

2/2017

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

periodikum z odboru dermatovenerológie a príbuzných odborov z oblasti lekárskeho vied, 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 Univerzitetnej 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: Jún 2017

©2017, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Druhé tohtoročné číslo časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“ je zamerané na problematiku biologickej liečby, nakoľko napriek mimoriadne účinnej liečbe tohto ochorenia pribúdajú prípady ťažkých a komplikovaných foriem psoriázy. Predovšetkým u pacientov s vyšším indexom telesnej hmotnosti s viac ako 30 ročným trvaním ochorenia asociovaným s psoriatickou artritídou, ako tiež ďalšími nemenej závažnými ochoreniami. Všetko toto dokopy sa pravdepodobne podieľa na refraktérnosti psoriázy, dokonca aj na biologiká. V klinickej praxi pribúdajú prípady psoriázy spočiatku s vynikajúcim liečebným efektom na určité biologikum, ktoré po určitej dobe, niekedy aj po deviatich rokoch sa stáva neúčinným, rovnako ako ďalšie biologikum, ktoré v liečbe strieda predchádzajúcu molekulu. Príčinou tohto javu rozhodne nie je iba imunogenita biologika. Druhým problémom je, že u niektorých pacientov musíme inak

účinnú liečbu ukončiť, napríklad pre novo diagnostikované onkologické ochorenie, čo si vyžaduje pravidelné kompletné vyšetrenie predovšetkým pacientov dlhodobo liečených biologikom. Z uvedených dôvodov každá nová molekula kategorizovaná do liečby psoriázy je pre dermatológov očakávaným prínosom. Veľa si sľubujeme od malých molekúl, ako je apremilast a ako budú Janusové kinázy.

Júl a august sú dva mesiace prázdnin našich školákov, a preto sú tiež obdobím, kedy si treba oddýchnuť od pracovného stresu a spolu s rodinou stráviť aspoň 3 týždne niekde ďaleko od každodenných povinností. Pri potulkách horami alebo pobytom pri vode však nesmieme zabúdať na bodavý hmyz, tiež kliešťov, hnačkovité ochorenia, čo nám môže znepříjemniť chvíle, na ktoré sa celý rok tešíme.

Redakčná rada časopisu preto praje všetkým svojim čitateľom pekné a ničím nerušené leto.

OBSAH

4	Apremilast – malá molekula v boji proti psoriáze Urbanček, S.
7	Liečebný rébus extrémne ťažkej formy psoriázy (kazuistika) Extremely Severe Form of Psoriasis - Rebus of Therapy (Case Report) Péčová, T., Vorčáková, K., Adamicová, K.
12	Hidradenitis suppurativa ako súčasť autoinflamačného syndrómu – PAPASH Hidradenitis Suppurativa as Part of Autoinflammatory Syndrome - PAPASH Péčová, K., jr., Jeseňák, M.
17	Infekcie C a B hepatitídy v dermatológii a liečba pacientov molekulami anti-TNF alfa Infections with C and B Hepatitis in Dermatology and Treatment of Patients by Anti-TNF-Alpha Molecules Vorčáková, K., Péčová, T., Šutka, R., Martinásková, K.

Terapia pacientov so závažnou formou ložiskovej psoriázy sekukinumabom,
u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba anti-TNF preparátmi
Therapy of the Patients with a berious Form of Plaque Psoriasis with Secukinumab,
in whom the Preceding Treatment with Anti-TNF Agents Failed
Petrová, S., Melníková, K.

abbvie

SVOJU PRÁCU ROBÍME SRDCOM A VŽDY MYSLÍME NA NAŠICH PACIENTOV.

Spojili sme zázemie silnej farmaceutickej spoločnosti so špičkovými biotechnologickými poznatkami, aby sme pomohli pacientom zvládnuť výzvy, ktoré denne podstupujú.

Zameriavame sa na vývoj nových liekov, ktoré zlepšujú pacientom kvalitu života a majú významné klinické účinky. Náš výskum je zameraný na oblasti neurológie, imunológie, onkológie, ochorenia obličiek, liečbu hepatitídy C, zdravie žien a starostlivosť o predčasne narodené deti.

www.abbvie.sk



Apremilast – malá molekula v boji proti psoriáze

Urbanček, S.

