápalu. Liečebný efekt adalimumabu.

Záver

Najdôležitejšie je, aby lekár (dermatológ) vyšetril pacienta a čo najskôr stanovil správnu diagnózu HS a na základe rozsahu ochorenia ako aj s HS asociovanými ochoreniami (depresia, m. Crohn a ďalšie) volil optimálnu liečbu. Pri stanovení komplexného pohľadu na pacienta s HS,

ako aj zvolený ďalší liečebný postup, napríklad chirurgická intervencia a následná dlhodobá starostlivosť o pacienta [12, 13], je nutná interdisciplinárna spolupráca dermatológ – chirurg.

Spracovanie údajov a vyšetrení HS je u detí a dospievajúcich pacientov tiež mimoriadne dôležité a musí byť vykonané na vysokej profesionálnej úrovni.

Literatúra

1. Jemec GB, Wendelboe P: Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of hidradenitis suppurativa. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:971-974.
2. Brocard A, Dreno B: Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1146-1152.
3. Gener G, Canoui-Poitine F, Revuz JE: Combination therapy with clindamycin and rifampicin for hidradenitis suppurativa: a series of 116 consecutive patients. *Dermatology* 2009;219:148-154.
4. van der Zee HH, Boer J, Prens EP: The effect of combined treatment with oral clindamycin and oral rifampicin in patients with hidradenitis suppurativa. *Dermatology* 2009;219:143-147.
5. Boer J, Nazary M: Long-term results of acitretin therapy for hidradenitis suppurativa. Is acne inversa also a misnomer? *Br J Dermatol* 2011;164:170-175.

6. Pastuszka M, Kaszuba A: Acitretin in psoriasis treatment – recommended treatment regimens. *Post Dermatol Alergol* 2012;94-103.
7. Yazdanyar S, Boer J, Ingvarsson G: Dapsone therapy for hidradenitis suppurativa: a series of 24 patients. *Dermatology* 2011; 222:342-346.
8. Soria A, Canoui-Poitrine F, Wolkenstein P: Absence of efficacy of oral isotretinoin in hidradenitis suppurativa: a retrospective study based on patient's outcome assessment. *Dermatology* 2009;218:134-135.
9. Kim ES, Grnock-Jones KP, Keam SJ: Adalimumab: a review in hidradenitis suppurativa. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:545-552.
10. Hurley HJ: Axillary hyperhidrosis, apocrine bromhidrosis, hidradenitis suppurativa, and familial benign pemphigus: surgical approach, In: Roenigh RK, Roenigh HH (eds). *Dermatologic surgery*. Marcel Dekker, New York; 1989; 729-739.
11. Kimball AB, Okun MM, Williams DS et al: Two phase 3 trials of adalimumab for hidradenitis suppurativa. *N Engl J Med* 2016;375(5):422-434.
12. Barnerjee AK: Surgical treatment of hidradenitis suppurativa. *Br J Surg* 1992;79:863-866.
13. van Rappard DC, Mooij JE, Mekkes JR: Mild to moderate hidradenitis suppurativa treatment with local excision and primary closure. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:898-902.

Apremilast v liečbe ťažkej formy psoriázy u pacienta s malígnym melanómom v anamnéze

Apremilast in the Treatment of a Severe Form of Psoriasis in a Patient with Malignant Melanoma according to the Case History

Kozub, P. , Bugárová J., Kováčová J., Eliášová L.

Dermatovenerologické oddelenie FNŠP Nové Zámky

korešpondencia: peter.kozub.derm@gmail.com

Súhrn

Prezentujeme prípad pacienta s ťažkou formou psoriázy a onkologickým ochorením v anamnéze, úspešne liečeného apremilastom. U pacienta bol pred 10 rokmi diagnostikovaný malígnym melanóm, ktorý bol kompletne odstránený v roku 2007 bez potreby následnej onkologickej liečby. Odvtedy je pravidelne sledovaný u onkodermatológa. Z tohto dôvodu nemohol byť pacient liečený fototerapiou, metotrexátom, cyklosporínom ani inou imunosupresívnou liečbou, vrátane biologickej liečby. Liečbu acitretínom vo vyšších dávkach pacient netoleroval, nižšie dávky neboli účinné, preto bola zahájená liečba apremilastom s veľmi rýchlym nástupom účinku a veľmi dobrým efektom liečby už po niekoľkých mesiacoch.

Kľúčové slová: apremilast, psoriasis, melanoma malignum

Abstract

In this article we present a clinical case of an oncological patient with very severe psoriasis successfully treated by apremilast. 10 years ago the patient was diagnosed with melanoma malignum. In 2007 the melanoma was completely removed and there was no following oncological treatment needed. Since that time he has been regularly monitored by his oncodermatologist. The oncological disease was the main reason why the patient could not be treated by phototherapy, methotrexate, cyclosporine or by another immunosuppressive drug including biological treatment. He was treated by acitretin in higher doses but he didn't tolerate it well. Since lower doses of acitretin were not effective, the treatment with apremilast was launched. This treatment was initiated with a very fast onset and a very good treatment effect as early as a few months later.

Key words: apremilast, psoriasis, malignant melanoma

Úvod

Apremilast je inhibítorom fosfodiesterázy 4 (PDE4). Zvýšená aktivita PDE4 vedie u pacientov so psoriázou k zvýšenému rozkladu cyklického adenozin monofosfátu (cAMP) na adenozin monofosfát (AMP). Cyklický AMP je dôležitou súčasťou bunky, nakoľko reguluje intracelulárne cytokínové prostredie. Pri jeho nedostatku dochádza k nerovnováhe medzi prozápalovými a protizápalovými cytokínmi v prospech prozápalových cytokínov, čo v prípade psoriázy vedie ku vzniku charakteristických kožných prejavov. Inhibíciou PDE4 sa zvyšuje množstvo cyklického AMP v bunke. Tým sa vyrovnáva nerovnováha medzi prozápalovými a protizápalovými cytokínmi. Možno povedať, že apremilast pôsobí ako vnútrobunkový imunoregulátor. Neblokuje však priamo nijaký cytokín ako je to pri aktuálne dostupnej biologickej liečbe a tým sa stáva vhodnou alternatívou liečby u tých pacientov, u ktorých imunosupresívna liečba nie je z rôznych dôvodov vhodná.

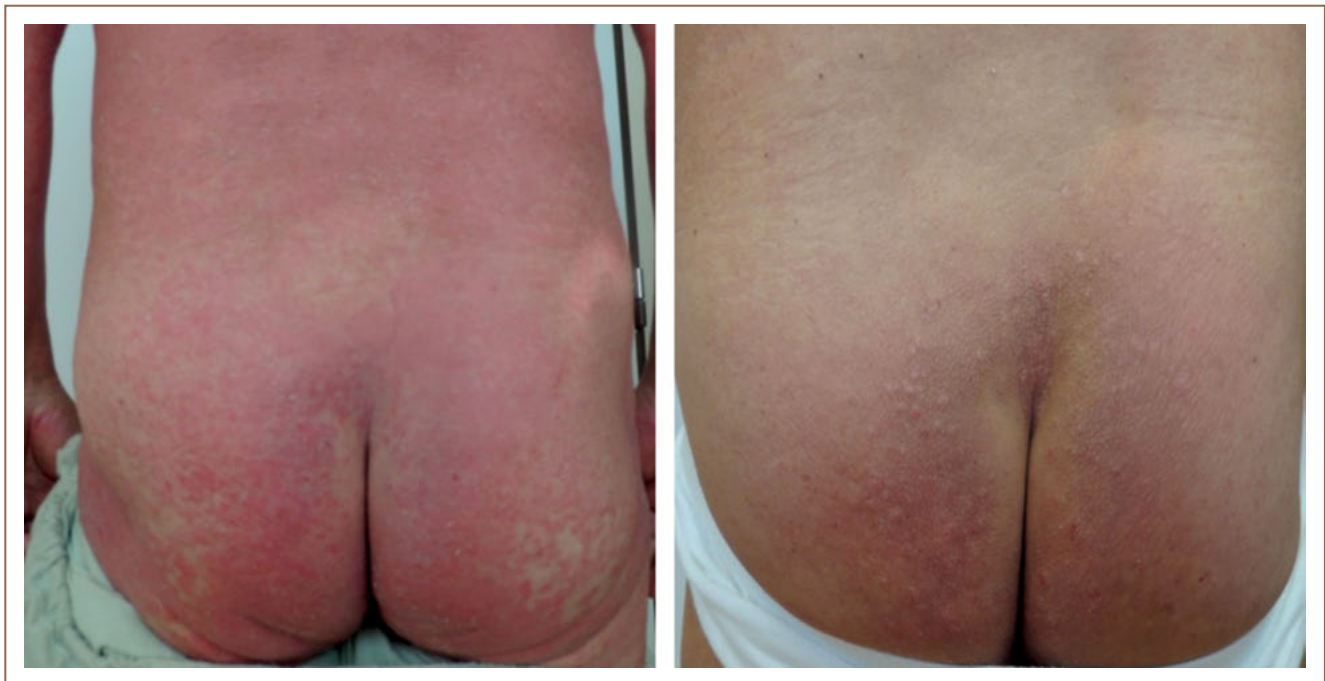
Prezentujeme pacienta s ťažkou formou psoriázy a malígnym melanómom v anamnéze a jeho úspešnú liečbu apremilastom.

Kazuistika

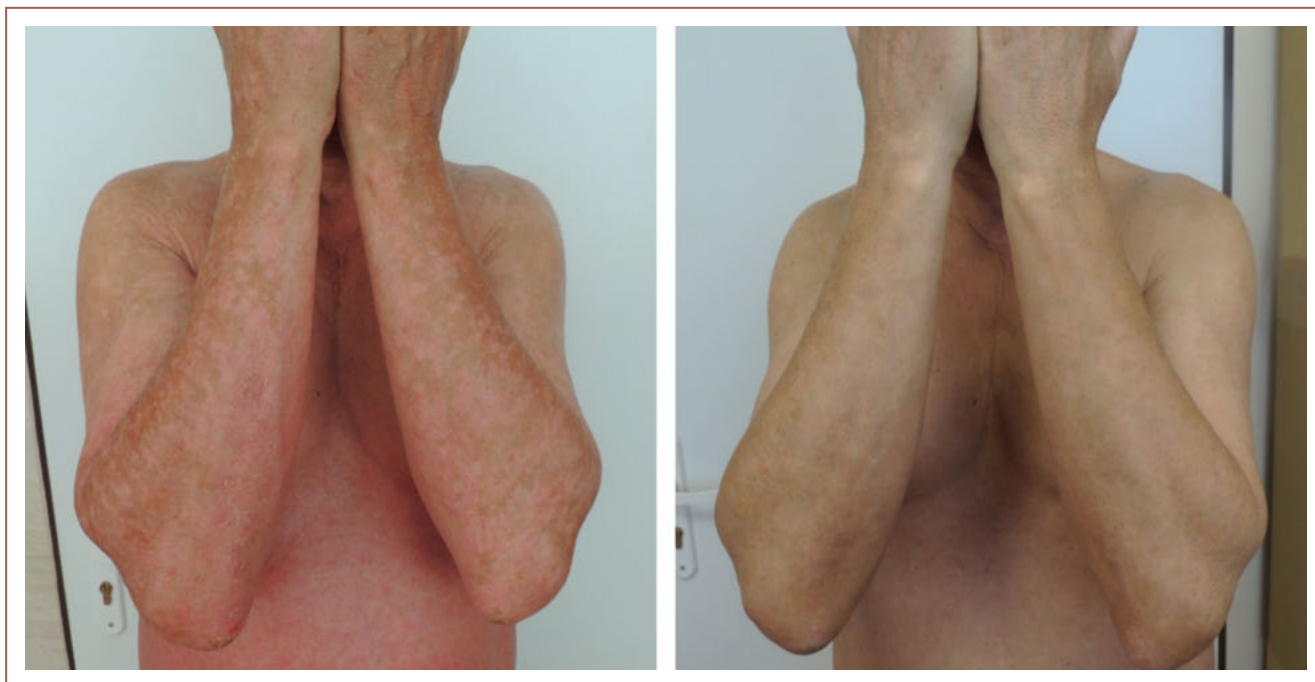
V septembri 2016 bol na Dermatovenerologické oddelenie FNŠP v Nových Zámkoch prijatý 56-ročný pacient (výška 178 cm, hmotnosť 90 kg, BMI 28,4, obvod pásu 103 cm) s generalizovanou chronickou ložiskovou psoriázou, liečený aj na arteriálnu hypertenziu. Rodinná anamnéza na psoriázu bola negatívna. Prvé prejavy psoriázy vznikli v roku 1987 vo vlasoch, postupne sa ložiská šírili na lakty a kolena, neskôr generalizovali aj na zvyšné časti tela. Bolesti kĺbov spojené s opuchom, rannou stuhnutosťou pacient neudával, udával iba občasné bolesti bedrových kĺbov. Na nechtách bol prítomný len *pitting*. Prvé roky ochorenia bol liečený iba rôznymi lokálnymi externami a chodil do kúpeľov. To stačilo na potlačenie klinických prejavov psoriázy. V roku 2007 bol u neho diagnostikovaný malígnym melanóm na pravej lopatke (Breslow 2,1 mm, Clark III), ktorý bol kompletne excidovaný bez potreby následnej onkologickej liečby. Odvtedy je pravidelne sledovaný u onkodermatológa a z hľadiska liečby psoriázy preto nie je odporúčaná imunosupresívna liečba vrátane fototerapie, cyklosporínu, metotrexátu a biologickej liečby. Dlhú celkovú liečbu

nepotreboval, nakoľko psoriatické ložiská boli prítomné iba na lakt'och, kolenách a vo vlasatej časti hlavy. Lokálna liečba a balneoterapia postačovala na zvládnutie prejavov. V lete v roku 2015 však došlo k výraznému zhoršeniu a generalizácii ložísk psoriázy na celom tele (PASI 25,2) s potrebou zahájenia systémovej liečby. Liečba acitretínom v dávke 25 mg/deň ani po mesiaci nepreukázala žiaduci liečebný efekt, a preto bola dávka acitretínu zvýšená na 50 mg/deň a jednorázovo bol intramuskulárne podaný depotný kortikosteroid, s výrazným ústupom prejavov psoriázy. Dávku 50 mg/deň pacient netoleroval pre výraznú suchosť kože a slizníc a bolestivých ragád na dlaniach a perách. Po znížení dávky acitretínu sa začali tvoriť nové ložiská psoriázy (až do PASI 36,6). Pre progresiu ochorenia bola zahájená liečba apremilastom, nakoľko táto molekula nie je kontraindikovaná u pacientov s onkologickým ochorením. (Obr. 1 – 3). Napriek skutočnosti, že protokol na zahájenie liečby chronickej ložiskovej psoriázy apremilastom si nevyžaduje ďalšie vyšetrenia, pacient bol vyšetrený na krčný a stomatologický fokus s negatívnym nálezom, urologické vyšetrenie potvrdilo kalikolitiázu s cystou ľavej obličky a novozistenú hyperpláziu prostaty, pľúcne vyšetrenie bolo v norme, Quantiferon Gold test bol negatívny. Hodnoty parametrov krvného obrazu a základných biochemických parametrov boli v medziach referenčných hodnôt až na

zvýšenú hodnotu kyseliny močovej (508 umol/l; norma 208-428) a cholesterolu (7,88 mmol/l; norma 0,0-5,17). Hodnoty ASLO a reumatoidného faktora boli tiež negatívne. Po prvých 5-tich dňoch postupného zvyšovania dávky apremilastu prešiel pacient od 6. dňa na plnú dennú dávku apremilastu, teda 2-krát 30 mg denne. Gastrointestinálne ťažkosti v zmysle nauzey alebo hnačiek sa u pacienta nevyskytli ani na začiatku ani v ďalších mesiacoch liečby. V októbri 2016 absolvoval kúpeľnú liečbu v Smrdákoch bez fototerapie, kde dostal infekciu horných dýchacích ciest (laryngitída s rinofaryngitídou) so subfebriliami a vysokou hodnotou zápalových parametrov (CRP 85 mg/l; norma 0,0-5,0). Do liečby bol preto pridaný cefuroxim a kúpeľná liečba musela byť predčasne ukončená. Napriek tomu však k zhoršeniu psoriázy nedošlo. Naopak, efekt liečby apremilastom bol nielen veľmi dobrý, ale aj veľmi rýchly. Na kontrole v 6. týždni liečby boli prítomné už iba ložiská psoriázy veľkosti dlane nad oboma koxami, drobné ložiská v gluteálnej oblasti a nad hánkami s PASI 1,0, bez subjektívnych ťažkostí (Obr. 1 – 3). Na nechtoch bol *pitting* bez zmeny. V tomto období sa objavil výsev hnedých makúl na ramenách, stehnách a chrbte klasifikovaných ako možná eruptívna lentiginóza, pravdepodobne navodená liečbou apremilastom (Obr. 4). V ďalších týždňoch však k pribúdaní nových makúl nedošlo a biopsia preto nebola robená. Veľmi dobrý efekt liečby s minimálnymi vyššie uvedenými ložiskami psoriázy a dobrou toleranciou trvá aj v 24. týždni liečby apremilastom.