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

V hlavnej úlohe sympózia spoločnosti Celgene na XIII. kongrese Českej dermatovenerologickej spoločnosti ČLS JEP a Slovenskej dermatovenerologickej spoločnosti v Olomouci sa predstavila malá molekula apremilast (Otezla). Tento liek používajú dermatológovia najmä u pacientov so psoriázou. Registrovaný je však aj v indikácii psoriatická artritída, čo je najčastejšou komorbiditou týchto pacientov. Predsedajúca sympózia prof. MUDr. Mária Šimaljaková, PhD. predstavila indikačné obmedzenie pre apremilast v SR, ktoré limituje jeho použitie v centrách pre biologickú liečbu. Apremilast (inhibitor PDE4 – fosfodiesterázy 4) selektívne zasahuje do poškodzujúcich zložiek zápalu, ale zároveň udržuje jeho ochranné prvky. Liečivo vykazuje riziko vedľajších účinkov a je možné ho kombinovať so štandardnou systémovou aj lokálnou liečbou.

Psoriáza je systémové, chronické, zápalové ochorenie s prevahou symptómov na koži. Býva spojená s množstvom komorbidít, a sú do nej zapojené nielen bunky imunitného systému, ale tiež všetky bunkové zložky kože. Ochorenie možno charakterizovať ako imunopatologické, v ktorom dominuje chybné regulovaná aktivita najmä subsetov Th1, Th17 a Th22. Aktivitu ochorenia je možné hodnotiť prostredníctvom indexu závažnosti PASI (*Psoriasis Area Severity Index*), ktorého hodnota sa pohybuje v rozmedzí 0 – 72. PASI väčšie ako 10 znamená stredne závažné ochorenie, ktoré vyžaduje systémovú liečbu a často aj hospitalizáciu. Vplyv ochorenia na kvalitu života pacientov sa meria najčastejšie dotazníkom DLQI so skóre v rozmedzí 0 – 30, kde nad 10 bodov sa jedná o významný vplyv na kvalitu života. Klinická závažnosť ochorenia vyjadrená PASI indexom však často nekoreluje s ovplyvnením kvality života, najmä u pacientov s palmoplantárnym postihnutím, kde má apremilast významné miesto v terapii.

Imunosupresíva versus imunomodulancia

Profesor RNDr. Jan Krejsek, CSc., prednosta Ústavu klinickej imunológie a alergológie FN a LF UK v Hradci Králové, porovnal mechanizmy účinku imunosupresívnych a imunomodulačných farmák určených pre systémovú liečbu. Imunosupresia tlmí zložky poškodzujúce zápal, ale zároveň neobnovuje jeho protektívne regulačné funkcie. S tým súvisí obmedzenie protinádorového dozoru, antimikrobiálnej imunity a celkový rizikový bezpečnostný profil týchto liekov. U niektorých biologik to môže viesť k indukcii autoimunity. Oproti tomu imunomodulačné lieky tlmia nežiaducu aktivitu zápalu a zároveň obnovia jeho protektívne regulačné zložky. Protinádorový dozor i antimikrobiálna imunita tak zostáva zachovaná. Zároveň majú dobrý bezpečnostný profil.

Apremilast patrí medzi lieky s imunomodulačnými vlastnosťami. Ide o perorálne podávaný inhibitor mediátorov. PDE4 je fosfodiesteráza špecifická pre cyklický adenosínmonofosfát (cAMP) a dominantná PDE v zápalových bunkách. Inhibícia PDE4 zvyšuje intracelulárne hladiny cAMP, čo obmedzuje zápalovú odpoveď vďaka modulácii expresie TNF-alfa, IL-23, IL-17 a iných inflamačných cytokínov. Cyklická AMP tiež moduluje hladiny protizápalových cytokínov ako napríklad IL-10. Tieto mediátory sa vyskytujú u psoriatickej artritídy a psoriázy.