Obr. 1 • Chrbát pred liečbou (ľavá časť obrazu) a počas liečby apremilastom, výrazná regresia prejavov psoriázy (pravá časť obrazu)



Obr. 2 • Hrudník pred liečbou apremilastom (ľavá časť obrazu), počas liečby apremilastom - úplná regresia prejavov psoriázy na hrudníku (pravá časť obrazu)



Obr. 3 • Dolná končatina pred liečbou apremilastom (obraz vľavo), regresia prejavov počas liečby apremilastom (obraz vpravo)

Diskusia

Apremilast rozširuje liečebné možnosti chronickej ložiskovej psoriázy a psoriatickej artritídy. Po niekoľkých desaťročiach je to prvý nebiologický perorálne užívaný liek na Slovensku s dobrou účinnosťou a dlhodobou bezpečnosťou. Klinické štúdie III. fázy (ESTEEM 1 a ESTEEM 2) naznačujú, že pôjde o liek s pomalším nástupom účinku, jeho účinnosť však s odstupom času rastie [1, 2]. V štúdií ESTEEM 1 dosiahlo PASI 75 v 52. týždni až 61 % pacientov, ktorí boli v 32. týždni znova randomizovaní na apremilast [1]. V reálnej praxi sa však pravdepodobne budeme môcť stretávať aj s takým rýchlym nástupom účinku a takou dobrou účinnosťou ako to bolo v prípade popísaného pacienta. Nespornou výhodou liečby apremilastom bude najmä jeho vysoký bezpečnostný profil, o čom svedčí aj skutočnosť, že u pacientov nie je nutné sledovať biochemické parametre v priebehu liečby. Zníženie dávky na polovicu sa odporúča len u pacientov s obličkovým ochorením pri poklese klírens kreatinínu pod 30 ml/min. V prvom mesiaci liečby boli hlásené častejšie hnačky a nauzea, preto sa dávka apremilastu postupne zvyšuje. V prípade výskytu týchto ťažkostí však nie je nutné liečbu prerušiť, časom tieto s podpornou symptomatickou liečbou alebo aj bez nej ustúpia. Počas liečby sa môžu vyskytovať bolesti hlavy, chudnutie, insomnie. U psychiatrických pacientov alebo u pacientov užívajúcich lieky s možným vplyvom na vznik suicidálnych myšlienok treba nasadenie



Obr. 4 • Lentiginóza vnútornej strany stehna počas liečby apremilastom

apremilastu dôkladne zvážiť [3]. V každom prípade predstavuje apremilast novú účinnú a dlhodobu bezpečnú liečbu psoriázy, z ktorej môže profitovať veľké množstvo pacientov.

Literatúra

1. Papp K. et al.: Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM1)). *J Am Acad Dermatol* 2015;73:37-49.
2. Paul C. et al.: Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM2). *Brit J Dermatol* 2015;173:1387-1399.
3. SPC lieku Otezla.

ČISTÁ KOŽA PRE DOTYK

Účinnosť v 12. týždni dosiahla až (skóre UNCOVER 2):¹⁾

90% PASI 75 71% PASI 90 41% PASI 100

Skrátená informácia o lieku:

Taltz 80 mg injekčný roztok naplnený v pere. **Účinná látka:** Ixekizumab 80 mg v 1 ml. **Indikácie:** Liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. **Kontraindikácie:** Závažná precitlivosť na liečivo alebo na pomocné látky, klinicky významné aktívne infekcie (napr. aktívna tuberkulóza). **Osobitné upozornenia:** Opatrnosť u pacientov s klinicky významnou chronickou infekciou. Ak pacient nereaguje na štandardnú liečbu alebo ak sa infekcia stane závažnou, podávanie Taltzu prerušte, kým sa infekcia nevylieči. Taltz sa nesmie podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou (TBC). Pred začiatkom podávania Taltzu pacientom s latentnou TBC zväzťe protituberkulóznu liečbu. Boli hlásené závažné a zriedkavo aj neskoré reakcie z precitlivenosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivenosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Taltzu pacientom so zápalovým črevným ochorením vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy a pacienti majú byť dôkladne sledovaní. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie (najčastejšie erytém a bolesť) a infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída). Ďalej boli hlásené: tinea, orofaryngálna bolesť, nevoľnosť, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopenia, žihľavka. Infekcie boli hlásené u 52,8 % pacientov a závažné infekcie boli hlásené u 1,6 % pacientov. U 9 % pacientov sa pozorovala neutropénia, u 0,1 % pacientov sa pozoroval počet neutrofilov <1 000 buniek/mm³, ale vo všeobecnosti neutropénia nevyžadovala prerušenie podávania Taltzu. U 3 % pacientov sa zmenil počet krvných doštičiek z normy na hodnoty <150 000 doštičiek/mm³ a ≥75 000 doštičiek/mm³. Trombocytopenia môže pretrvávajúť, fluktuovať alebo byť dočasná. U 9–17 % pacientov sa vytvorili protilátky proti lieku; približne u 1 % pacientov sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace so zníženou klinickou odpoveďou. **Interakcie:** Protizápalová liečba môže ovplyvniť hladiny CYP450 - preto sa má zväziť terapeutické monitorovanie substrátov CYP450 s úzkym terapeutickým indexom (napr. warfarínu). **Dostupné liekové formy:** Balenie s 2 naplnenými perami (každé pero s 80 mg ixekizumabu v 1 ml). **Dávkovanie a spôsob podávania:** 160 mg v subkutánnej injekcii (dvoch 80 mg injekciách) v 0. týždni, po ktorej nasleduje 80 mg (jedna injekcia) v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni, potom udržiavacie dávky s 80 mg (jedna injekcia) každé 4 týždne. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú k dispozícii len obmedzené údaje. Roztok sa nemá triasť. **Gravidita a laktácia:** Ženy vo fertílom veku majú počas liečby a najmenej 10 týždňov po liečbe používať účinnú antikoncepciu. Počas gravidity je vhodnejšie sa vyhnúť používaniu Taltzu. Je potrebné sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť podávanie Taltzu. **Podmienky uchovávania:** Uchovávajúte v chladničke (2 °C–8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis a liek je hrađený z verejného zdravotného poistenia od 1. 4. 2017. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1085/002. **Dátum poslednej revízie textu:** Október 2016.

Pred predpisovaním sa prosím zoznámte s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. Podrobné informácie o lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>, alebo na adrese: Eli Lilly Slovakia, s. r. o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, tel.: 02/20663111, fax: 02/20663119.

Referencie: 1) SPC Taltz

Ixekizumab, nová molekula v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy

Ixekizumab, a New Molecule in the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis

Péč, J.¹, Valentová, V.², Péčová, T.¹

¹Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

²Ústav lekárskej biológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori uvádzajú základné imunologicky mediované patomechanizmy, ktoré prebiehajú v léziách psoriázy vrátane aktivácie dendritických buniek, T-lymfocytov, keratinocytov, ako aj ďalších celulórných elementov uvoľňujúcich cytokíny. Autori sa zamerali na popis základných funkcií Th17 lymfocytov, interleukínu 17A a blokátora IL-17A ixekizumabu. Nová humanizovaná monoklonálna protilátka ixekizumab má veľmi dobrý liečebný efekt s rýchlym nástupom účinku v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, a to aj u pacientov súčasne s psoriázou nechtov a kapilícia, alebo u pacientov predliečených inými biologikami. Efekt liečby ixekizumabom pretrváva, alebo sa zvyšuje aj v priebehu 60-tich týždňov liečby. Bezpečnostný profil zodpovedá antagonizmu IL-17A.

Kľúčové slová: psoriasis, Th17 lymfocyty, IL-17, ixekizumab

Abstract

The authors present the immunologically mediated pathomechanisms that take place in psoriatic lesions, including activation of dendritic cells, T-cells, keratinocytes and other cell's types releasing cytokines. The authors focused on description of functions of Th17 lymphocytes, interleukin 17A and IL-17A inhibitor ixekizumab. The new humanized monoclonal antibody ixekizumab has very good therapeutic effect with fast onset of action in the treatment of chronic plaque psoriasis, as well as in psoriasis of nails and scalp or in biologically pre-treated patients. Therapeutic effect of ixekizumab is maintained, or even increases during 60 weeks of treatment. The safety profile is adequate to the IL-17A inhibition.

Key words: psoriasis, Th17 lymphocyte cells, IL-17, ixekizumab

Všeobecný náhľad na priebeh psoriázy

Na spustenie psoriázy u geneticky predisponovaných jedincov, ktorí nesú alely génov vnímavosti, sú potrebné určité faktory [1]. Endogénne faktory spúšťajúce psoriázu sú infekcie, lieky, metabolické faktory, gravidita, diéta, alkohol, fajčenie, psychogénne faktory, stres. Exogénne faktory môžu byť fyzikálneho alebo chemického pôvodu, a tiež zápalové dermatózy s postihnutím epidermis.

V prvej fáze rozvoja patogenézy keratinocyty vystavené stresu uvoľnia vlastnú DNA, ktorá tvorí komplexy s antimikrobiálnym peptidom LL37, ktorý zase aktivuje plazmatické dendritické bunky (DC). DC bunky slúžia ako antigén prezentujúce bunky (APC). Aktivované plazmatické DC produkujú IFN- α . Keratinocytmi produkovaný IL-1 β , IL-6 a TNF a IFN- α produkovaný plazmatickými DC, aktivujú dermálne DC. Tie migrujú do kožných lymfatických uzlín, aby prezentovali antigén (vlastný alebo mikrobiálny) naivným T-lymfocytom a spustili ich diferenciaciu na Th1 a/alebo Th17 typ.

Th1 lymfocyty exprimujú „cutaneous leukocyte antigen“ (CLA), CXC chemokínový receptor 3 (CXCR3) a C chemokínový receptor 4 (CCR4). Th17 exprimujú CLA a receptory chemokínov CCR4 a CCR6. Oba typy T-lymfocytov migrujú lymfatickými a krvnými cievami do psoriatickej dermis, kam sú atrahované chemokínmi keratinocytov. Táto súhra nakoniec vedie k vzniku psoriatickej lézie. Th17 lymfocyty produkujú IL-17A, IL-17F a IL-22, ktoré ďalej stimulujú proliferáciu keratinocytov a produkciu β -defenzínov, S100 proteínov a chemokínov priťahujúcich neutrofile. Zápalové DC bunky produkujú IL-23, oxid dusný (NO) a TNF.

Na dermo-epidermálnom spojení pamäťové CD8+ bunky exprimujú VLA1 (*very late atg 1*), ktorý sa viaže na kolagén IV, čím umožní vstup CD8+ T-lymfocytov do epidermis a zabezpečí tým ich spoluúčasť na patogenéze ochorenia. Komunikácia medzi keratinocytmi produkujúcimi TNF, IL-1 β a TGF- β a fibroblastami, ktoré zase uvoľňujú

KGF (*keratinocyte growth factor*), EGF (*epidermal growth factor*). TGF- β má úlohu pri reorganizácii tkaniva a ukladaní extracelulárnej matrix (kolagén a proteoglykány) [1].

Psoriáza je teda výsledkom zlej komunikácie medzi imunitnými bunkami a keratinocytmi v koži. Úlohu tu zohráva pravdepodobne hlavne IL-23 a Th17 bunky [2].

Th17 lymfocyty

Pomocné T-lymfocyty boli donedávna klasifikované na Th1 (T helper 1) a Th2, v závislosti od produkcie príslušných cytokínov, IFN- γ a IL-4. Nový typ Th buniek, Th17, sa spája s autoimunitnými zápalovými ochoreniami, študovanými na myších modeloch daných ochorení [3, 5, 6].

Th17 T-lymfocyty chránia organizmus proti extracelulárnym patogénom, ale zohrávajú tiež kľúčovú úlohu v patogenéze psoriázy. Dôkazy podporujú teóriu, že pamäťové T-lymfocyty, ktoré vzniknú počas imunitnej reakcie, prežívajú a ostávajú v koži dlhší čas a poskytujú lokálnu a rýchlu ochranu pri opätovnom vystavení príslušnému patogénu.

Zostáva nejasné, ktoré konkrétne cytokíny sa zúčastňujú na diferenciácii Th17. U myši a u ľudí sa s vývojom Th17 spájajú tieto cytokíny: TGF- β (*transforming growth factor beta*), IL-6, IL-21 a IL-23 [7, 8]. Predpokladá sa, že aj IL-1 zohráva v diferenciácii Th17 u ľudí určitú úlohu. Ďalšie proteíny zapojené do tohto procesu sú STAT3 (*signal transducer and activator of transcription 3*), ROR α (*retinoic-acid-receptor-related orphan receptors alpha*) a ROR γ [7].

U človeka je diferenciácia Th17 línie z naivných T-lymfocytov navodená kombináciou TGF β , IL-1 β a IL-23 [8]. IFN- γ a IL-4, ktoré sú hlavnými stimulátormi diferenciácie na Th1 a Th2, diferenciáciu Th17 regulujú v negatívnom smere [7].

Efektorové cytokíny Th17 buniek sú IL-17, IL-21 a IL-22 [9].

Vzťah medzi Th1 a Th17 stále nie je úplne jasný. Predpokladá sa, že dôležitú úlohu v psoriáze zohráva IL-17 produkovaný Th17 lymfocytmi [2, 10, 11].

Lowes a kol. v roku 2008 identifikovali diskretnú populáciu Th17 lymfocytov z dermis psoriatických pacientov, ktorá je odlišná od Th1 lymfocytov. mRNA pre IL-17 a IL-22 bola v psoriatických léziách zvýšená. Po liečbe cyklosporínom hladina oboch mRNA klesla [10].

Naivné CD4⁺ pomocné T-lymfocyty prechádzajú iniciálnou diferenciáciou na Th17-lymfocyty v prítomnosti TGF- β a IL-6, čo vedie k expresii IL-21. IL-21 udržuje diferenciáciu Th17-lymfocytov autokrinnou cestou a stabilizuje transkripčný program Th17-lymfocytov, vrátane expresie receptora IL-23 a receptora IL-1R1. IL-23 a IL-1, produkty aktivovaných myeloidných buniek, dokončujú diferenciačný program Th17-lymfocytov a pomáhajú udržať diferencované Th17-lymfocyty [7].

Zvýšená regulácia niektorých vysoko aktívnych súčastí vrodenej imunity u psoriatikov nemôže byť vysvetlená iba pomocou T-bunkovej hypotézy. Dôležité sú tiež napríklad keratinocyty [12, 13], neutrofilné granulocyty a prozápalové cytokíny vrátane TNF- α [14].

Interleukín-17

Interleukín-17 (IL-17, alebo IL-17A) je členom rodiny cytokínov IL-17. Do tejto rodiny patria aj IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) a IL-17F.

IL-17 vykazuje vysokú homológiu k vírusovému IL-17 kódovanému „*open reading frame*“ (ORF) T lymfotropného rhadinovírusu *Herpesvirus saimiri* [15]. Na vyvolanie reakcie sa IL-17 viaže na IL-17R receptor, ktorý má tri známe varianty IL-17RA, IL-17RB a IL-17RC [16].

IL-17 má mnoho prozápalových efektov na rôzne bunky, vrátane keratinocytov, makrofágov a endotelových buniek. Je spájaný prevažne s alergickými reakciami. Spúšťa produkciu IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β a GM-CSF, ako aj produkciu antimikrobiálnych peptidov [17, 18]. Taktiež vyvoláva tvorbu prostaglandínov (PGE₂) u rôznych typov buniek. U myši IL-17 indukuje autokrinnú produkciu IL-22, ktorá vyúsťuje do zápalového procesu a stenčovania epidermis a môže zohrávať dôležitú úlohu vo vývoji psoriázy [19, 20].

V psoriatických léziách bola dokázaná prítomnosť IL-17 mRNA [21] napriek tomu, že samotný IL-17 proteín v periférnej krvi psoriatických pacientov nebol vyšší ako u vyšetrených kontrolných skupín pacientov [22].

Komplex receptora pre IL-17 je zložený z dvoch podjednotiek, IL-17RA a IL-17RC. Tieto podjednotky kódujú SEF/IL-17R (SEFIR) domény. IL-17R viaže SEFIR doménu s adaptorovým ACT1 proteínom. Tento adaptorový proteín je zodpovedný za väzbu ďalších faktorov TRAF6 (*TNF Receptor associated factor family*) a TRAF3, ktoré sú nevyhnutné pri aktivácii kaskády nukleárneho faktora $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) [23].

Psoriáza je v súčasnosti klasifikovaná ako zmiešaná porucha Th1 a Th17 imunity [24].

IL-17 chráni ľudský organizmus pred patogénnymi baktériami a kvasinkovitými organizmami a má tiež význam v patogenéze zápalových črevných ochorení (IBD), ako sú ulcerózna kolitída a m. Crohn. Pri blokáde IL-17 môžu vzniknúť uvedené komplikácie, na čo je potrebné v klinickej praxi myslieť [25].

Ixekizumab – mechanizmus účinku

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá špecificky a s vysokou afinitou (disociačná konštanta K_d menej 3 pM) neutralizuje IL-17A (homodimér IL-17A/A ako aj heterodimér IL-17A/F), čím ovplyvňuje proliferáciu a aktiváciu keratinocytov, dendritických buniek a T-lymfocytov. Výsledkom týchto pochodov je útlm zápalovej reakcie, čo sa klinicky prejaví regresiou psoriatických ložísk. Schválenou indikáciou ixekizumabu je liečba stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.

Ixekizumab sa po úvodnej dávke 2 injekcií (160 mg) aplikuje vždy už iba v jednej injekcii (80 mg) subkutánne v týždňoch 0-2-4-6-8-10-12 a následne v udržiavacej liečbe každé 4 týždne kontinuálne. Ixekizumab má veľmi rýchly nástup účinku a veľmi vysokú šancu na dosiahnutie

terapeutickej odpovede, avšak v prípade, že sa nedostaví očakávaný liečebný efekt, je potrebné po 16 – 20 týždňoch liečbu ixekizumabom prehodnotiť [26].

Ixekizumab je rekombinantná protilátka, ktorá vzniká prenesením myšacieho CDR (*complementarity determining region*), ktorý bol vyselektovaný pre svoju vysokú špecificitu proti humánnemu interleukínu IL-17A, na variabilný fragment plne humánnej protilátky typu IgG4 a následnou génovou inžinierskou optimalizáciou tejto novo vzniknutej molekuly. Výsledná tzv. humanizovaná protilátka ixekizumab obsahuje 24 aminokyselín myšacieho pôvodu, zatiaľ čo 98,2 % všetkých aminokyselinových sekvencií je humánneho pôvodu [27]. Každá biologická látka – exogénneho, chimerického, humanizovaného alebo aj plne humánneho pôvodu – môže vyvolať v organizme tvorbu protilátok. Tieto protilátky môžu mať neutralizujúci efekt, môžu zvyšovať riziko nežiaducich reakcií, napríklad alergických, alebo môžu byť celkom asymptomatické [28]. V prípade ixekizumabu bol pomocou vysoko senzitivity detekčnej metódy ACE (*affinity capture elution test*) v štúdiách zistený výskyt autoprotilátok proti ixekizumabu u 9–17 % pacientov [26, 29]. Avšak iba u 1–2 % pacientov mali tieto autoprotilátky neutralizačný efekt, čím znížili maximálnu dosiahnutú účinnosť ixekizumabu v indukčnej liečbe u týchto pacientov zhruba na polovicu [30]. Výskyt autoprotilátok nemal efekt na znášateľnosť ixekizumabu a nijak nezvýšil počet nežiaducich reakcií, a to ani lokálnych reakcií v mieste vpichu injekcie [31].

Ixekizumab, liečba chronickej ložiskovej psoriázy, psoriázy nechtov a kapilícia

Do klinických štúdií liečby ixekizumabom boli vybraní dospelí pacienti so stredne závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou. Papp a spol. [32] na základe troch (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3) dvojito zaslepených randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií, v porovnaní s liečbou etanerceptom 50 mg s.c. 2 x týždenne pozorovali, že k rýchlemu nástupu účinku ixekizumabu dochádza už v prvom týždni. Koncom druhého týždňa je už v priemere redukované PASI o viac ako 50 %. Po 12-tich týždňoch liečby malo PASI 75 a PASI 100 až 38 % pacientov. Liečebný efekt bol u respondérov z 12. týždňa udržaný aj po 60-tich týždňoch. V štúdiu UNCOVER-3 bolo PASI 75 dosiahnuté a udržané v 60. týždni u 83 % pacientov a percento dosiahnutí PASI 100 stúpalo od 38 % pacientov v týždni 12 až po 55 % pacientov v týždni 60 [30].

V recentnej štúdiu IXORA-S bol porovnávaný ixekizumab s ustekinumabom v in-label dávkovaní u rovnakej populácii pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou. Po 12. týždni preukázal ixekizumab superioritu nad ustekinumabom v primárnom parametri PASI 90 (ixekizumab 74 % oproti 42 % ustekinumabu), aj v PASI 75 (91 % oproti 69 %) a PASI 100 (37 % oproti 15 %). Táto superiorita sa udržala aj v 24. týždni [33, 34].

Gottliebová porovnávala účinnosť ixekizumabu a etanerceptu u pacientov, ktorí boli alebo neboli predliečení biologickou liečbou (anti-TNF aj anti-IL12/23). Na rozdiel

od etanerceptu, ktorý mal u predliečených pacientov po 12-tich týždňoch šancu na dosiahnutie therapeutickej odpovede PASI 75 iba v 35 % oproti 51 % u pacientov biologicky naivných, biologicky predliečení pacienti mali pri liečbe ixekizumabom šancu na terapeutickú odozvu PASI 75 dokonca v 92 %, oproti 88 % u pacientov biologicky naivných. Obdobný trend platil pre oba preparáty aj u PASI 90 a PASI 100 [35].

V štúdiu UNCOVER-3 bol podrobne analyzovaný efekt ixekizumabu u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou, ktorí mali signifikantné postihnutie nechtovej platničky (NAPSI aspoň 16 s postihnutím aspoň 4 nechtovej rúk). V 12. týždni liečby ixekizumabom došlo k redukcii NAPSI v 39 % prípadov, čo bolo signifikantne vyššie oproti etanerceptu (28 %). V 60. týždni liečby ixekizumabom bolo bez známok postihnutia nechtovej platničky (NAPSI 0) už viac ako 50 % pacientov [36].

V rámci štúdiu UNCOVER boli špeciálne analyzovaní aj pacienti s chronickou ložiskovou psoriázou a bazálnym postihnutím skalpu. Po 12-tich týždňoch liečby ixekizumabom bolo dosiahnuté PSSI 75 (*Psoriasis Scalp Severity Index*) u 90 %, PSSI 90 u 83 % a PSSI 100 u 76 % pacientov, čo bolo signifikantne viac než pri placebe a etanercepte (73 %, 60 % a 51 %), pričom liečebný efekt na regresiu prejavov psoriázy vo vlasoch mal na ixekizumabe veľmi rýchly nástup účinku [37].

Znášanlivosť ixekizumabu v klinických štúdiách

Okrem výborného liečebného efektu bola liečba ixekizumabom dobre tolerovaná. Tolerabilita bola porovnateľná s etanerceptom aj ustekinumabom a nevykazovala prekvapivé výsledky, ktoré by sa nečakali od biologického preparátu zo skupiny inhibítorov IL-17A [34, 38]. S frekvenciou 2,5/100 paciento-rokov sa vyskytli kandidové, najmä mukokutánne infekcie, ktoré však nevedli ku generalizácii. Všetky prípady boli zaličené štandardným postupom a v žiadnom z prípadov nebolo potrebné prerušiť liečbu ixekizumabom. Nevyskytli sa žiadne prípady aktivácie tuberkulózy. V štúdiách sa vyskytlo niekoľko prípadov exacerbácie zápalových črevných ochorení, aj keď ich frekvencia bola, vzhľadom k vyššej incidencii týchto ochorení u psoriázy, relatívne nízka – 0,1/100 paciento-rokov prípadov m. Crohn a 0,2/100 paciento-rokov prípadov ulceróznej kolitídy [39]. Určitým špecifikom ixekizumabu bol výskyt reakcií v mieste podania injekcie, ktoré sa vyskytovali u cca 17 % pacientov, porovnateľne ako na etanercepte, s frekvenciou 3 reakcie na 100 injekcií. Tieto reakcie trvali v priemere 2–3 dni, vyskytli sa prevažne na začiatku liečby a pri pokračujúcej liečbe ich výskyt klesal. Ich pôvod nie je celkom jasný, ale nemá súvislosť s výskytom autoprotilátok proti ixekizumabu [31]. Výskyt kardiovaskulárnych príhod, malignít, depresie a suicidality nebol nápadný [39].

Liek je podľa SPC kontraindikovaný pri závažnej precitlivelosti a pri klinicky významných aktívnych infekciách (napr. pri aktívnej tuberkulóze). Pri liečbe ixekizumabom je potrebné dbať na zvýšenú opatrnosť pri

chronických alebo recidivujúcich infekciách, u pacientov s rizikom zápalových črevných ochorení byť si vedomý rizika reakcií z precitlivelosti a nepodávať živé vakcíny [26].

Záver

Ixekizumab predstavuje novú vysoko účinnú a cielene humanizovanú monoklonálnu protilátku proti interleukínu 17A v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, vrátane postihnutia nechtov aj kapilícia. Liečebný efekt podľa

klinických štúdií UNCOVER 1-3 má veľmi rýchly nástup a pretrváva aj v 60. týždni liečby. Okrem etanerceptu preukázal ixekizumab účinnosť superioritu aj nad ustekinumabom. Terapeutická účinnosť je vysoká aj u pacientov liečených inými biologikami. Bezpečnostný profil zodpovedá profilu antagonistu IL-17A s mierne zvýšeným rizikom infekcií, najmä slizničných kandidóz a môžu sa vyskytovať reakcie v mieste vpichu injekcie, najmä na začiatku liečby.

Literatúra

1. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ: Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009;9:679-691.
2. Nickoloff BJ: Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nature Medicine* 2007;3:242-244.
3. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, Weaver CT: Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol* 2005;6: 123-1132.
4. Yen D, Cheung J, Scheerens H, Poulet F, McClanahan T, McKenzie B, Kleinschek MA, Owyang A, Mattson J, Blumenschein W, Murphy E, Sathe M, Cua DJ, Kastelein RA, Rennick D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *J Clin Invest* 2006;116:1310-1316.
5. Bailey SL, Schreiner B, McMahon EJ, Miller SD. CNS myeloid DCs presenting endogenous myelin peptides 'preferentially' polarize CD4+ Th17 cells in relapsing EAE. *Nat Immunol* 2007;8:172-180.
6. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. Th-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 2007;8:345-350.
7. Dong C: TH17 cells in development: an updated view of their molecular identity and genetic programming". *Nat Rev Immunol* 2008;8:33748.
8. Manel N, Unutmaz D, Littman DR: The differentiation of human T(H)-17 cells requires transforming growth factor-beta and induction of the nuclear receptor RORgammat. *Nat Immunol* 2008;9:641-649.
9. Ouyang W, Kolls JK, Zheng Y: The biological functions of T helper 17 cell effector cytokines in inflammation. *Immunity* 2008;28: 454-467.
10. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC, Haider AS, Bowman ES, Krueger JG: Psoriasis Vulgaris Lesions Contain Discrete Populations of Th1 and Th17 T Cells. *J Invest Dermatol* 2008;128:1207-1211.
11. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG: Review Article Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-873.
12. Nickoloff BJ: Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J Clin Invest* 1999;104:1181-1189.
13. Nickoloff BJ: The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1104-1110.
14. Bos JD, De Rie MA: The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999;34:40-46.
15. Rouvier E, Luciani MF, Mattéi MG, Denizot F, Golstein P: CTLA-8, cloned from an activated T cell, bearing AU-rich messenger RNA instability sequences, and homologous to a herpesvirus saimiri gene. *J Immunol* 1993;150:5445-5456.
16. Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R: Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis. *J Immunol* 2002;169:642-646.
17. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA: Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203:2271-2279.
18. Shen F, Hu Z, Goswami J, Gaffen SL: Identification of common transcriptional regulatory elements in interleukin-17 target genes. *J Biol Chem* 2006;281:24138-24148.
19. Wolk K, Witte E, Wallace E, Docke WD, Kunz S, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Sabat R: IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol* 2006;36:1309-1323.
20. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, Ouyang W: Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445:648-651.
21. Chan WL, Pejnovic N, Liew TV, Lee CA, Groves R, Hamilton H: NKT cell subsets in infection and inflammation. *Immunol Lett* 2006;85:159-163.

22. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P: Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;5:273-279.
23. Gaffen SL: Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009;9:556-567.
24. Stark MA, Huo Y, Burcin TL, Morris MA, Olson TS, Ley K: Phagocytosis of apoptotic neutrophils regulates granulopoiesis via IL-23 and IL-17. *Immunity* 2005;22:285-294.
25. Rob F, Hercogová J. Ixekizumab (TALTZ) nový lék pro léčbu psoriázy. *Čes Dermatovenerol* 2017;7(1):37-42.
26. SPC Taltz
27. Liu L, Lu J, Allan BW et al: Generation and characterization of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody that neutralizes interleukin-17A. *J of Inflammation Research* 2016;9 39-5.
28. Mallbris L, Davies J, Glasebrook A, et al: Molecular Insights into Fully Human and Humanized Monoclonal Antibodies What are the Differences and Should Dermatologists Care? *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(7):13-15.
29. Muram, TM, Sloan JH, Chain JS, et al. A Highly Sensitive and Drug-Tolerant Anti-Drug Antibody Screening Assay for Ixekizumab using Affinity Capture Elution. *Journal of Investigative Dermatology* (2016) 136, 1513-1515.
30. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *NEJM* 2016;375:345-356.
31. Reich K, Leonardi C, Ohtsuki M, et al: Safety and Tolerability of Ixekizumab: Integrated Analysis of Injection-site Reactions in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis Treated With Ixekizumab Compared With Placebo or Etanercept From Three Phase 3 Trials. *Prezentované na EADV, Vienna 2016 (1).*
32. Papp KA, Leonardi C, Blauvelt A, et al: Efficacy of ixekizumab therapy integrated analysis of 3 double-blind, controlled trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Prezentované na AAD, Washington 2016.*
33. Reich K, Lomaga M, Hennege C, et al: Efficacy and safety of ixekizumab compared to ustekinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: A randomized head-to-head trial. *Prezentované na EADV, Vienna, 2016 (2).*
34. Reich K, Lacour JP, Dutronc Y, et al: Efficacy and safety of ixekizumab compared to ustekinumab after 24 weeks of treatment in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from IXORA-S, a randomized head-to-head trial. *Prezentované na AAD, Orlando, 2017.*
35. Gottlieb AB: Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of 2 Phase III randomised studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016; e-pub ahead of print.
36. Dennehy EB, Zhang L, Amato D, et al: Ixekizumab is effective in subjects with moderate to severe plaque psoriasis with significant nail involvement. Results from UNCOVER 3. *J Drugs Dermatol* 2016;15:p.958.(Epub ahead of print).
37. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al: Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *J Dermatol Treat* 2016;p.1-6 (Epub ahead of print).
38. Griffiths CE, Reich K, Lebwohl M, et al: Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015;386:541-551.
39. Strober B, Leonardi C, Papp KA, et al: Long-term safety profile of ixekizumab, an anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe psoriasis: an integrated analysis from 7 clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:432-440.

Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Eli Lilly Slovakia s.r.o. (SKTLZ00021)



Cosentyx[®]

secukinumab

- > 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 antituberkulóza liečba. **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 súbežne s Cosentyxom. Pacienti, ktorí dostávajú Cosentyx, môžu súčasne dostať inaktivované alebo neživé vakcíny. **Interakcie:** Živé vakcíny sa nemajú podať súbežne s Cosentyxom. V klinických skúšaních 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 rinitída). 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 skúšaních 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 pera **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005 **Dátum poslednej revízie:** April 2016 **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 stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy Cosentyxom 300 mg podľa indikačných obmedzení hradená 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 indikácií je uvedené v skrátenej informácii o lieku

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

Sekukinumab – anti interleukín 17A; úspešná liečba troch pre-biologicky liečených pacientov so závažnou formou chronickej ložiskovej psoriázy

Secukinumab – Anti-interleukin 17A. Successful Treatment of Three Prebiologically Treated Patients with Severe Plaque Psoriasis

Vorčáková, K., Péčová, T.

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

korešpondencia: karolina.vorcakova@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú tri komplikované prípady závažnej formy chronickej ložiskovej psoriázy; v prvom prípade komplikovanej paradoxnou reakciou vzniku palmoplantárnej pustulózne psoriázy a alopecia areata, v druhom prípade pľúcnou formou sarkoidózy štádia II; obe vznikli počas biologickej anti-TNF alfa liečby. V treťom prípade išlo o refraktérnu formu závažnej formy chronickej ložiskovej psoriázy, kde zlyhala predchádzajúca liečba cyklosporinom, metotrexátom, adalimumabom aj ustekinumabom. Vo všetkých prípadoch bol liečebne vysoko efektívny sekukinumab.

Kľúčové slová: psoriáza, paradoxné reakcie, anti-TNF alfa molekuly, sekukinumab

Abstract

The authors presented three complicated cases of severe plaque psoriasis. In the first case under the anti-TNF alpha treatment, developed a paradoxical reaction as palmoplantar pustular psoriasis and alopecia areata; in the second case also under the anti-TNF alpha treatment, it was pulmonary sarcoidosis, stage II. The third case of the severe form of plaque psoriasis was refractory where there was a failure of the treatment with ciclosporin, methotrexate, adalimumab and ustekinumab. All the three cases were successfully treated with secukinumab with a great therapeutical effect.

Key words: psoriasis, paradoxical reactions, anti-TNF alpha molecules, secukinumab

Úvod

Interleukín-17 (IL-17, alebo IL-17A) je členom rodiny cytokínov IL-17. Do tejto rodiny patria aj IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25) a IL-17F. Na vyvolanie reakcie sa IL-17 viaže na IL-17R receptor, ktorý má tri známe varianty IL-17RA, IL-17RB a IL-17RC [1]. Komplex receptora pre IL-17 je zložený z dvoch podjednotiek, IL-17RA a IL-17RC. Tieto podjednotky kódujú SEF/IL-17R (SEFIR) domény. IL-17R viaže SEFIR doménu s adaptorovým ACT1 proteínom. Tento adaptorový proteín je zodpovedný za väzbu ďalších faktorov TRAF6 (*TNF Receptor associated factor family*) a TRAF3, ktoré sú nevyhnutné pri aktivácii kaskády nukleárneho faktora $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) [2].

IL-17 má mnoho prozápalových efektov na rôzne bunky, vrátane keratinocytov, makrofágov a endotelových buniek. Je spájaný prevažne s alergickými reakciami. Spúšťa produkciu IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TGF- β a GM-CSF, ako aj produkciu antimikrobiálnych peptidov [3, 4]. Taktiež vyvoláva tvorbu prostaglandínov (PGE2) u rôznych typov buniek. V psoriatických léziách bola dokázaná prítomnosť IL-17 mRNA [5].

V patogenéze psoriázy sa uplatňujú mnohé prozápalové cytokíny, ktoré predstavujú liečebný cieľ pre molekuly biologík. Jednou z takýchto biologík je aj na Slovensku registrovaný a kategorizovaný inhibítor interleukínu 17-A – sekukinumab. Sekukinumab je plne humánna monoklonálna protilátka indikovaná na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy. Sekukinumab má tiež veľmi dobrý liečebný efekt na palmoplantárnu psoriázu a psoriázu nechtov [6], ktoré často sprevádzajú chronickú ložiskovú psoriázu.

Pre vysoký liečebný efekt sekukinumabu a jeho bezpečnosť sme toto biologikum zvolili v liečbe troch komplikovaných závažných prípadov chronickej ložiskovej psoriázy, ktoré prezentujeme.