„Apremilast ovplyvňuje ako poškodzujúce zložky zápalu, tak zasahuje v bunkách kože. Zároveň nemá účinky imunosupresie, nezvyšuje riziko vzniku infekcií, malignít, atď. Celková incidencia nežiaducich účinkov je malá a nenaznačuje postihnutie špecifického orgánového systému“ uviedol prof. Krejsek. Cielená blokáda PDE4 má podľa neho veľký potenciál pri liečbe ďalších ochorení, ako napríklad Bechterevova choroba, sarkoidóza, nešpecifické zápaly čreva a pod.

Apremilast a „real world evidence“

Účinnosť a bezpečnosť apremilastu hodnotili klinické štúdie ESTEEM 1 a ESTEEM 2, ktoré predstavil na sympóziu profesor Diamant Thaci, MD riaditeľ Comprehensive Center for Inflammation Medicine, UKSH Lübeck, Nemecko. Konkrétne ide o dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie. Zaradených bolo celkom 1255 pacientov, dve tretiny z nich užívali dvakrát denne apremilast v dávke 30 mg, tretina placebo. V 16. týždni pacienti na placebe zmenili liečbu na apremilast, sledovanie potom pokračovalo do 52. týždňa. Štúdia skúmala dosiahnutie skóre PASI 75, teda zlepšenie minimálne o 75 %. 33,1 % pacientov užívajúcich apremilast túto hodnotu dosiahlo v 16. týždni, ale v 52. týždni štúdie ESTEEM 1 malo odpoveď PASI 75 približne 61 % pacientov, ktorí boli v 32. týždni znovu randomizovaní do skupiny liečenej apremilastom. Iba 5,3 % pacientov na placebe dosiahlo PASI 75 v 16. týždni.

Štúdie tiež skúmali vplyv apremilastu na ložiská psoriázy na nechtoch a v kapilíciu. „Predpokladáme, že až 78 % pacientov s psoriázou má v priebehu ochorenia zasiahnuté nechty“, uviedol prof. Thaci. Štúdie ESTEEM 1 a ESTEEM 2 popisali, že 66,1 % a 64,7 % pacientov malo pri zahájení výskumu nechťovú psoriázu. Index NAPSÍ (Nail Psoriasis Severity Index) v 16. týždni liečby signalizoval zlepšenie o 22,5 %, kým placebom kontrolovaní pacienti sa zhoršili o 6,5 % (ESTEEM 1), resp. došlo k zlepšeniu 29 % versus 7,1 % (ESTEEM 2). V reálnej klinickej praxi, ktorú


predstavuje štúdiá LAPIS-PSO, ktorej výsledky boli prezentované v tomto roku na AAD, relatívne zlepšenie indexu NAPSÍ bolo 54 % približne po 4 mesiacoch liečby apremilastom.

Pokožka hlavy je podľa Thaciho vôbec najčastejším miestom výskytu psoriázy, týka sa až 90 % pacientov. U 84 % pacientov sú psoriatické lézie v tomto mieste prítomné od začiatku ochorenia, resp. po väčšinu času od nástupu choroby. V tejto súvislosti sa zmienil prof. Thaci o štúdií LIBERATE: porovnanie apremilastu a etanerceptu k placebovej vetve v 16. týždni. Skóre ScPGA (*Scalp Physician Global Assessment score*) 0 alebo 1 behom 16 týždňov dosiahlo takmer 45 % pacientov na apremilaste, 50 % pacientov na etanercepte a 26 % z tých, čo užívali placebo. Táto štúdiá tiež skúmala subjektívne vnímanie kvality života u pacientov prostredníctvom dotazníka DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) a to dosiahnutím MCID (*Minimal Clinically Import Difference*), teda subjektívneho zlepšenia aspoň o 5 bodov oproti východzie mu stavu. V 16. týždni dosiahlo túto úroveň výrazne viac pacientov s apremilastom či etanerceptom (zhodne 65,1 %) versus placebo. V štúdií LAPIS-PSO po 4 mesiacoch liečby apremilastom ScPGA 0 alebo 1 dosiahlo viac ako 47 % pacientov a MCID v DLQI viac ako 64 % pacientov. Vďaka pozitívnemu ovplyvneniu kvality života a jednoduchosti perorálnej liečby je dnes táto terapia preferovanou voľbou pacienta v Nemecku.

Optimálny pacient pre apremilast

Apremilast je indikovaný v liečbe stredne ťažkej až ťažkej chronickej ložiskovej psoriázy u dospelých pacientov, ktorí neodpovedajú na inú systémovú liečbu, majú ju kontraindikovanú, alebo netolerujú, vrátane acitretínu, cyklosporínu, metotrexátu (MTX) alebo PUVA.

MUDr. Peter Kozub, PhD. z dermatovenerologického oddelenia Fakultnej nemocnice s poliklinikou v Nových Zámkoch vo svojej prezentácii popísal niekoľko kazuistík a zároveň prvé postrehy z liečby týmto prípravkom v klinickej praxi: „Optimálnym na apremilast je pacient so stredne ťažkou psoriázou s postihnutím kapilícia. Menej vhodným okrem veľkého rozsahu ochorenia je aj pacient nadmerne obézny, lebo obézni pacienti horšie reagujú na akúkoľvek liečbu. Porovnateľný nástup účinku na koži nastáva po 6 týždňoch a časom rastie. Efekt na klby a nechty je zatiaľ ťažko hodnotiteľný, kontroly sú naplánované až v 6. mesiaci terapie. Nežiaduce účinky v rámci gastrointestinálneho traktu sa objavujú na konci titračnej periódy, ale sú prechodné a nijaký pacient pre tieto nežiaduce účinky liečbu zatiaľ neprerušil. Podľa MUDr. Kozuba je výhodná kombinácia apremilastu s fototerapiou aj MTX. V sumári konštatoval, že ide o liek so strednou účinnosťou, ktorá časom rastie, pri dobrej tolerabilite, bez orgánovej toxicity a výhodným manažmentom bez nutnosti skrínigov a laboratórneho monitoringu.



Taltz je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu.¹⁾

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 protituberkulóznou 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 fertilnom 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:** Uchovávať v chladničke (2 °C–8 °C). Neuchovávať v mrazničke, chráňte pred svetlom. Taltz môžete uchovávať mimo chladničky až 5 dní pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Výdaj lieku je viazaný na lekárske 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

Liečebný rébus extrémne ťažkej formy psoriázy (kazuistika) Extremely Severe Form of Psoriasis - Rebus of Therapy (Case Report)

Pěčová, T.¹, Vorčáková, K.¹, Adamicová, K.²

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

²Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Nová humanizovaná monoklonálna protilátka ixekizumab má veľmi dobrý liečebný efekt s rýchlym nástupom účinku v liečbe chronickej ložiskovej psoriázy, ako aj psoriázy nechtov a kapilícia, ktorý pretrváva aj po 60 týždňoch liečby.

Autori prezentujú pacienta s 35-ročnou anamnézou ťažkej formy psoriázy, opakovane s prechodom do erythrodermie, ktorá začala po imunomodulačnej liečbe levamizolom. Za celé obdobie bol pacient liečený prakticky všetkými molekulami využívanými v liečbe psoriázy, tak ako boli postupne kategorizované do liečby psoriázy v podmienkach Slovenska.

Kľúčové slová: psoriáza, erythrodermia, metotrexát, acitretín, cyklosporín, efalizumab, infliximab, adalimumab, sekukinumab, ixekizumab

Abstract

The new humanized monoclonal antibody ixekizumab has a very good therapeutic effect with a fast onset of action in the treatment of chronic plaque psoriasis, as well as of the psoriasis of nails and scalp or in biologically pre-treated patients. The therapeutic effect of ixekizumab is maintained or even increases during and even after 60 weeks of treatment.

The authors present a patient with 35 years lasting history of severe psoriasis with repeated exacerbations to the acute erythroderma started which the immunomodulating treatment with levamisole. The patient was treated with all the antipsoriatic molecules in the way they have been gradually registered in Slovakia.