Kazuistika 1

Prezentujeme 64-ročnú pacientku (výška 156 cm, hmotnosť 78 kg) s negatívnou rodinnou anamnézou výskytu psoriázy, liečenou na autoimunitnú tyreoiditídu

s generalizovanou chronickou ložiskovou psoriázou (PASI 21,0), refraktérnou na liečbu acitretínom, cyklosporínom a metotrexátom. Metotrexát, pre slabý liečebný efekt (PASI 10) bol postupne zvyšovaný z iniciálnej dávky 7,5 mg až na dávku 12,5 mg, aplikovaný vždy 1-krát týždenne s.c., podávaný s kyselinou listovou, musel byť pre hemoragickú kolitídu vysadený. Asi po 5 mesiacoch liečby psoriázy anti-TNF alfa molekulou adalimumabom, v tom čase s PASI 0, sa dostavila paradoxná reakcia v podobe palmoplantárnej pustulóznejs psoriázy (Obr. 1, 2) a v kapilíciu s vypadávaním vlasov typu alopecia areata. Pacientka mala pocit edému hrdla a slinných žliaz a suchosti očí a pier. Pre uvedené komplikácie liečba biologikom od februára 2016 do júla 2016 pauzovala, pričom toto obdobie bolo vykryté liečbou cyklosporínom v dennej útočnej dávke 150 mg, s postupnou detrakciou dávky. Liečba cyklosporínom bola neefektívna s progresiou chronickej ložiskovej psoriázy až do PASI 21,0 a s progresiou palmoplantárnej psoriázy v podobe tvorby nových suchých ložísk veľkolamelóznej deskvamácie, ragád a novej pustulácie. Rovnako progredovali aj dve alopetické ložiská v temporálnej oblasti kapilícia. Genetické vyšetrenie HLA metodikou PCR potvrdilo pozitivitu HLA A 3, 31(19); HLA B 35, 39(16); HLA C 4, 12; negativitu HLA Bw; pozitivitu HLA DR 1, 11; HLA DQ 5, 7(3); a pozitivitu HLA DRB 52. Parametre autoimunitného panelu vrátane ANA celkové, anti-ds DNA boli všetky v rámci referenčných hodnôt, Quantiferon Gold test bol negatívny. Po zahájení liečby sekukinumabom v štandardnej liečebnej schéme trvajúcej doteraz došlo k úplnej regresii všetkých prejavov psoriázy a zarasteniu alopetických ložísk vlasmi.

Kazuistika 2

Druhým pacientom je 36-ročný muž (výška 191 cm, hmotnosť 95 kg) so závažnou chronickou ložiskovou psoriázou v štádiu generalizácie, s diabetes mellitus I. typ, na inzulínoterapii s diabetickou nefropatiou a polyneuritídou a diabetickou neproliferatívnou retinopatiou, hepatosplenomegáliou a s hemangiómom v sakrálnej oblasti chrbtice. Matka pacienta prekonala tuberkulózu pľúc a je liečená na autoimunitnú tyreoiditídu, rovnako ako jeho sestra, ktorá je ešte liečená na *asthma bronchiale*. Psoriáza sa v rodine pacienta nevyskytla. Prvé prejavy psoriázy v podobe guttátnej formy začali vo veku 32 rokov. Pred biologickou liečbou bol liečený acitretínom, pre suchosť slizníc a vypadávanie vlasov bola liečba acitretínom ukončená, nasledovala liečba cyklosporínom v dennej dávke 225 mg v trvaní 2 rokov. Napriek tejto liečbe pre PASI 12 bola liečba zmenená a bola zahájená biologická liečba adalimumabom s vynikajúcim liečebným efektom a PASI 0. Približne po 2 rokoch anti-TNF alfa (adalimumab) liečby sa vytvorila sarkoidóza pľúc, najprv štádium I., neskôr progredovala do štádia II. (verifikované v NUTPCHaHCH Vyšné Hágy), považovaná za paradoxnú reakciu a lichenoidná stomatitída histologicky verifikovaná. Odporúčané epikutánne testy Trolab - rutinná sada, dentálna sada, parfémny a príchuť sa pre imunosupresiu zatiaľ nerealizovali. V tomto štádiu progredovala tiež psoriáza z pôvodného PASI 0 na PASI



Obr. 1 • Paradoxná reakcia v podobe pustulózných prejavov na dlaniach rúk



Obr. 2 • Paradoxná reakcia v podobe pustulózných prejavov na chodidlách dolných končatín

11, v podobe tvorby veľkých mapovitých splyvajúcich ložísk na predkoleniach, predlaktiach, lakt'och, kolenách, na trupe a stehnách v podobe guttátnych ložísk, a to aj napriek pokračujúcej liečbe adalimumabom. Biochemické parametre autoimunitného panelu boli všetky v rámci referenčných hodnôt až na hodnoty anti-ds DNA, ktoré boli pozitívne 40,5 IU/ml (norma od 0,0 – 20,0 IU/ml), Quantiferon Gold test opakovane negatívny. V súčasnosti pretrváva pozitivita ASLO pôvodne s hodnotami až do 1256,7 U/ml (norma do 200,0), ktoré prolongovanou liečbou penicilínom klesli na súčasných 416, 0. Fokusy zubného pôvodu boli vylúčené a otorinolaryngológ neodporučil tonzilektómiu. Po zmene biologika a zahájení liečby sekukinumabom trvajúcej doteraz došlo ku výraznej regresii všetkých prejavov psoriázy s PASI 0, pľúcny nález sarkoidózy čiastočne regredoval do štádia I, čo si aj naďalej vyžaduje úzku interdisciplinárnu spoluprácu.

Kazuistika 3

Tretím pacientom je 51-ročný muž (výška 175 cm, hmotnosť 83 kg) so závažnou generalizovanou formou psoriázy, ktorý bol v minulosti neúspešne liečený cyklosporínom (200 mg denne), metotrexátom (metoject 15 mg s.c. 1-krát týždenne v kombinácii s acidum folicum), adalimumabom, ustekinumabom. Prvé prejavy psoriázy sa objavili vo veku 19 rokov vo vlasatej časti hlavy, ktoré následne progredovali. V rodine pacienta sa psoriáza nevyskytla. Psoriáza u pacienta varíovala napriek uvedenej biologickej liečbe v rozmedzí PASI 11 – 26. Liečbou sekukinumabom v štandardnej liečebnej schéme trvajúcej doteraz prejavy psoriázy úplne regredovali tak, že v súčasnosti je PASI 0. V základnom biochemickom profile nemá pacient nijaké patologické posuny, Quantiferon Gold test je negatívny.

Diskusia

Psoriáza podľa súčasných poznatkov jej patogenézy patrí do novo klasifikovanej skupiny imunologicky mediovaných ochorení. Lieky patria medzi najvýznamnejší spúšťači faktor psoriázy. Veľkým prekvapením však boli prvé prípady psoriázy indukovanej anti-TNF alfa molekulami, ktoré sa používajú na samotnú liečbu ochorenia. Preto sa vznik psoriázy indukovanej TNF alfa inhibítormi nazýva aj paradoxná reakcia. Všetky zo spomínaných TNF alfa antagonistov - adalimumab, infliximab a etanercept môžu indukovať psoriázu. Prejavy sa môžu vyskytnúť v ktoromkoľvek časovom období liečby, od týždňov, mesiacov, až po roky, v priemere za 10 mesiacov od prvého podania anti-TNF alfa biologika [7, 8].

Etiopatogenéza vzniku paradoxnej psoriázy nie je objasnená, existujú viaceré názory a teórie. Predpokladá sa súvislosť s možným výrazným zásahom do imunitného systému anti-TNF alfa molekulou, ktorá následne vyvolá tzv. paradoxné reakcie, ako napr. hypersenzitívnu reakciu na liek, ale nie klasické novovzniknuté ochorenie. Na druhej strane vzhľadom na imunogenitu molekúl anti-TNF alfa a v dôsledku toho zvýšenú produkciu protilátok proti biologikám sa popisujú prejavy indukovanej generalizovanej pustulózy, ktorá by tiež mohla zapadať do spektra hypersenzitívnych reakcií. Neodlúčiteľná je však individuálna genetická predispozícia jedinca, ktorá môže byť zásadnou pri odhaľovaní etiológie imunologicky mediovaných reakcií. Genetická predispozícia u pacientov s paradoxnými reakciami nie je úplne objasnená. Existuje veľká skupina tzv. kandidátnych génov, ktoré sú navzájom charakteristické pre viaceré ochorenia a kódujú spoločné zápalové cesty. Medzi komorbidity psoriázy, teda ochorenia súčasne sa vyskytujúce so psoriázou, patrí aj veľká skupina ochorení liečených tak ako psoriáza, teda tiež molekulami anti-TNF alfa. Veľmi dobrým príkladom je gén pre receptor IL-23, ktorý vysvetľuje zvýšenú incidenciu psoriázy u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou, Crohnovou chorobou a ulceróznou kolitídou. Na objasnenie presných patomechanizmov pri vzniku paradoxných reakcií sú nutné ďalšie podrobné genetické a imunologické štúdie a poznatky [9].

V prípade tzv. paradoxných reakcií ide o širokú skupinu nielen kožných ochorení, ako sú lupus-like syndróm, autoimunitné artralgie, psoriáza, sarkoidóza, dermatomyozitída, hepatitída, vaskulitída, neurologické demyelinizačné ochorenia a iné.

Paradoxné reakcie sa najčastejšie vyskytujú v oblasti dlani a stupajú vo forme palmoplantárnej pustulózy, ktorá sa uvádza až v 56 % prípadoch všetkých paradoxných reakcií. Medzi ďalšie najčastejšie formy paradoxných reakcií patrí chronická ložisková forma psoriázy vyskytujúca sa u 50 % pacientov, guttátne prejavy má 12 % pacientov. Pacienti môžu mať súčasne aj viaceré formy ochorenia (15 %) [10].

Palmoplantárna pustulózná psoriáza

Výskyt palmoplantárnej pustulóznnej psoriázy v bežnej populácii psoriatikov je výrazne nižší - 1,7 % v porovnaní so 46,2% – 56 % výskytom u pacientov s paradoxnou reakciou. Tento fakt podporujú teórie, že by sa nemalo jednať o novo-vzniknutú klasickú formu psoriázy [10].

Sarkoidóza

Medzi tzv. paradoxné reakcie môžeme zaradiť aj novovzniknutú sarkoidózu na liečbe anti-TNF alfa. Anti-TNF alfa liečba bola popísaná ako možná úspešná terapeutická modalita pri závažných prejavoch sarkoidózy, ale na druhej strane sú tiež známe prípady sarkoidózy, ktoré paradoxne anti-TNF alfa liečba vyvolala. V klinickom obraze anti-TNF alfa indukovanej sarkoidózy dominujú pľúcna a kožná forma ochorenia. Literárne údaje uvádzajú možný výskyt sarkoidózy u 0,04 % pacientov liečených TNF alfa inhibítormi [11].

Areálna alopecie

Patogenéza areátnej alopecie je spojená s cytokínom TNF alfa, ktorý, ako bolo dokázané na štúdiách *in vitro*, inhibuje rast vlasového folikulu. V klinických štúdiách s etanerceptom nebola potvrdená efektívnosť anti-TNF alfa liečby areátnej alopecie. V literatúre sú však popisované prípady novovzniknutých prejavov areátnej, totálnej, ale aj univerzálnej alopecie, novovzniknutých na liečbe anti-TNF alfa [12, 13]. Etiopatogenézu vzniku areátnej alopecie si niektorí autori vysvetľujú podobne ako u anti-TNF alfa molekulou indukovanej psoriázy. Pri tlmení TNF alfa dôjde k dysregulácii cytokínov a následnej produkcii INF alfa, ktorý má za následok spustenie patologického procesu [13]. Na lepšie pochopenie etiopatogenézy vzniku areátnej alopecie pri anti-TNF alfa liečbe je však potrebný ďalší výskum.

Záver

Na troch prezentovaných prípadoch môžeme dokázať, že sekukinumab je novou vysoko účinnou molekulou v liečbe stredne závažnej až závažnej formy chronickej ložiskovej psoriázy, v našich podmienkach zaradený do druhej línie

biologickej liečby. Ako vysoko efektívny sa ukázal aj v liečbe tzv. paradoxných reakcií navodených biologickou anti-TNF alfa liečbou psoriázy. Cílená liečba chronickej ložiskovej psoriázy sekukinumabom sa ukazuje ako vhodná alternatíva pri nežiaducich účinkoch liečby inhibítormi TNF-alfa a IL 12/23 [14].

IL-17 chráni ľudský organizmus pred patogénnymi baktériami a kvasinkovitými organizmami a má tiež význam v patogenéze zápalových črevných ochorení (IBD), ako sú ulcerózna kolitída a m. Crohn. Pri blokáde IL-17 môžu vzniknúť uvedené komplikácie, na čo je potrebné v klinickej praxi myslieť [15].

Literatúra

1. Starnes T, Broxmeyer HE, Robertson MJ, Hromas R: "Cutting edge: IL-17D, a novel member of the IL-17 family, stimulates cytokine production and inhibits hemopoiesis". *J Immunol* 2002;169:642–646.
2. Gaffen SL: Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol* 2009;9:556-567.
3. Liang SC, Tan XY, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, Fouser LA: Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med* 2006; 203:2271-2279.
4. Shen F, Hu Z, Goswami J, Gaffen SL: Identification of common transcriptional regulatory elements in interleukin-17 target genes. *J Biol Chem* 2006;281:24138-24148.
5. Chan WL, Pejnovic N, Liew TV, Lee CA, Groves R, Hamilton H: NKT cell subsets in infection and inflammation. *Immunol Lett* 2006;85:159-163.
6. Part M, Šimaljaková M: Účinnosť sekukinumabu pri liečbe palmoplantárnej a nechtovej psoriázy. *LDVO* 2016;4:4-7.
7. Wollina U, Hansel G, Koch A, Schonlebe J, Kostler E, Jaroske G: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor induced psoriasis or psoriasis form exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:1-14.
8. Ko JM, Gottlieb AB, Kerbleski J.: Induction and exacerbation of psoriasis with TNF-blockade therapy: a review and analysis of 127 cases. *J Dermatol Treat* 2009;20:100-108.
9. Vorčáková K: Nežiaduce účinky liečby adalimumabom, etanerceptom a infliximabom. *LDVO* 2014;2:18-27.
10. Collamer AN, Battafarano DF: Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: clinical features and possible immunopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 2010;40:233-240.
11. Daien CI, Monnier A, Claudepierre P, Constantin A, Eschard JP, Houvenagel E: Club Rheumatismes et Inflammation (CRI). Sarcoid-like granulomatosis in patients treated with tumor necrosis factor blockers: 10 cases. *Rheumatology* 2009;48:883-886.
12. Beccastrini E, Squatrito D, Emmi G, Fabbri P, Emmi L: Alopecia areata universalis during off-label treatment with infliximab in a patient with Behcet disease. *Dermatol Online J* 2010;16(9):256-259.
13. Hernández MV, Meineri M, Sanmartí R. Skin lesions and treatment with tumor necrosis factor antagonists. *Reumatol Clin* 2013;9(1): 53-61.
14. Pěčová T, Vorčáková K: Sekukinumab – terapeutická možnosť pre pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou (kazuistika). *LDVO* 2016;3:10-13.
15. Rob F, Hercogová J: Ixekizumab (TALTZ) nový lék pro léčbu psoriázy. *Čes Dermatovenerol* 2017;7(1):35-42.

Transforming lives¹

Meníme životy pacientov k lepšiemu

Pokračujeme v inováciách pre zlepšenie kvality života pacientov...



of partnership and experience
15
years



Vylepšené aplikačné pero MYCLIC

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU Enbrel 25 mg prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, Enbrel 25 mg prášok 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. Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg alebo 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 25 mg alebo 50 mg etanerceptu. Každé naplnené pero obsahuje 50 mg etanerceptu. **Charakteristika:** Etanercept je ľudský proteín zložený z receptoru p75 tumor nekrotizujúceho faktoru a Fc fragmentu. **Farmakoterapeutická skupina:** Imunosupresívum, inhibitory tumor nekrotizujúceho faktoru alfa (TNF- α), ATC kód: L04AB01. **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 dospelajúci:** juvenilná idiopatická artritída (vek \geq 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 zväziť, ak nedôjde k žiadnej odpovedi po 4 mesiacoch liečby. Pediatrická psoriáza s plakmi (vek \geq 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 dospelajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelom boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej 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 očkovačie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli detskí pacienti 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. Použitie 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 rozpuštený 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: Január 2016. **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.

References: 1. Scott LJ. Drugs. 2014;74:1379-1410.



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



Liečba psoriázy acitretínom

The Treatment of Psoriasis with Acitretin

Urbanček, S.¹, Martinásková, K.², Vorčáková, K.³, Péčová, T.³, Šutka, R.³

¹Dermatovenerologická klinika, Fakultná nemocnica F.D.Roosevelta, Banská Bystrica

²Dermatovenerologické oddelenie, Fakultná nemocnica A. Reimana, Prešov

³Dermatovenerologická klinika, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave

korešpondencia: surbancek@nspbb.sk

Súhrn

Acitretín je aktívny metabolit etretinátu, ktorý ho nahradil na farmaceutickom trhu. Výhodami sú najmä vyššia biologická dostupnosť a 50-krát nižšia lipofilita, z čoho vyplýva 50-krát rýchlejšia eliminácia. Na základe klinických štúdií sa dospelo k modelu, pri ktorom sa odporúča začať nižšími dávkami (10 – 25 mg) s postupným zvyšovaním. Dávkovanie nie je determinované iba liečebným efektom, ale najmä výskytom nežiaducich účinkov.

Acitretín je liekom vhodným na kombinovanú terapiu. Veľmi vhodnou je kombinácia s fototerapiou, pri ktorej sa zosilňuje liečebný efekt a redukuje riziko fotokancerogenézy. Ďalšími možnosťami sú súčasná kombinácia s lokálnou liečbou, alebo rotačná/sekvenčná terapia s cyklosporínom A alebo biologikami.