Key words: psoriasis, erythroderma, metotrexate, acitretin, cyclosporin, efalizumab, infliximab, adalimumab, secukinumab, ixekizumab

Úvod

Na prípade extrémne ťažkej formy psoriázy chceme upozorniť na liečebný rébus takýchto stavov, kde každá nová molekula uvedená do liečby psoriázy je prijímaná s veľkým očakávaním. V súčasnosti poslednou takouto molekulou v poradí, kategorizovanou do liečby psoriázy, je inhibitor interleukínu 17A - ixekizumab.

Kazuistika

46-ročný pacient (hmotnosť 80 kg, výška 170 cm) je od veku 11 rokov liečený na psoriázu, s pozitívnou rodinnou anamnézou; otec má psoriatickú artrídu. Od svojich 18 rokov je invalidným dôchodcom. Vo veku 16 rokov pre deficit subpopulácie T-lymfocytov bola zahájená imunomodulačná liečba levamizolom v dennej dávke 100 mg. Po mesiaci psoriáza akútne progredovala až do psoriatickej erythrodermie. Ďalšie 2 roky bol liečený metotrexátom až do dávky 15 mg 1-krát týždenne v kombinácii s kyselinou listovou a prednisonom 20 mg denne. Po 2 rokoch liečby vznikla toxická pankreatitída a diabetes mellitus 2. typu a bol liečený inzulinoterapiou. Po retrakcii metotrexátu na 7,5 mg 1-krát

týždenne a ukončení liečby prednisonom opakovane vznikla erythrodermia. Nasledovala 2-ročná liečba acitretínom až do dávky 50 mg denne, kedy vznikla hypertriacylglyceronémia (hodnota triacylglycerolu bola 18,6) a cholesterolemia (hodnota nad 5,0). Nakoľko liečbu pacient netoleroval, bola zahájená 5 rokov trvajúca liečba cyklosporínom až do dávky 5 mg/kg hmotnosti denne (spočiatku s vynikajúcim liečebným efektom (Obr. 1), na konci liečby s renálnou insuficienciou, hypertenziou, hyperpláziou gingív a hypertrichózou (Obr. 2). Nasledovala 1-ročná liečba efalizumabom s dobrým liečebným efektom. Po stiahnutí efalizumabu z trhu bol pacient nastavený na anti-TNF-alfa liečbu – infliximab (40 mg i.v. každých 8 týždňov), zo začiatku s vynikajúcim liečebným efektom, neskôr s progresiou psoriázy vždy už 4 týždne po podaní infliximabu, a to aj napriek kombinovanej liečbe infliximab/cyklosporín – 2 mg/kg hmotnosti, neskôr infliximab/metotrexát v dávke 7,5 až 10,0 mg 1-krát týždenne p. o. Po 9-tej aplikácii infliximabu bola liečba ukončená a pacient si začal podávať adalimumab 40 mg s.c. 1-krát za 2 týždne v trvaní 9 rokov. Liečba adalimumabom bola spočiatku s vynikajúcim liečebným efektom (PASI do 3), neskôr, v 9-tom roku liečby napriek kombinácii



Obr. 1 • Úspešná liečba chronickej ložiskovej psoriázy cyklosporínom



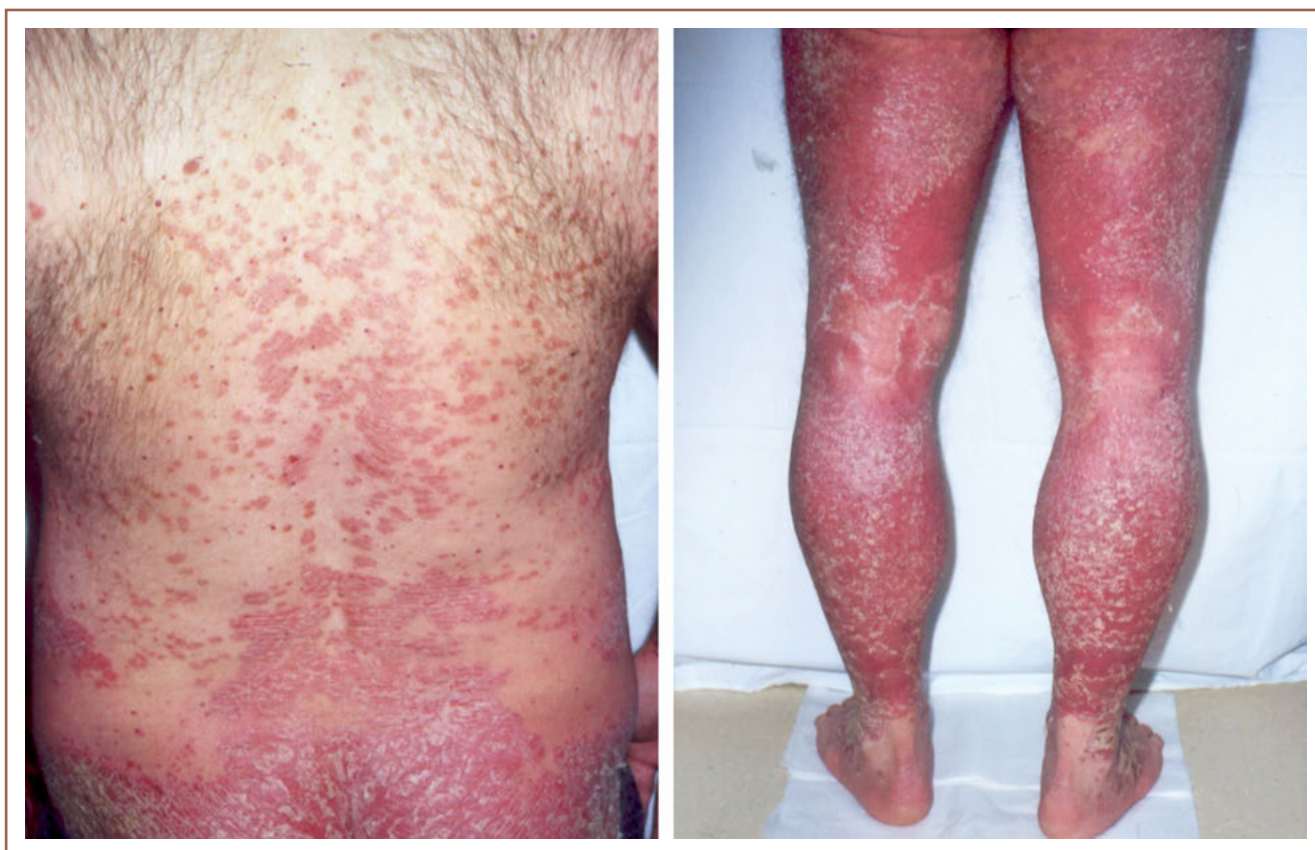
Obr. 2 • Hypertrichóza chrbta a hypertrofia gingív, nežiaduce účinky liečby cyklosporínom

s cyklosporínom až do dávky 3 mg/kg hmotnosti denne a zmenou na intenzifikovaný liečebný režim s podávaním adalimumabu 40 mg s.c. 1-krát týždenne, bola neefektívna (PASI 30). Počas liečby adalimumabom bol pacientovi z 2 rôznych miest kože tváre 2-krát excidovaný bazocelulárny karcinóm (Obr. 3). Pre neúspech uvedenej liečby bola zahájená liečba sekukinumabom v dávkovacej schéme

300 mg s.c. (2-krát 150 mg) so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., a 3. týždni, po ktorých nasledujú počnúc 4. týždňom mesačné udržiavacie dávky. Na naše veľké prekvapenie bola liečba aj po približne roku kontinuálnej aplikácie sekukinumabu neefektívna, s pretrvávaním PASI nad 30, čo nás viedlo k ukončeniu liečby sekukinumabom a k zahájeniu liečby ixekizumabom v dávke 160 mg (dve

80 mg injekcie) v 0., 80 mg v 2., 4., 6., 8., 10. a 12. týždni a potom udržiavacie dávky 80 mg s.c. každé 4 týždne, podľa indikačných kritérií. V prípade, že sa nedostaví očakávaný liečebný efekt, je potrebné

po 16 – 20 týždňoch liečbu ixekizumabom prehodnotiť. V súčasnosti po 3 mesačnej liečbe lézie psoriázy ustupujú, PASI sa zatiaľ pohybuje do 8 (Obr. 4).