Acitretín je obligátny teratogén. U žien vo fertílno-mu veku je nevyhnuté zabrániť otehotneniu pred liečbou a dva roky po jej ukončení. Výskyt nežiaducich účinkov je častý, závislý od dávky, avšak redukovateľný. Patria medzi ne hepatotoxicita, dyslipoproteinémia, mukokutánne účinky, očné príznaky a účinky na pohybový aparát.

Kľúčové slová: acitretín, psoriasis vulgaris

Abstract

Acitretin is an active metabolite of etretinate which it replaced in the pharmaceutical market. The advantages are higher biological availability and 50 x lower lipofility leading to 50 x higher elimination. According to the clinical trials, it is advised to begin with a lower dose (10-25%) with slow increasing of the dose. The closing is not determined by partial therapeutical effect but mostly by side effects. Acitretin is suitable for the combined therapy, particularly with phototherapy, where the therapeutical effect is increased and the risk of photocancerogenesis is reduced. Other options are the combined therapy with the topical treatment or the rotational/sequential treatment with ciclosporine A or biologics. Acitretin is an obligatory teratogenic. It is inevitable to prevent conception in women in the fertile age during the treatment and after 2 years after its ending. The side effects are common, depending on the dose and are reducible. They are mainly represented by hepatotoxicity, dyslipoproteinemia, mucocutaneous xerosis, ophthalmologic complications and effects on the musculoskeletal system.

Key words: acitretin, psoriasis vulgaris

Úvod

Retinoidy sú deriváty kyseliny vitamínu A. Ide o skupinu liekov s veľkou biologickou diverzitou. Retinoidy disponujú antiproliferatívnymi, sebostatickými, imunomodulačnými, kanceroprotektívnymi, protizápalovými účinkami, zúčastňujú sa na diferenciácii epidermy. Z tejto diverzity vyplýva ich využitie v rôznych indikáciách. Retinoidy nemajú imunosupresívne účinky, a preto sa využívajú aj v liečbe psoriázy detí, HIV pozitívnych pacientov so psoriázou, ako aj pacientov so psoriázou náchylných na vznik rakoviny, predovšetkým kože, pretože redukovávajú proces kancerogenézy. Výskum molekúl retinoidov sa prvý raz realizoval na modeli kožných papilómov u myši, u ktorých bolo možné kvantifikovať ich antiproliferatívny efekt. Bola to práve skupina retinoidov s aromatickým jadrom, ktoré boli v roku 1972 vyselektované ako potenciálni kandidáti na klinický

výskum. Zavíšením bolo uvedenie etretinátu na farmaceutický trh začiatkom 80. rokov, ktorý sa ukázal ako vysoko účinné antipsoriaticum. Stredná a staršia generácia dermatológov si pamätá, ako tento liek dramaticky zasiahol do histórie liečby psoriázy. Na acitretín, aktívny metabolit etretinátu, ktorý v tom čase nemohol byť použitý pre nedostatočnú rezorbciu po perorálnom podaní, upozornil prvý raz Paravicini, ktorý publikoval prvé farmakokinetické údaje získané na základe sledovania plazmatických koncentrácií na sebe samom. Prvých troch pacientov liečil acitretínom Ott v Zürichu v rokoch 1983-84 [1]. Najväčší rozmach štúdií zameraných na účinnosť a bezpečnosť acitretínu bol zaznamenaný v druhej polovici 80. a začiatkom 90. rokov minulého storočia. Liek je používaný v monoterapii, alebo v kombinácii s inými liečebnými postupmi.

Monoterapia psoriázy acitretínom

Jednoznačný algoritmus vo vzťahu ku klinickým formám psoriázy nie je možný. Vhodnými formami psoriázy na liečbu acitretínom sú:

1. erythrodermické formy;
2. pustulózná psoriáza (lokalizovaná aj generalizovaná);
3. palmoplantárne formy, ako aj chronická ložisková psoriáza, pri ktorej sa kompletná remisia dosahuje u jednej tretiny pacientov.

Okrem dobrého liečebného efektu má acitretín aj najlepší farmakokinetický profil. Monoterapia psoriázy sa obyčajne začína v dávke 10–25 mg denne. Účinok acitretínu je priamo úmerný jeho dávke. Acitretín je jediným systémovým liekom psoriázy, pri ktorom dávkovanie neurčuje terapeutický efekt, ale závažnosť nežiaducich účinkov [2]. Pri dobrej tolerancii a referenčných laboratórnych parametroch nie je dĺžka podávania obmedzená. Existujú pacienti, ktorí sú na udržiavacej terapii viac než 20 rokov. Odporúčené terapeutické dávky sa pohybujú v rozmedzí 10–75 mg/deň. Pustulózne formy psoriázy sú najvhodnejšou indikáciou na monoterapiu, u chronických ložiskových foriem je nástup účinku pomalší [3]. Metaanalýza klinických štúdií použitia acitretínu v liečbe psoriázy uvádza zlepšenie PASI, resp. BSA (*Body Surface Area*) v rozmedzí 11–95,6 % [4]. Keďže liečba je tolerovaná u jednotlivých pacientov rôzne, stratégia liečby acitretínom vyžaduje skúsenosť a individuálny prístup.

Významným prínosom bola v tomto kontexte práca Berbisa [5], ktorý prezentoval výskyt nežiaducich účinkov acitretínu v závislosti od dávky. V prvej skupine indukčná dávka 10 mg stúpala postupne na 50 mg na deň. V druhej skupine sa podávala konštantná dávka 30 mg na deň. V tretej skupine iniciálna dávka 50 mg na deň klesala na 10 mg. Najnižší výskyt nežiaducich účinkov bol v prvej skupine. Na autorovom pracovisku je zaužívaná indukčná dávka 10–25 mg/deň, ktorá vo väčšine prípadov konsenzom medzi dobrým liečebným efektom a nízkym výskytom nežiaducich účinkov.

Pilotné štúdie liečby psoriázy acitretínom

Účinnosť monoterapie acitretínom bola doložená viacerými štúdiami. Kanadská multicentrická štúdia na súbore 63 pacientov skúmala efekt monoterapie acitretínom v dávke 50 mg/kg, ktorá sa po 4 týždňoch upravila podľa klinickej odpovede. Po 12-tich týždňoch bolo zlepšenie PASI 50 u 66 % pacientov a PASI 75 u 34 %. U 37 pacientov, ktorí pokračovali v štúdiu do 12-tich mesiacov bolo zlepšenie PASI 50 u 89 % a PASI 75 u 78,4 %. Dotazníkom PGA (*Physician Global Assessment*) bolo hodnotených 52,4 % pacientov ako významne zlepšených, 31,7 % ako stredne

a mierne zlepšených a 15,9 % nezlepšených alebo zhoršených. V skupine s významným zlepšením bolo 79 % respondentov zo skupiny PASI 75 [6].

Dve klinické štúdie s úvodnou 8-týždňovou fázou kontrolovanou placebom v závere uvádzajú, že 86 a 75 % pacientov dosiahlo 50 % zlepšenie PASI [7, 8]. Podobne, Goldfarb et al. [9] dosiahol 66 % zlepšenie po 24 týždňoch liečby a Berbis [5] dosiahol signifikantné zlepšenie u viac ako 80 % pacientov.

Niekoľko štúdií porovnávalo účinnosť acitretínu s jeho predchodcom - etretinátom. Výsledky štúdií jasne ukazujú, že acitretín je rovnako účinný ako etretinát.

Účinnosť acitretínu u vzácnejších foriem, ako je erythrodermická psoriáza alebo pustulózná psoriáza je tiež veľmi dobrá s numerickou redukcii tvorby nových pustúl o 90 % pri dávke 30 mg/deň, rovnako sa udáva signifikantné zlepšenie erytému, infiltrácie a hyperkeratózy [10].

Kombinovaná liečba

Psoriatik zostáva psoriatikom zväčša celý život; preto je vylúčené liečiť ho iba jedinou liečebnou modalitou. Celoživotný manažment psoriatika je veľkým umením a výzvou pre každého dermatológa. V posledných rokoch sa preto preferuje tzv. rotačná alebo sekvenčná liečba, čo znamená striedanie rôznych terapeutických postupov s cieľom dosiahnuť maximálny liečebný efekt pri minimalizácii nežiaducich účinkov. Metaanalýza 22 štúdií uvádza, že kým terapeutická účinnosť monoterapie variovala od 2 do 86 %, efekt kombinovanej terapie bol v rozmedzí 39 až 100 % [11].

Acitretín je ideálnym liekom pre kombinovanú terapiu. Kombinácia s fototerapiou, lokálnou, či celkovou terapiou je výhodná z hľadiska potenciácie účinku a zníženia nežiaducich účinkov. Acitretín možno kombinovať s inými liečebnými postupmi:

1. súčasne
2. v rámci už uvedenej rotačnej, či sekvenčnej terapie.

Rotačná a sekvenčná terapia znamená striedanie liečebných postupov majúcich za cieľ navodenie dlhodobej remisie pri minimalizácii nežiaducich účinkov. Je všeobecne známe, že rôzne spôsoby liečby majú pri dlhodobom podávaní rozdielne spektrum nežiaducich účinkov, napr. nefrotoxicita cyklosporínu, hepatotoxicita metotrexátu, infekčné komplikácie indukované biologikami, fotokancerogenéza fototerapie, atfia kože pri dlhodobej aplikácii lokálnych kortikosteroidov. Pri správne vedenej rotačnej/sekvenčnej terapii „užitej na mieru“ je možné dosiahnuť vysokú účinnosť pri dobrej bezpečnosti. Dlhodobý manažment psoriatika je umením, ktorému sa dermatológ učí celý život.

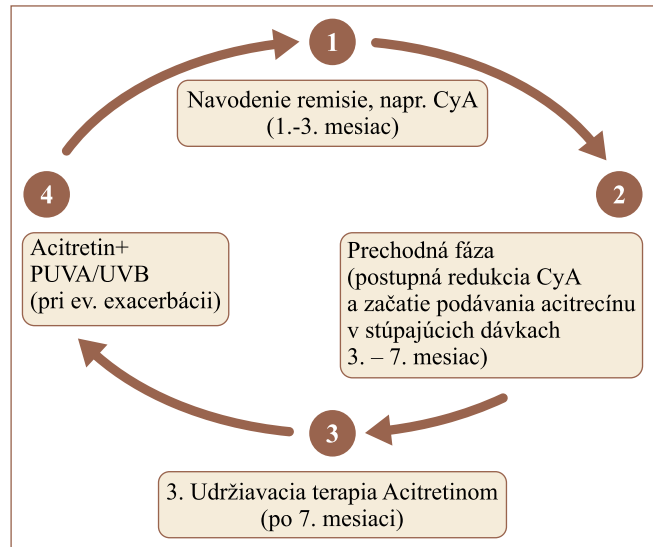
Tabuľka č. 1 • Prehľad dávkovania, účinkov, nežiaducich účinkov metotrexátu, cyklosporínu vzhľadom na acitretín

	Metotrexát	Cyklosporín A	Acitretín
Úvodná dávka	5-10 mg týždenne	2,5-3 (max. 5) mg/kg za deň (4-6 týždňov)	0,3-0,5 mg/kg/deň 4 týždne; potom 0,5-0,8 mg/kg/deň
Udržiavacia dávka	5-30 mg týždenne (perorálne, subkutánne alebo intramuskulárne)	Intervalová terapia (8-16 týždňov) s redukciou dávky na konci indukčnej liečby (napríklad 0,5 mg/kg každých 14 dní) alebo kontinuálna dlhodobá liečba s redukciou dávky každé dva týždne až na udržiavaciu dávku 0,5-3 mg/kg/deň a zvýšením dávky v prípade relapsu. Maximálna dĺžka liečby: 2 roky	Individuálna dávka závislá od odpovede a tolerancie
Skríning a monitoring	Krvný obraz, pečeňové enzýmy, kreatinín, močový sediment, tehotenský test (moč), HBV/HCV, sérový albumín, PIIINP, rtg hrudníka (na začiatku liečby)	Kreatinín, urea, pečeňové enzýmy, bilirubín, alkalická fosfatáza, draslík, magnézium, analýza moču, kompletný krvný obraz, cholesterol/triglyceridy, tehotenský test	Krvný obraz, pečeňové enzýmy, sérový kreatinín, tehotenský test (moč), glykémia nalačno, triglyceridy/cholesterol/HDL, rtg kostí v prípade dlhodobej liečby a sťažností pacientov
Miera odpovede	4-12 týždňov	4 týždne	4-8 týždňov
Klinická odpoveď	PASI 75 u 60 % pacientov po 16 týždňoch	Dávkovo závislá, po 8-16 týždňoch s 3 mg/kg/deň; PASI 75 u približne 50 % pacientov po 8 týždňoch	Veľmi variabilná a dávkovo závislá, nie je možná definitívna informácia: parciálna remisia (PASI 75) u 25-75 % pacientov (30-40 mg/deň) v štúdiách (level of evidence 3)
Absolútne kontraindikácie	Ťažké infekcie, vážne ochorenie pečene alebo obličiek, dysfunkcia kostnej drene, gravidita a laktácia, poškodená funkcia pľúc alebo pľúcna fibróza, abúzus alkoholu, imunodeficiencia, akútny peptický vred	Poškodenie funkcie obličiek; nekontrolovaná hypertenzia; nekontrolované infekcie; malígne ochorenia (terajšie alebo v minulosti), najmä hematologické ochorenia alebo kožné malignity (okrem bazocelulárneho karcinómu)	Poškodenie pečene a obličiek; u žien túžba mať dieťa; súbežné užívanie liekov, ktoré interagujú s retinoidmi; súbežné užívanie hepatotoxických liekov; gravidita; laktácia; nadmerné pitie alkoholu; darcovstvo krvi
Nežiaduce účinky	Znížená funkcia kostnej drene, hepatotoxicita, pneumónia a alveolitída	Porucha funkcie obličiek, hypertenzia, porucha funkcie pečene, nauzea, anorexia, vomitus, hnačky, hypertrichóza, gingiválna hyperplázia, tremor, nevoľnosť, parestézie	Toxicita vitamínu A (cheilitis, xerosis, krvácanie z nosa, alopecia, zvýšená fragilita kože)
Špeciálne upozornenia	Dávkovanie len raz týždenne; predávkovanie môže spôsobiť leukopéniu/pancytopéniu, ktorá môže byť až život ohrozujúca	Zvýšené riziko lymfoproliferatívneho ochorenia u pacientov po transplantácii. Zvýšené riziko spinocelulárneho karcinómu u pacientov so psoriázou po nadmernej fotochemoterapii	Antikoncepcia až 2 roky po skončení liečby u žien vo fertílom veku

(spracované podľa Pathirana a kol., 2009)

Faktory, ktoré treba brať do úvahy pri rozhodovaní sa pre kombinovanú liečbu, sú nasledovné [13]:

1. Faktory favorizujúce kombinovanú liečbu
 - monoterapia nie je natoľko efektívna;
 - kumulatívna toxicita kombinovanej terapie je nižšia;
 - zlepšenie terapeutického výsledku (napr. skrátenie liečby, pravdepodobnosť vyliečenia);
 - možnosť terapie „šitej na mieru“;
 - lepšie compliance pacienta.
2. Faktory determinujúce špecifickú kombináciu (kombináciu „ušitú na mieru“)
 - závažnosť a rozsah ochorenia;
 - pacientove očakávania a jednoduchosť aplikácie liečby;
 - anamnéza vo vzťahu k použitým liekom (terapeutický efekt, nežiaduce účinky);
 - účinnosť a cena;
 - komorbidita, asociované choroby.



Obr. 1 • Príklad sekvenčnej liečby (spracované podľa Kooa) [12]

Tabuľka č. 2 • Kombinácie acitretínu s inými liečebnými postupmi

veľmi účinná	účinná	neodporúča sa	málo údajov
Lokálny vitamín D3	Lokálne kortikosteroidy	Metotrexát	Cyklosporín A
UVA, PUVa	Ditranol		Biologiká
UVB	Tazarotén		

Acitretín a fototerapia

Účinnosť fototerapie a jej modifikácii (fotochemoterapia, TOMESA) v liečbe psoriázy je nespochybniteľná. Fototerapia je medzníkom medzi lokálnou a systémovou liečbou psoriázy. Limitujúcimi faktormi sú však nežiaduce účinky, ako imunosupresia, fotokarcinogéza (riziko vzniku aktinických keratóz a spinocelulárneho karcinómu) a fotostarnutie. U acitretínu bol dokázaný profylaktický efekt na tvorbu epidermálnych karcinómov u pacientov po orgánovej transplantácii [14]. Acitretín v kombinácii s fototerapiou je ideálnou modalitou, pretože pri synergickom efekte umožňuje redukovať nežiaduce účinky retinoidu znížením jeho dávky a naopak, znížením počtu fotoexpozícií redukovať riziko fotokarcinogenézy.

Štúdie realizované v 80. a na začiatku 90. rokov dokazujú lepší terapeutický efekt kombinovanej liečby v porovnaní s fototerapiou samotnou alebo monoterapiou acitretínom.

Kombinácia acitretínu a PUVa (Re-PUVA) je veľmi efektívna najmä u inveterovanej ložiskovej psoriázy. V typických prípadoch sa liečba začína dávkou 10-25 mg/deň, po 10 – 14 dňoch pristupujeme k celkovej alebo lokálnej PUVa terapii. Keďže acitretín spôsobuje stenčenie stratum corneum, je potrebné redukovať tiež dávku UV žiarenia približne na polovicu, aby sa vyhlo

nežiaducemu erytému indukovaného UV žiarením. Po navodení remisie možno pokračovať acitretínom, prípadne v kombinácii s lokálnou liečbou [15]. Kombináciu acitretínu s celkovou alebo lokálnou terapiou PUVa je tiež možné použiť efektívne u palmoplantárnej pustulóznejsoriázy. Nežiaducimi účinkami Re-PUVA terapie sú fotosenzitivita, vznik solárnych lentíg a nauzea.