Obr. 3 • Adalimumab – intenzifikovaná liečba 40 mg s.c. 1-krát týždenne v kombinácii s 10 mg metotrexátu 1-krát týždenne, PASI 36, liečba neefektívna



Obr. 4 • Súčasný stav, liečba ixekizumabom (PASI do 8)

Biochemicky bola pacientovi diagnostikovaná monoklonálna gamapatia IgG a IgA, pričom IgG za posledných 10 rokov z negatívnych hodnôt 14,5 stúpili na 24,46 s tendenciou ďalšieho vzostupu. Rovnako tak to je v triede IgA, tiež celkový beta-2 mikroglobulín, ako aj celkové IgE, nízkych sérových hodnôt magnézia, pretrvávajúci mierne elevovaný CRP, ako aj permanentne zvýšených glykémii (Tabuľka č. 1). Na druhej strane sa normalizovali hodnoty triacylglycerolu (pri liečbe acitretínom až 18,38 mmol/l; norma 0,4-1,7), cholesterolu (pri liečbe acitretínom 5,8 mmol/l; norma menej ako 5,17), tiež hepatálnych enzýmov (ALT – 2,71 ukat/l; norma menej ako 0,87; AST – 1,4 ukat/l; norma menej ako 0,85), aj pankreatickej amylázy (z 2,2 ukat/l na 0,86; norma 0,36-1,33 ukat/l), normalizovali sa tiež hodnoty kyseliny močovej z 563 na súčasných 273 umol/l (norma 208-428), za pretrvávania zvýšených sérových hladín kreatinínu. V súčasnosti sú v rámci referenčných hodnôt parametre mineralogramu (Na, K, Cl, P, Ca, FE), ferritin, vitamín B12, urea, kyselina močová, celkové bielkoviny, elektroforéza bielkovín - ELFO alfa 1, ELFO alfa 2, lipidogram

(celkový cholesterol, HDL cholesterol, triacylglycerol), hepatálne enzýmy (celkový bilirubín, GMT, AST, ALT, laktikodehydrogenáza, amylázy), kreatinín fosfokináza, fibrinogén, fagocytárna aktivita – FA-SC (mikroskopicky kvasinky), fagocytárna aktivita FA-PC (oxidačné vzplanutie, stimulačný index), parametre krvného obrazu diferenciálu a koagulácie, pANCA, cANCA, cirkulujúce imunokomplexy, antinukleárne protilátky ANA, hormóny štítnej žľazy (FT3, FT4, TRH), negatívny Quantiferonový test, testy na HIV 1/2, HBsAg, HCV, TPHA, ale aj cytomegalovírus (CMV), vírus Epstein Barrovej (EBV) a borelióza, ako aj vyšetrenie moču chemicky. V sére zatiaľ nebola vyšetovaná frakcia paraproteínu ani hladiny ľahkých reťazcov kappa a lambda, vrátane indexu kappa/lambda. Ultrasonografia orgánov abdomenu nepotvrdila patologický nález na pečeni, slezine, pankrease, ani na obličkách. Vyšetrenie cytokínového profilu v sére pacienta metodikou prietokovej cytometrie dokázalo nulové hodnoty TNF-alfa (norma 1,2-14,7), v rámci referenčných hodnôt boli interferón gama, interleukín 10 – IL-10, IL-5, IL-4 a IL-2.