Kombinácia acitretínu s balneo-PUVA liečbou je ďalším rozšírením možností kombinácie acitretínu s fototerapiou. Výhodami použitia riedeného roztoku psoralénu vo forme kúpeľa je podobne ako u lokálnej PUVa terapie eliminácia gastrointestinálnej toxicity a podstatne kratšie trvanie fotosenzitivity ako pri perorálnom užívaní psoralénu. Predbežné výsledky fínskej štúdie poukazujú na nižší karcinogénny potenciál uvedenej modality v porovnaní s orálnou PUVa liečbou [16]. Muchenberger a kol. [17] liečili 4 pacientov s erythrodermickou, pustulóznou a ložiskovou psoriázou s použitím riedeného 8-metoxypsoralénu a acitretínu. Po 4 týždňoch sa dosiahlo viac ako 90-percentné zlepšenie s udržaním remisie v sledovanom období nasledujúcich troch mesiacov po ukončení liečby. Dobrá terapeutická odozva s 87-percentným zlepšením u 8 z 9 pacientov po balneo-PUVA liečbe bola tiež popísaná u palmoplantárnej psoriázy [18].

Kombinácia acitretínu s UVB (Re-UVB) má terapeutický efekt podobný Re-PUVA. V súčasnosti je najviac používanou kombináciou. V jednotlivých štúdiách sa uvádzajú rôzne dávkovacie schémy. Konsenzom je úvodná dávka 10 – 25 mg (podľa niektorých autorov až 25-50 mg) denne, ku ktorej sa po 2 týždňoch pristupuje k fototerapii. Po začatí fototerapie sa dávka acitretínu podľa dosiahnutého zlepšenia redukuje. Keďže acitretín stenčuje stratum corneum, dávku UVB, podobne ako pri UVA, je potrebné redukovať o polovicu [19]. Štúdie Lowe a [20] aj Ruzicku [21] potvrdili vyššiu účinnosť Re-UVB voči UVB monoterapii.

Použitie úzkopásmového UVB žiarenia (311 nm) v kombinácii s acitretínom sa ukazuje taktiež účinné [22]. V staršej štúdií z r. 1992 [23] sa porovnávala účinnosť etretinátu s PUVA, s úzkopásmovým UVB a úzkopásmového UVB samotného. Kombinácia etretinátu s úzkopásmovým UVB bola najúčinnnejšia (93 % zlepšenie), avšak mala najvyššiu mieru relapsov [23]. UVB 311 nm lúče indukujú apoptózu T-buniek dermis, predovšetkým CD8+. Supresory CD8+ sú na UVB 311 až 10-násobne citlivejšie ako keratinocyty a dendritické bunky dermis prezentujúce antigén.

Acitretín a iné systémové antipsoriatiká

Acitretín a metotrexát

Kombinácia s metotrexátom je diskutovanou a kontroverznou modalitou. Kým niektorí autori považujú túto stratégiu za účinnú u ťažkej generalizovanej pustulóznei psoriázy, iní upozorňujú na zvýšené riziko hepatotoxicity a neodporúčajú ju. Dosiaľ nebola realizovaná žiadna klinická štúdia, v literatúre sa uvádzajú iba kauzistiky. Ku kombinácii sa pristupuje zväčša po zlyhaní monoterapie jedným alebo druhým liekom [13]. K acitretínu v štandardných dávkach sa po 2 týždňoch pridáva metotrexát v dávke od 7,5 do 15 mg týždenne [15]. Pri zvolení tejto kombinácie je nutný prísny laboratórny a klinický monitoring pacienta. Odporúčajú sa týždenné kontroly hepatálnych parametrov a krvného obrazu. V príbalovom letáku je súčasné podávanie s metotrexátom kontraindikované. Na autorovom pracovisku sa táto kombinácia nepoužíva.

Acitretín a cyklosporín A

Je málo literárnych údajov o súčasnom podávaní cyklosporínu A a acitretínu. Všeobecne je možné kombinovať tieto dva veľké antipsoriatické lieky v rámci sekvenčnej terapie, pri ktorej sa cyklosporínom A navodí remisia, po ktorej nasleduje začatie udržiavacej terapie acitretínom pri postupnom vynechaní cyklosporínu [15]. Pretože acitretín aj cyklosporín môžu indukovať hyperlipidémiu, odporúča sa dôsledné monitorovanie lipidového profilu [13].

Acitretín a biologiká

Princíp kombinovania systémovo podávaných „konvenčných“ liekov - metotrexátu (ďalej MTX), cyklosporínu (ďalej CyA), acitretínu 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 [25]. 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 [26]. 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 [27]. Až 30 % pacientov toleruje antagonistu TNF- α a sprievodný systémový liek MTX [28]. Potenciálne indikácie kombinovanej systémovej terapie s molekulami biologík sú:

- neadekvátny efekt monoterapie;
- komplikácie liečby alebo komorbidity;
- premost'ovacia liečba u pacientov meniacich molekuly systémovej liečby;
- potenciál pre intermitentné alebo kontinuálne užívanie počas dlhodobej terapie relapsujúceho ochorenia;
- individualizácia liečby podľa potrieb pacienta [29].



Obr. 2 • T.č. už neaktuálny, nakoľko efalizumab bol stiahnutý z liečby, pre zaujímavý výsledok však tento obraz uvádzame. Pacient v období zhoršenia pri monoterapii efalizumabom (po 9-tich mesiacoch liečby) a 2 mesiace po pridaní acitretínu v dávke 25 mg 3-krát týždenne. Došlo k zníženiu PASI o 90 %.

Biologické lieky predstavujú výrazný posun v liečbe psoriázy v posledných rokoch. Vďaka ich imunomodulačnému účinku potláčajú jej kožnú aj kĺbovú symptomatológiu. Kombinácia biologík a acitretínu by mohla predstavovať alternatívu u pacientov rezistentných na monoterapiu. Tento zatiaľ ojedinelý prístup spája v sebe antiproliferatívny účinok acitretínu a imunomodulačný efekt biologika. Kombinácia metotrexátu s infliximabom a etanerceptom je v reumatologickej praxi rutinnou metódou. V literatúre sú zatiaľ iba kauzistické prezentácie popisujúce účinnosť tejto kombinácie. V americkej kauzistickej prezentácii bol acitretín v dávke 25 – 50 mg/deň kombinovaný 6-krát s etanerceptom v dávke 50 – 100 mg týždenne, 1-krát s adalimumabom a 1-krát s alefaceptom. Vo všetkých prípadoch došlo k stabilizácii kožného/kĺbového nálezu pri dobrej tolerancii a pri minimálnych laboratórnych odchýlkach [30].

Keďže biologiká nemajú myelotoxický ani parenchymatotoxický účinok, a naopak, acitretín nezosilňuje imunosupresívny potenciál biologík, možno očakávať uvedenú kombináciu ako reálnu. Účinnosť a bezpečnosť uvedenej kombinácie bude potrebné overiť klinickou štúdiou spĺňajúcou potrebné náležitosti.

Kombinácia etanercept - acitretín

Etanercept môže byť kombinovaný s acitretínom, hoci táto kombinácia nezvyšuje efekt liečby. Gisondi a spol [31] v štúdií porovnával PASI 75 medzi 3 skupinami pacientov so psoriázou, ktorým bolo podaných subkutánne 25 mg etanerceptu 2-krát týždenne, 0,4 mg/kg acitretínu denne ako monoterapiu a 25 mg etanerceptu podávaného 1-krát 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 2-krát týždenne s.c. Monoterapia etanerceptom a kombinovaná liečba je efektívnejšia než monoterapia acitretínom. Štúdia však naznačuje pozitívny efekt sprievodnej terapie acitretínom na zníženie dávky etanerceptu [31].

Kombinácia ustekinumabu s klasickou systémovou liečbou

Pozitívny efekt vo svojej štúdií prezentujú Heinecke a spol. [32], 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 % [32].

Acitretín a lokálna liečba

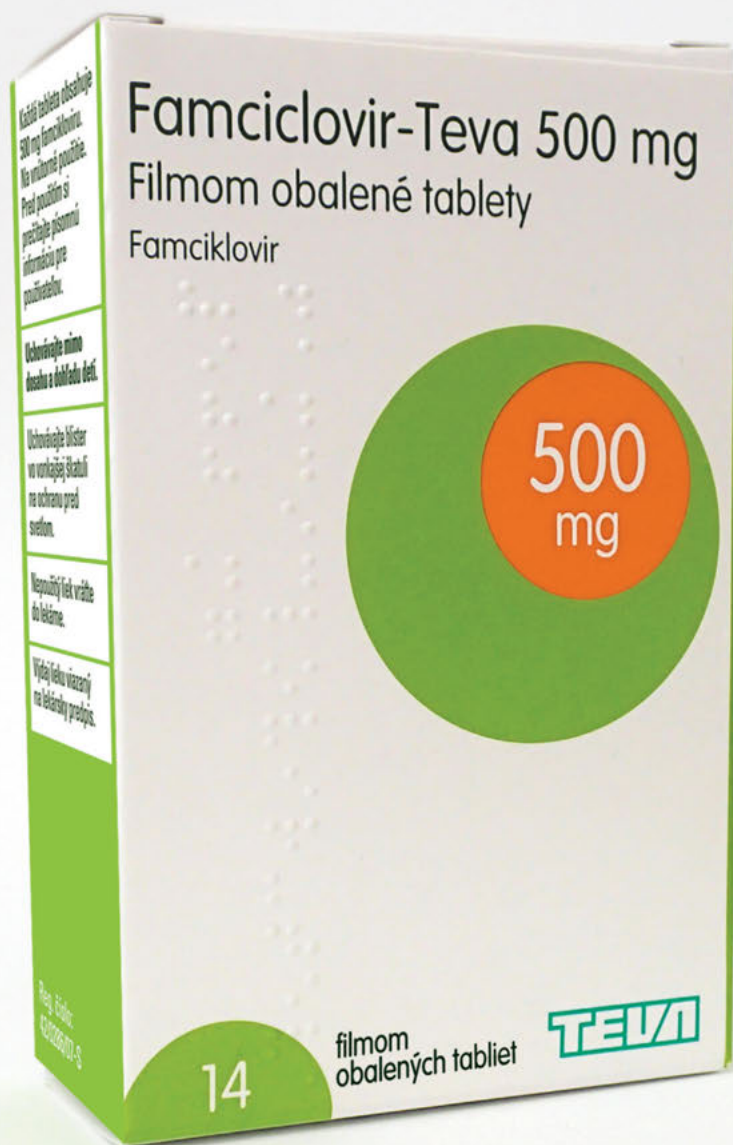
Celkovú liečbu acitretínom možno kombinovať s ktoroukoľvek lokálnou terapiou: derivátmi vitamínu D3, lokálnymi kortikosteroidmi, dithranolom (cignolínom) či tazaroténom. Rim [33] potvrdili lepší efekt súčasného podávania acitretínu a lokálneho ošetrovania calcipotriolom voči monoterapii acitretínom. Van de Kerkhof [10] uvádza, že zhojenie psoriatických lézií je pri uvedenej kombinácii dosiahnuté pri signifikantne nižšej kumulatívnej dávke acitretínu ako pri monoterapii acitretínom ($p=0,006$). Intermitentná kombinácia s lokálnymi kortikoidmi je vhodná z hľadiska účinnosti a bezpečnosti aj v dlhodobom časovom horizonte [22].

Literatúra

1. Bollag W, Wood EJ: A brief history of the development of acitretin. Retinoids today and tomorrow, Acitretin special issue, London, Mediscript, 1990,4-7.
2. Menter A, Griffiths ChEM: Psoriasis 2. Current and future management of psoriasis. Lancet 2007;370:272-284.
3. Yamanuchi PS, Rizk D, Lowe NJ: Retinoid therapy for psoriasis. Dermatol Clin 2004;22:467-476.
4. Pilkington T, Brogen RN: Acitretin. A review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs 1992;43:597-627.
5. Berbis Ph, Geiger JM, Vaisse C, Rognin C, Privat Y: Benefit of progressively increasing doses during the initial treatment with acitretin in psoriasis. Dermatologica 1989;178:88-92.
6. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, Schacter RK, Ross JB, Stewart WD, Geiger IM: A 12 month treatment of severe psoriasis with acitretin results of Canadian open multicenter study. J Am Acad Dermatol 1991;24:598-602.
7. Kingston TP, Matt LH, Lowe NJ: Etrein therapy for severe psoriasis. Archives Dermatol 1987;123:55-58.
8. Madhok R, Muller SA, Dicken CH: Treatment of psoriasis with etretin. A preliminary report. Mayo Clin Proceedings 1987;62: 1084-1089.
9. Goldfarb MT, Ellis CH, Gupta AK, Tincoff T, Hamilton TA: Acitretin in psoriasis in a dose depending fashion. J Am Acad Dermatol 1988;18:655-662.
10. Van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE, Haneke E, Wong E, Souteyrand P: The effect of addition of calcipotriol ointment (50 ug/d) to acitretin in psoriasis. Br J Dermatol 1998;138:84-89.
11. Al-Suwaidan SN, Feldman SR: Clearance is not realistic expectation of psoriasis treatment. J Am Acad Dermatol 2000;42:796-802.

12. Koo J: Systemic sequential therapy for psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S25-S28.
13. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-430.
14. Mc Kenna DB, Murphy GM: Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using low dose acitretin. *Br J Dermatol* 1999;140:656-660.
15. Roenigk HH: Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:S18-S21.
16. Hannuksela-Svahn A, Pukkal E, Laara E, Karonen J: Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol* 2000;114:587-590.
17. Muchenberger S, Schoff E, Simon JC: The combination of oral acitretin and bath-PUVA for the treatment of severe psoriasis. *Br J Dermatol* 1997;137:587-589.
18. Ettler K, Richards B: Acitretin therapy for palmoplantar pustulosis combined with UVA and topical MOP. *Int J Dermatol* 2001;40:541-542.
19. Morison WL, Baughman RD, Day RM, Forbes PD, Hoenigsmann H, Krueger D, Lebwohl M, Lew R, Naldi L, Parrish JA, Piepkorn M, Stern RS, Weinstein GD, Whitmore E: Consensus workshop on the toxic effects of long-term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998;134:595-598.
20. Lowe NJ, Prystowski JH, Bourget T, Edelstein J, Nychy S, Armstrong R: Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparison with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:591-594.
21. Ruzicka T, Sommerburg C, Braun-Falco O, Koster W, Lengen W: Efficiency of acitretin in combination with UVB in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol* 1990;126:482-486.
22. Lebwohl M: Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:22-24.
23. Green C, Lakshminpathi T, Johnson BE, Ferguson J: A comparison of the efficacy and relapse rate of narrowband UVB (TL-01) vs. etretinate-PUVA (Re-PUVA) in the treatment of psoriasis patients. *Br J Dermatol* 1992;127:5-9.
24. Roenigk HH, Callej JP, Gizzo CA, Katz J, Lowe N, Madison K, Nigra T, Fiedler VC, Armstrong RB: Effects of acitretin on the liver. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:584-588.
25. 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.
26. Jensen P, Skov L, Zachariae C: Systemic combination treatment for psoriasis: a review. *Acta Derm Venereol* 2010; 90:341-349.
27. 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.
28. Warren RB, Brown BC, Carmichael AJ, Griffiths CE: Longterm control of recalcitrant psoriasis with combination infliximab and methotrexate. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34:415-416.
29. 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.
30. Conley J, Nenton J, Dhawan S, Pearce DJ, Feldman SR: Novel combination regimens: Biologics and acitretin for the treatment of psoriasis – a case series. *J Dermatol Treatment* 17, 2006;86-89.
31. 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.
32. Heinecke GM, Lubert 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.
33. Rim JH, Parl JY, Choe YB, Youn JI: The efficacy of calcipotriol+acitretin combination therapy in psoriasis. Comparison with acitretin monotherapy. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:507-510.

Liečba herpetických infekcií



- Famciclovir-Teva 500 mg filmom obalené tablety
- Famciclovir-Teva 250 mg filmom obalené tablety (famciklovir)

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU

NÁZOV LIEKU: Famciclovir-Teva 250 mg, Famciclovir-Teva 500 mg, Filmom obalené tablety. **ZLOŽENIE:** Každá tableta obsahuje 250 mg alebo 500 mg famcikloviru. **Indikácie:** Liečba herpes zoster a herpes zoster ophthalmicus u dospelých s normálnym imunitným systémom. Liečba herpes zoster u dospelých s oslabeným imunitným systémom. Liečba prvej epizódy a recidivujúcich epizód herpes genitális u dospelých s normálnym imunitným systémom. Liečba recidivujúcich epizód herpes genitális u dospelých s oslabeným imunitným systémom. Supresia recidivujúceho herpes genitális u dospelých s normálnym imunitným systémom. **Dávkovanie:** Prvá epizóda herpes genitális u dospelých s normálnym imunitným systémom: 250 mg 3x denne počas 5 dní. Epizodická liečba recidivujúceho herpes genitális u dospelých s normálnym imunitným systémom: 125 mg 2x denne počas 5 dní. Supresia recidivujúceho herpes genitális u dospelých s normálnym imunitným systémom: 250 mg 2x denne. Epizodická liečba recidivujúceho herpes genitális u dospelých s oslabeným imunitným systémom: 500 mg 2x denne počas 7 dní. Supresia recidivujúceho herpes genitális u dospelých s oslabeným imunitným systémom: 500 mg 2x denne. herpes zoster u dospelých s normálnym imunitným systémom: 500 mg 3x denne počas 7 dní. herpes zoster u dospelých s oslabeným imunitným systémom: 500 mg 3x denne počas 10 dní. Starší pacienti ≥ 65 : Úprava dávkovania nie je potrebná, pokiaľ nie je zhoršená funkcie obličiek. Deti: Famciclovir Teva sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich do 18 rokov. Porucha funkcie obličiek: U týchto pacientov je potrebné venovať zvýšenú pozornosť dávkovaniu vzhľadom k tomu, že znížený klírens pencikloviru súvisí so zníženou funkciou obličiek. Hemodialýza: U hemodialyzovaných pacientov s poruchou funkcie obličiek sa famciklovir má podať ihneď po dialýze. Porucha funkcie pečene: U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Famciclovir – Teva sa môže užívať bez ohľadu na príjem jedla. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, precitlivosť na penciklovir. **Osobitné upozorenia a opatrenia pri používaní:** U pacientov s poruchou funkcie obličiek je nutná úprava dávkovania. Pri použití na liečbu herpes zoster je potrebné pozorne sledovať klinickú odpoveď, najmä u pacientov s oslabeným imunitným systémom. Pacienti s herpes zoster s komplikáciami sa majú liečiť intravenóznou antivírusovou liečbou. Prenos herpes genitális: Pacientov treba poučiť, aby sa zdržali pohlavného styku v čase, keď sa u nich prejavujú príznaky, dokonca aj vtedy, keď sa už začali liečiť antivirovými liekmi. **Liekové interakcie:** Súbežné použitie probencidinu môže viesť k zvýšeniu plazmatických koncentrácií pencikloviru. Súbežné podávanie raloxifénu môže ovplyvniť tvorbu pencikloviru a účinnosť famcikloviru. **Gravidita a laktácia:** Famciklovir sa môže užívať počas gravidity, iba ak možné prínosy liečby prevažujú možné riziká. Keďže nie je známe, či sa famciklovir vylučuje do materskeho mlieka, má sa počas liečby famciklovírom zväziť prerušenie dojčenia. Ovlivnenie schopnosti viesť vozidlo a obsluhovať stroje: Ak sa počas užívania famcikloviru vyskytnú závraty, somnolencia, zmätenosť alebo iné poruchy centrálného nervového systému, pacienti nesmú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: bolesť hlavy, časté: závraty, somnolencia, nevoľa, vracanie, abnormálne výsledky funkčných vyšetrení pečene, vyrážka, pruritus, menej časté: zmätenosť, urtikária, závažné kožné reakcie (napr. multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza). **DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII:** TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Bratislava, Slovenská republika. **DÁTUM REVÍZIE TEXTU:** 08/2015. **POZNÁMKA:** Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Úplná informácia o lieku je k dispozícii v Súhrne charakteristických vlastností lieku na www.sukl.sk, alebo ju získate na adrese: TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o., Teslova 26, 821 02 Bratislava, tel.: +421 2 57 26 79 11, fax: +421 2 57 26 79 19, www.teva.sk.

TEVA Pharmaceuticals Slovakia, s.r.o.
Teslova 26, 821 02 Bratislava
Tel.: +421 2 57267976, Fax: +421 2 57267919
www.teva.sk

TEVA

live
your
life

Dermatologické ochorenia priamo alebo nepriamo vyvolané diabetom

Dermatological Diseases Incited Directly or Indirectly by Diabetes

Péčová, K. jr., Péč, J., Šutka, R.

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

korešpondencia: jpec@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Autori analyzujú problematiku výskytu dermatologických ochorení asociovaných s diabetes mellitus, najčastejšie jeho druhý typ. Uvádzajú stručný prehľad možného vplyvu glukózy a inzulínu na jednotlivé štruktúry dermis. Ochorenia asociované s diabetes mellitus, na základe literárnych údajov, rozdeľujú do 5 skupín: diabetická angiopatia a neuropatia (diabetická noha, ulcerácie nôh, diabetická bulóza, eryzipeloidný erytém, diabetická rubeóza), infekcie kože a povrchových slizníc (bakteriálne, mykotické vírusové a Kaposiho sarkóm), imunologicky mediované dermatózy (necrobiosis lipoidica diabetorum, granuloma anulare disseminatum, scleredema diabetorum, pemphigoid, vitiligo, psoriáza, lichen ruber planus, reaktívna perforujúca kolagenóza), metabolizmom vyvolané dermatózy (syndróm žltých nechťov a voskovej kože, diabetické tuhnutie kĺbov, erupzívne xantómy kože, kerotenoderma, hemochromatóza, porphyria cutanea tarda) a dermatózy vyvolané inzulínom (Acanthosis nigricans, mnohopočetné Fibroma molle spojené s obezitou, pruritus, lipodystrofia – lokálne reakcie kože na inzulín a systémový alergický erytém, lipoatrofia, lipohypertrofia). Autori upozorňujú na refrakternosť liečby niektorých z uvedených ochorení, nakoľko nie každá úprava glykémie môže mať benefit v ich liečbe.

Kľúčové slová: *diabetes mellitus, diabetická angiopatia a neuropatia. Infekcie kože a povrchových slizníc, imunologicky mediované dermatózy, metabolizmom vyvolané dermatózy, dermatózy vyvolané inzulínom*

Abstract

The authors analyse the problems of the dermatological diseases occurrence associated with diabetes mellitus, most frequently with its second type. They show a brief survey of possible influences of the glucose and insulin on particular structures of dermis.

On the basis of literary data, they divide the diseases associated with diabetes mellitus into 5 groups:

- diabetic angiopathy and neuropathy (diabetic foot, ulceration of feet and legs, diabetic bullosis, erysipeloid erythema, rubeosis diabetica),
- skin infections and infections of surface mucosa (bacterial, mycotic, virus and Kaposhi's sarcoma),
- immunologically mediated dermatoses (necrobiosis lipoidica diabetorum, granuloma anulare disseminatum, scleredema diabetorum, pemphigoid, vitiligo, psoriasis, lichen ruber planus, reactive perforating collagenosis),
- dermatoses incited by metabolism (yellow nail syndrome and syndrome of „wax skin“, diabetic joint stiffness, cutaneous xanthomas, carotenoderma, haemochromatosis, porphyria cutanea tarda),
- and dermatoses incited by insulin (Acanthosis nigricans, multiple Fibroma molle connected with obesity, pruritus, lipodystrophy – local reaction of skin to insulin and systema allergic erythema, lipoatrophy, lipohypertrophy).

The authors call attention to the refractory character of the treatment of some of the mentioned diseases because not each arrangement of glycaemia can have a benefit in the treatment.

Key words: *diabetes mellitus, diabetic angiopathy and neuropathy, skin infections and infections of surface mucosa, immunologically mediated dermatoses, dermatoses incited by metabolism, dermatoses incited by insulin*

Úvod

Problematika dermatologických ochorení a diabetes mellitus (ďalej DM) je zaujímavá množstvom nejasností. V dermatológii je veľa dermatóz, ktoré viac-menej môžu s diabetom súvisieť, nakoľko môžu diabetu predchádzať a vtedy by sme ich mohli považovať aj za akýsi marker ochorenia, alebo sa súčasne s ním vyskytovať a navzájom

sa ovplyvňovať. Kožné manifestácie diabetu postihujú 54 – 56 % pacientov s DM 1. typu, 60 – 71 % pacientov s DM 2. typu [1]. Diabetes je často asociovaný s dvoma dermatózami - psoriázou a hidradenitis suppurativa. Výskumom patogenézy týchto chorôb sa v posledných rokoch objavilo veľa nových poznatkov. Obidve dermatologické ochorenia sú najčastejšie asociované s metabolickým

syndrómom, a preto jedným z prvých vyšetrení psoriázy a hidradenitis suppurativa je stanovenie glykovaného hemoglobínu. V prípade jeho pozitivity môžeme dosiahnuť dobrý liečebný efekt, napríklad v liečbe hidradenitis suppurativa metforminom. V prezentovanej práci sme sa zamerali na vymenovanie najčastejšie asociovaných dermatóz u pacientov s diabetom.

Koža a sacharidy

Sacharidy sú v koži súčasťou mnohých základných molekúl podieľajúcich sa na tvorbe štruktúr dermis a pri funkciách kože. Nachádzajú sa v proteínoch (glykoproteíny, proteoglykány), vo veľkých polysacharidoch (glykogén, mukopolysacharidy – glykozaminoglykány – ako kyselina hyalurónová, chondroitínsulfát, dermatánsulfát a heparán, glykoproteíny), v určitých lipidoch (glykolipidy) a v nukleových kyselinách. Sacharidy sa vyskytujú v obaloch bunkových membrán (glykokalyx), sú inkorporované do desmozómov (adhézne molekuly), plazmatických membrán, bazálnych membrán, do spojivového tkaniva dermy (kolagén, laminín, fibronektín) a do bunkových organel.

Dermis a glukóza

Glukóza je transportovaná do keratinocytov (na rozdiel od iných buniek a tkanív) plazmatickou membránou voľne s vodou a s inými malými molekulami, teda bez spoluúčasti inzulínu, hexokinázy, alebo fosforylácie. Utilizácia glukózy v keratinocytoch je merateľná a je proporcionálna jej koncentrácii v substráte, narastá v prípadoch epidermálnej proliferácie (psoriáza, hojenie rán). Okrem keratínu v keratinocytoch môžu glukózu viazať tiež hemoglobín, kolagén, elastín, myelínové pošvy nervových buniek a podobne. U diabetikov koncentrácia glukózy v koži nalačno závisí od sérových hladín glukózy a menia sa vlastnosti tkanív. Pri vysokých glykémiiach prebieha glykozylácia bielkovín intenzívnejšie, dochádza k tvorbe ireverzibilných produktov, pričom sa uvedené bielkoviny stávajú menejcennými, čo môže vyústiť do angiopatie, retinopatie, nefropatie aj neuropatie a ktorá býva sprevádzaná poruchou funkcie potných a mazových žliaz. Senzitívna neuropatia vedie k poruche vnímania tepla, tlaku, bolesti. Motorická neuropatia vedie k atrofii svalov, predovšetkým dolných končatín. Proces glykozylácie proteínov teda mení vlastnosti tkanív, dochádza ku zhrubnutiu kolagénu, stráca sa elastika a mení sa štruktúra epidermis [2]. Všetky uvedené procesy a zmeny vedú ku vzniku tzv. diabetickej dermatopatie, prejavujúcej sa pruritom kože, zvýšením tuhosti a suchosti kože, náchylnosti ku vzniku infekcií, zhoršením hojenia rán a podobne [3].

Epidermis a inzulín

Inzulín má veľmi dôležitú úlohu pri metabolizme glukózy v epiderme. Dôkazom sú receptory inzulínu na bunkách epidermy, ako aj pozorovanie abnormálneho rastu epidermy pri *acanthosis nigricans*, sprevádzajúce viaceré syndrómy inzulínovej rezistencie, kde sú inzulínové receptory

abnormálne, prípadne blokované. Za takýchto podmienok kompenzačne rezultuje vzostup cirkulujúceho inzulínu, ktorý sa môže viazať na receptory bunky pre „*inzulin-like*“ rastový faktor, následkom čoho nastáva hyperplázia buniek (v našom prípade epidermy).

Typy diabetu

Niektoré ochorenia kože sú viac asociované s určitým typom diabetes mellitus a preto uvádzame stručný prehľad typov DM:

- DM 1. typ (autoimunitný, idiopatický);
- DM 2. typ (inzulínová rezistencia, porucha sekrécie inzulínu);
- Gestačný DM,
- Špecifické typy DM (genetické poruchy funkcie B-buniek, poruchy účinku inzulínu, choroby pankreasu, endokrinopatie s nadprodukciou kontraregulačných hormónov, infekcie, zriedkavé formy imunitne podmieneného DM, genetické syndrómy asociované s DM, DM indukovaný liekmi, chemikáliami).

Zvýšený výskyt diabetes mellitus pri niektorých dermatózach a dermatologických afekciách

Najčastejšie dermatózy asociované s DM je možné podľa etiológie, resp. poškodenia tkanív rozdeliť do piatich základných skupín združujúcich relatívne podobné dermatózy:

- I. Diabetická angiopatia a neuropatia;
- II. Infekcie kože a povrchových slizníc;
- III. Imunologicky mediované dermatózy;
- IV. Metabolizmom vyvolané dermatózy;
- V. Dermatózy vyvolané inzulínom.

I. Diabetická angiopatia a neuropatia, kam môžeme zaradiť:

- Diabetickú nohu;
- Ulcerácie nôh;
- Diabetickú bulózu;
- Eryzipeloidný erytém;
- Diabetickú rubeózu.

Diabetická noha

Syndróm diabetickej nohy patrí medzi závažné neskoré komplikácie DM, vedúce k amputácii. Podľa WHO je diabetická noha definovaná ako dôsledok neuropatického, cievného a kĺbového poškodenia nohy pacienta s DM s rizikom infekcie, ulcerácie, gangrény a deštrukcie hlbokých tkanív, vyúsťujúcich do amputácie končatiny [4].

Diabetická bulóza

Početné intradermálne vezikuly až buly až do 5 cm v priemere – dorzálne časti rúk a nôh, ramien a dolných

končatín na nezapálenej spodine, najčastejšie sa vyskytujúce u mužov s multiorgánovými komplikáciami DM. Patogenéza je pravdepodobne vaskulárna insuficiencia v oblasti dermo-epidermálnej junkcie.

Eryzipeloidný erytém

Postihuje dolné končatiny u pacientov s kardiálnou dekompenzáciou s aspoň 5-ročným trvaním DM. Erytém je ostro ohraničený ložiskový, imponujúci ako erysipelas, bez celkovej symptomatológie (pacienti sú bez teploty, nie sú schvátení) a biochemicky sú bez zápalovej odpovede organizmu. Patogenézou je diabetická mikroangiopatia s aterosklerotickými zmenami steny malých ciev dermis so zúžením ich lumenu s poruchou mikrocirkulácie tkanív dermis a ich insuficienciou, niekedy až s deštrukciou kostného systému dolných končatín.

Diabetická rubeóza tváre

Vzniká v dôsledku mikroangiopatie ciev kože s dilatáciou vén a prekrvením superficiálnych venózných plexov kože tváre u pacientov s dlhodobo perzistujúcou hyperglykémiou.



Obr. 1 • Diabetická rubeóza tváre

II. Infekcie kože a povrchových slizníc

Na vzniku infekcií u diabetických pacientov sa podieľa ketoacidóza. Zvýšená hladina glukózy v sére a v tkanivách sa považuje za faktor podružný, nezohrávajúci zásadnú úlohu. Na vzniku infekcií pacientov s DM okrem ketoacidózy sa podieľajú abnormálne funkcie leukocytov – chemotaxia, adherencia, fagocytóza a intracelulárne zabíjanie fagocytovaných mikroorganizmov, ďalej nutričné poruchy tkanív v dôsledku mikro- a makroangiopatie, neuropatia. Xeróza – suchosť kože v spojení s generalizovaným pruritom so zhoršenými reparačnými mechanizmami kože (problematické hojenie rán) spôsobujú zvýšenú náchylnosť kože na infekciu. Do tejto kategórie ochorení spravidla patria bakteriálne, mykotické [5, 6] a vírusové infekcie.

Kaposhiho sarkóm

Tak ako u imunosuprimovaných pacientov, najčastejšie po transplantácii obličiek, u pacientov liečených cyklosporínom, menej glukokortikosteroidmi a imuranom, sa môže vyskytovať Kaposhiho sarkóm tiež u pacientov s dlhotrvajúcim DM. Akceptovaným vyvolávateľom ochorenia je herpetický vírus – HHV-8. Aké bunky zohrávajú primárnu úlohu vo vývoji Kaposhiho sarkómu sa doteraz presne nevie. Predpokladá sa, že vírus HHV-8 infikuje vaskulárne a lymfatické endoteliálne bunky, ako aj bunky hemopoetického systému. Pri znížení imunosupresie a korekcii glykémie môže Kaposhiho sarkóm regresovať. Okrem kože kde vznikajú erytémové, infiltrované až tumorózne lézie tmavočervenej až hnedočiernej farby, môžu byť postihnuté aj viscerálne orgány [7].



Obr. 2 • *Sarcoma Kaposi*, idiopatický, vznikutý u pacienta s dlhotrvajúcim subkompensovaným DM



Obr. 3 • Hlboká, raritná mykóza (phaeohyphomycosis) u pacientky od detstva liečenej na DM, vyvolaná *Phaesclera dematoides* a *Alternaria alternata*

III. Imunologicky mediované ochorenia. Do tejto skupiny patria uvedené klinické jednotky, z ktorých niektoré bližšie popisujeme:

- *Necrobiosis lipoidica diabetorum*;
- *Granuloma anulare disseminatum*;
- *Scleredema diabetorum*;
- *Pemphigoid*;
- *Vitiligo*;
- Psoriáza;
- *Lichen ruber planus*;
- Reaktívna perforujúca kolagénóza.

Necrobiosis lipoidica diabetorum

Chronické ochorenie vznikajúce najčastejšie u pacientov s DM prejavujúce sa granulomatóznym zápalom kória až tukového tkaniva, vedúcim až k ložiskovej nekrobióze kolagénu so sklonom k ulcerácii imponujúce ako *lupus vulgaris* resp. cirkumskriptná sklerodermia. Etiológia je neznáma. Predpokladajú sa imúnne mechanizmy vzniku *necrobiosis lipoidica*, ale tiež sa dáva [8] súvislosť s diabetickou mikroangiopatiou (zhrubnutie bazálnej membrány ciev) so zmenami metabolizmu kolagénu - zosilnený tzv. *cross-linking* kolagén, zvýšená lyzyloxidáza a hydroxylyzin. V postihnutej koži bola dokázaná znížená hladina hydroxyprolinu a kolagénu s redukciami kolagénu I. Dokázaná bola aj súvislosť s *necrobiosis lipoidica* a familiálnou beta-lipoproteinémiou. V dôsledku perivaskulárnych depozít C3, IgM, IgA sa uvažuje o *necrobiosis lipoidica* tiež ako o imunokomplexovej vaskulitíde v súvislosti s diabetom I. a II. typu.

Dvaja z troch pacientov s *necrobiosis lipoidica* sú diabetici, resp. majú abnormality glukózovej tolerancie. U diabetikov je 0,3 % – 3,0 % prevalencia vzniku *necrobiosis lipoidica*. Klinický obraz a rozvoj ochorenia nezávisí od závažnosti vývoja diabetu. Začiatok ochorenia je asi u 30-ročných ľudí s trojnásobnou prevalenciou u žien. Diabetes môže predchádzať vzniku *necrobiosis lipoidica*. *Necrobiosis lipoidica* má tiež asociáciu s *granuloma anulare*

a sarcoidózou. U *necrobiosis lipoidica* rovnako ako u DM bola zaznamenaná zvýšená frekvencia HLA-B8, HLA-Cw3, HLA-DR4.

Ložiská *necrobiosis lipoidica* sú ostro ohraničené žltó-hnedé, indurované ložiská nepravidelných okrajov, najčastejšie v pretibiálnej (extenzorovej) lokalizácii dolných končatín. Lokalizované však môžu byť aj v oblasti členkov, stehien, nôh, horných končatín, hrudníka, dokonca aj vo vlasatej časti hlavy. Vývojom lézie v centre atrofujú v podobe oranžového ložiska s teleangiektáziami, glazúrovo porcelánového vzhľadu. Vážnou komplikáciou je problematicky sa hojaca exulcerácia, možný je aj prechod do *carcinoma spinocellulare*. Subjektívne pacienti pociťujú bolesť, pruritus, tiež však môže byť asymptomatický priebeh ochorenia. Asi v 20 % prípadov je pozorovaná spontánna regresia *necrobiosis lipoidica*.



Obr. 4 • *Necrobiosis lipoidica diabetorum* u pacientky s DM, pôvodne juvenilným

Granuloma anulare

Klinický obraz ochorenia tvoria ploché ostro ohraničené mierne inflamované lesklé papuly, niekedy farby kože, rýchlo progredujúce niekedy až do rozsiahlych plôch, tvoriacich okrúhle ložiská s palpačne vyvýšenými tuhými okrajmi. Centrum ložísk je v rovine kože bez rezídií po prebehnutom procese. Predilekčné lokalizácie sú dorzum rúk, nôh a prstov, ale aj kľby, gluteálna oblasť, tvár a pod. Až v 75 % prípadov v priebehu 2 rokov dochádza k spontánnej regresii. Etiopatogenéza *granuloma anulare* je neznáma. Pravdepodobne doposiaľ neidentifikovaný antigén – trauma, lieky, ultrafialové žiarenie, bodnutie hmyzom, aktivuje T- lymfocytmi sprostredkovanú bunkovú imunitu. Generalizované *granuloma anulare* má v 20 % prípadoch asociáciu s DM.

Histologické zmeny (granulómy) sú predovšetkým v dermis. Palisádovite usporiadané histiocyty obklopujúce ložiská degenerovaného kolagénu v zmysle nekrobiózy, perivaskulárne lymfocytárne infiltráty. V prípade diskretnej formy ochorenia histiocyty sú situované medzi kolagénymi vláknami s perivaskulárnym lymfocytovým infiltrátom bez nekrobiózy.



Obr. 5 • *Granuloma anulare* – diseminovaná forma ochorenia u pacienta s DM

Scleredema diabeticorum

Vzniká asi u 3 % pacientov s DM2 rezistentným na inzulín s hyperinzulinémiou. Klinicky sa pozoruje indurácia kože a podkožia zadnej časti krku, chrbta a ramien a obezita. Etiológia *scleredema diabeticorum* je nejasná. Pravdepodobne dochádza ku neenzymatickej glykácii kolagénu, ktorý sa druhotne hydratuje na polyol v dôsledku akumulácie a neenzymatickej glykácie albumínu. Ďalej dochádza k zhrubnutiu a separácii fibríl kolagénu, medzi ktoré sa ukladá kyselina hyaluronová a glykozaminoglykán, ktoré nahrádzajú v podkožnom tuku [9].



Obr. 6 • *Scleredema diabeticorum*

Bulózny pemfigoid

Odlíšiť od diabetickej bulózy, spoločný výskyt DM a bulózneho pemfigoidu je všeobecne akceptovaný.



Obr. 7 • Bulózny pemfigoid u pacienta s DM

Reaktívna perforujúca kolagenóza

Imunologická podstata ochorenia. Asociácia s prediabetom, ale aj chronickou renálnou insuficienciou – trans-epidermálna eliminácia patologicky zmeneného kolagénu. Sanácia po cyklosporíne, preto sa predpokladá, že v patogenéze zohrávajú dôležitú úlohu cytokíny (interleukíny, lymfokíny) uvoľňované z aktivovaných T-lymfocytov [10].



Obr. 8 • Reaktívna perforujúca kolagenóza

IV. Metabolizmom vyvolané dermatózy

- Syndróm žltých nechtov a voskovej kože;
- Diabetické tuhnutie kĺbov;
- Eruptívne xantómy kože;
- Karotenoderma;
- Hemochromatóza;
- *Porphyria cutanea tarda*.

V. Dermatózy vyvolané inzulínom

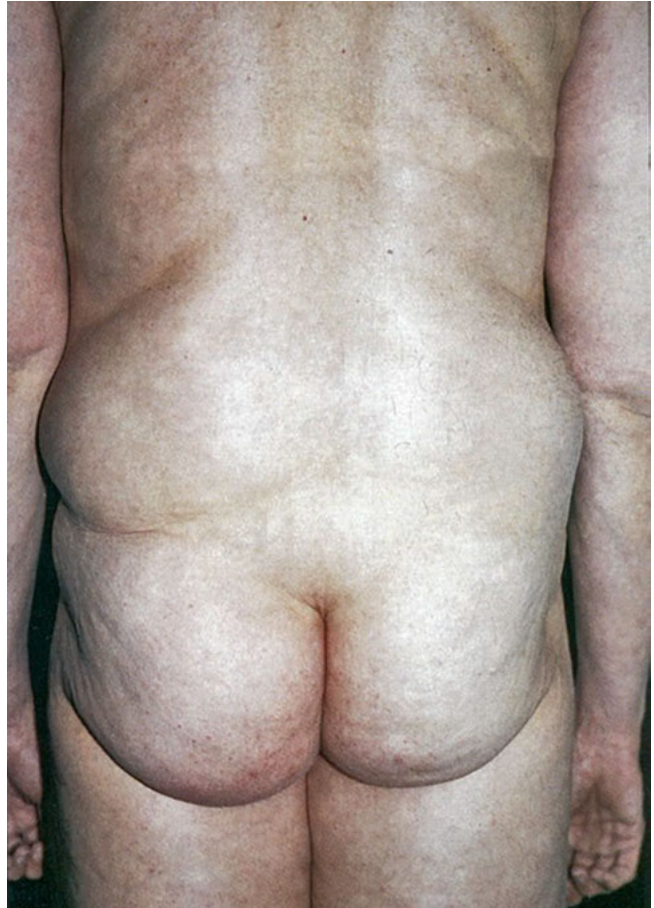
- *Acanthosis nigricans*;
- *Fibroma molle* (mnohopočetné spojené s obezitou);
- *Pruritus*;
- Lipodystrofie – lokálne reakcie kože na inzulín a systémový alergický erytém;
- Lipoatrofia;
- Lipohypertrofia.

Acanthosis nigricans

Acanthosis nigricans sa vyskytuje predovšetkým v dvoch variantoch ochorenia, a síce ako paraneoplastický syndróm sprevádzajúci gastrointestinálne a pľúcne malignity a benígna forma ochorenia asociovaná s metabolickým syndrómom s DM a často tiež s hyperandrogenizmom. *Acanthosis nigricans* sprevádzajú viaceré syndrómy inzulínovej rezistencie, kde sú inzulínové receptory abnormálne, prípadne blokované. Za takýchto podmienok kompenzačne rezultuje vzostup cirkulujúceho inzulínu, ktorý sa môže viazať na receptory bunky pre „*inzulin-like*“ rastový faktor, následkom čoho nastáva hyperplázia buniek (v našom prípade epidermy). Klinicky vznikajú hyperkeratotické makuly až papuly špinavo hnedej farby, predovšetkým v axilách, ale aj na laterálnych častiach krku, v miestach, kde sa o seba navzájom trú dve plochy, tiež aj na prechodoch kože a slizníc. Obezita zhoršuje prejavy *acanthosis nigricans*. Liečba *acanthosis nigricans* nie je uspokojivá.

Lipomatosis benigna symetrica (syndroma Launois-Bensaude)

Ochorenie sa môže vyskytovať v asociácii s diabetes mellitus, chronickou hepatopatiou, hyperurikémiou a hyperlipidémiou, polyneuropatiou ale tiež zhubnými nádormi. Vzácné sa vyskytuje aj familiárne. Ochorenie výrazne dominuje u mužov. Benígna symetrická lipomatóza je charakteristická množením subkutánneho tukového tkaniva v oblastiach šije, ramenného pletenca, ramien aj panvy. Klinicky sa rozlišujú tri typy ochorenia: „Magdelungov krk“, typ ramenného pletenca a typ panvového pletenca [11].



Obr. 9 • *Lipomatosis benigna symetrica* – gynecoidný typ panvového pletenca

Záver

Diabetes mellitus je veľmi často asociovaný s rôznymi ochoreniami kože a povrchových slizníc. Vo väčšine prípadov takéto ochorenia zhoršuje, na druhej strane dermatózy môžu byť aj markerom pre diagnostiku doteraz nepoznaného diabetu. Osobitným problémom je vyvolanie diabetu liečbou niektorých dermatologických ochorení, predovšetkým autoimunitných, dlhodobo liečených vysokými dávkami kortikosteroidov. Problematika diabetu a dermatologických ochorení si vyžaduje interdisciplinárnu spoluprácu.

Literatúra

1. Romano G, Moretti G, Di Benedetto A: Skin lesions in diabetes mellitus: Prevalence and clinical correlation. *Diabetes Research Clinic Practice* 1998;39:101-106.
2. Vohradníková O, Perušicová J: Kožní projevy pri diabetes mellitus. Praha, Maxdorf-Jessenius, 1996,135.
3. Mahajan S, Korrane RV, Sharma SK: Cutaneous manifestation of diabetes mellitus. *Ind J Dermatol Venerol Leprosy* 2003;69:105-108.
4. Frykberg RG: Diabetic foot disorders: a clinical practice guidelines. *J Foot Ankle Surg* 2006;39(5):1-60.

5. Palencarova E, Plank L, Straka Š, Jesenska Z, Filo V: Phaeohyphomycosis due to *Alternaria* spp. and *Phaeosclera dematioides*: a histopathological study. *Mycoses* 1995;39:207-221.
6. Pec J, Minarikova E, Zaborska D, Adamicova K, Krkoska D: Treatment of dermal and subcutaneous phaeohyphomycosis of 55 years' duration. *Int J Dermatol* 2008;47:526-529.
7. Babal P, Pec J: Kaposi's sarcoma-still an enigma. *J Eur Acad Dermatol Venereol (JEADV)* 2003;17:377-380.
8. Krause WKH: Diabetes mellitus and glucagonoma 121-137. In Krause WKH. *Cutaneous manifestations of endocrine disease*. Springer -Verlag, Berlin Heidelberg 2009;197.
9. Pec J, Martinka E, Mokaň M et al.: Scleredema diabeticorum in patient with LADA. *Eur J Dermatol* 1997;7:596-598.
10. Filo V, Buchvald J, Rasochova E, Adamicova K, Plank L, Pec J: Perforating lipoidic necrosis: successful treatment with cyclosporin A. *J Dermatol Treatment* 1998;9:41-43.
11. Filo V, Pec J: Lipomatosis benigna symmetrica-Launois-Bensaude syndrome . Diagnosis: Launois-Bensaude syndrome (1898). *Eur J Dermatol* 1996;6:533-534.

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 číslujte 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, číslujte 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“, číslujte v poradí, v akom sú citované v texte, ukladajte jednotlivito 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 časti 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, Závěry. 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 píšete 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 oblastí
- ◆ Apremilast bol podaný viac ako 4000 pacientom a preukázal, konzistentný bezpečnostný profil naprieč indikáciami²
- ◆ Perorálne podávaná liečba nevyžadujúca skríning ani laboratórny monitoring podľa SPC¹

▼ **Názov lieku:** Otezla 10 mg, 20 mg a 30 mg filmom obalené tablety. **Zloženie lieku:** Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg, 20 mg a 30 mg apremilastu. **Lieková forma:** Filmom obalené tablety. **Indikácie:** Otezla, samostatne alebo v kombinácii s antireumatickými 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 ultravioletného-Ažiarenia (PUVA). **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečbu Otezla 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, bez obmedzenia príjmu potravín. Plán iniciálnej titrácie je požadovaný ako je uvedené nižšie v Tabuľke 1. Po iniciálnej titrácii nie je požadovaná retitrácia.

Tabuľka 1: Plán titrácie dávky

Deň 1	Deň 2	Deň 3	Deň 4	Deň 5	Deň 6 a ďalej
DOP*	DOP	POP*	DOP	POP	DOP
POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP
POP	DOP	POP	DOP	POP	DOP
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg
20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg
30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg

*DOP - dopoludnie; *POP - popoludnie

Podľa hlavných štúdií bolo pozorované najväčšie zlepšenie v priebehu prvých 24 týždňov liečby. Ak pacient nevykazuje žiadne známky liečebného prínosu po 24 týždňoch, liečba sa má prehodnotiť. Reakcia pacienta na liečbu sa má hodnotiť v pravidelných intervaloch. Kontraindikácie: Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné skupiny pacientov: Pediatrická populácia:** Bezpečnosť a účinnosť apremilastu u detí vo veku od 0-17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Starší pacienti:** U týchto pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. **Pacienti sporuchou funkcie obličiek:** Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml za minútu odhadovaný pomocou vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta). Pre počiatočnú titráciu dávky v tejto skupine sa odporúča, aby bola Otezla titrovaná iba podľa dopoludňajšieho plánu uvedeného v Tabuľke 1 a aby boli popoludňajšie dávky vynechané. **Pacienti sporuchou funkcie pečene:** Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov sporuchou funkcie pečene. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózy intolerance, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózy malabsorpcie nesmú užívať tento

liek. Dávka Otezly u pacientov sporuchou funkcie obličiek by mala byť znížená na 30 mg jedenkrát denne. U pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podváhu, sa má pravidelne monitorovať ich telesná hmotnosť. V prípade nevysvetliteľných a klinicky významných úbytkov hmotnosti majú byť títo pacienti vyšetrení praktickým lekárom a má sa zvážiť ukončenie liečby. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie silného enzýmového induktora cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, fenytoínu a ľubovník bodkovaný s apremilastom neodporúča. V klinických štúdiách bol apremilast súbežne podávaný s lokálnou liečbou (vrátane kortikosteroidov, dechtového šampónu avlasových prípravkov obsahom kyseliny salicylovej) a UVB fototerapiou. Nebola zistená žiadna klinicky významná lieková interakcia medzi ketokonazolom a apremilastom. Apremilast môže byť súbežne podávaný so silným CYP3A4 inhibítorom ako je ketokonazol. Neboli zistené žiadne farmakokinetické interakcie medzi apremilastom a metotrexátom u pacientov so psoriatickou artritídou. Apremilast môže byť súbežne podávaný s metotrexátom. Neboli zistené žiadne farmakokinetické interakcie medzi apremilastom a perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a norgestimát. Apremilast môže byť súbežne podávaný s perorálnou antikoncepciou. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie vo fáze III klinických štúdií 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 tensnú 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, EU/1/14/981/002, EU/1/14/981/003. Dátum revízie textu: 07/2016. **Dátum prípravy:** 08/2016. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.**

Určené pre odbornú verejnosť. Pred predpísaním sa oboznámte súplnou informáciou o lieku, ktorá je dostupná na www.su.kl.sk.

Referencie: 1. SPC Otezla 2016, www.su.kl.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 dospelujúcich (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 pupencov²

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, dospelujúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbu Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelujúci (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 zobudzanie 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 zobudzanie 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 dospelujúcich (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 vychodiskovej 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. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou 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:** Precitlivenosť 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. Anafylaxia v anamnéze nesúvisiaca s omalizumabom môže byť rizikovým faktorom pre anafylaxiu po podaní Xolairu. U malého počtu pacientov v klinických skúšaní 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 granulomatózna vaskulitída (Churgov-Straussovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytovať alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivenosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. 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:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylíni 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: Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelujúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť hlavy a reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia. V klinických skúšaní 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. **Vybrané nežiaduce reakcie:** Anafylaxia: Anafylaktické reakcie boli zriedkavo v klinických skúšaní. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaní a v pokračujúcej observačnej štúdii sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnú mozgovú prírodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (pomerný výskyt ATE oproti placebo 1,13). **Infekcie parazitmi:** U pacientov s chronicky vysokým rizikom infekcie červami ukázalo klinické skúšanie kontrolované placebo mierne numerické zvýšenie podielu infekcií pri omalizumabe. Úplný zoznam nežiaducich účinkov si pozrite v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Velkosť 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:** Február 2016 **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. Súhrn charakteristických vlastností lieku Xolair, www.ema.europa.eu
2. Maurer M et al. N Eng J Med 2013; 368:924-935.
3. Kategorizácia MZSR, <http://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-ucc>

* 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
Tel.: +421 2 5070 6111, Fax: +421 2 5070 6100
www.novartis.sk