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	9,1 – 22,6	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	24,46 – 14,5	7,0 – 16,0	g/l
IgA	10,34 – 6,61	0,7 – 4,0	g/l
IgE	987,2 – 217,0	menej ako 100	IU/ml
ELFO beta	9,6		
ELFO gama	24,4		
Beta-2-mikroglob	3,18 – 1,9	0,80 – 1,80	mg/l
Kreatinín	134 – 142	74 – 110	umol/l
Korig. rezorpcia	97,244		
Tubul. rezorpcia	1,05		
Glykémia	7,5 – 12,6	4,1 – 5,9	mmol/l
Magnézium	0,68 – 0,61	0,73 – 1,06	mmol/l
Homocysteín	22,04	5,0 – 15,0	umol/l
Reumatoid. faktor	21,8 – 37,9	menej ako 14,0	U/ml

Diskusia

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá špecificky neutralizuje IL-17A, čím ovplyvňuje proliferáciu a aktiváciu keratinocytov, dendritických buniek a T-lymfocytov. Výsledkom týchto pochodov je útlm zápalovej reakcie, čo sa klinicky prejaví kompletnou regresiou psoriatických ložísk.

Protilátky, ktoré sa môžu proti ixekizumabu vytvoriť (imunogenita) môžu viesť ku zníženiu efektivity a účinnosti

cestou neutralizácie liečivej látky. V štúdiách síce boli protilátky diagnostikované u 9 – 17 % pacientov, v klinickej praxi však bolo pozorované zníženie efektu (neutralizačný efekt protilátok) len u 1-2% pacientov. Súvislosť medzi imunogenitou a nežiaducimi účinkami nebola nájdená [1,2].

V prezentovanom prípade bola príčinou vzniku prvého ataku erythrodermie imunomodulačná liečba levamisolom, ktorá je v prípade liečby psoriázy absurdná a neuvádza ju nijaký *guidelines* liečby psoriázy. Pretrvávajúci zápalový

proces s permanentne zvýšeným CRP a súčasne prítomnou psoriatickou artritídou mohol byť príčinou vzniku monoklonálnej gamapatie IgG, a IgA, čo môže vyústiť do tzv. MGUS syndrómu (*Monoclonal Gammopathy of Undertermined Significance*) [3]. Nález monoklonálnej gamapatie s tendenciou permanentného vzostupu IgG aj IgA môže byť prvým signálom možného plynulého prechodu do mnohopočetného plazmocytómu, čo nás núti zaoberať sa uvedenou problematikou s perspektívnym vyšetrením trepanobiopsie kostnej drene. Na druhej strane vysoké hodnoty imunoglobulínov IgG, IgA a tiež IgE môžu signalizovať tvorbu protilátok proti molekulám biologík skupiny anti-TNF-alfa, ale tiež IL-17A, ktoré sme doteraz u pacienta nevyšetrovali. Pre účinnú liečbu adalimumabom však hovoria nulové sérové hladiny protilátok proti TNF-alfa.

Pri náleze monoklonálneho imunoglobulínu v sére a podozrení na myeloproliferačnú je okrem trepanobiopsie kostnej drene potrebné vždy vyšetriť krvný obraz, kvalitatívne imunoglobulíny, beta-2 mikroglobulín, kvantitatívne imunoglobulíny v sére, röntgenové vyšetrenie skeletu, laktát dehydrogenázy a základnú biochémiu vrátane sérových hodnôt kreatinínu a vápnika. Vyšetrenia je potrebné opakovať v cykle 6 mesiacov až jeden rok [4, 5].

Záver

Na prezentovanom prípade chceme upozorniť na závažnosť niektorých prípadov ťažkej formy psoriázy, kde okrem hľadania optimálnej a účinnej liečby takýchto stavov je potrebné sledovať všetky so psoriázou asociované ochorenia a takýmto pacientom venovať mimoriadnu lekársku pozornosť.

Literatúra

1. 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.
2. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al.: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *NEJM* 2016;375:345-356.
3. Landgren O, Kyle RA, Hoppin JA, Beane Freeman LE, Cerhan JR, Katzmann JA: Pesticide exposure and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance in the Agricultural Health Study. *Blood* 2009;113: 6386-6391.
4. Adam Z, Krejčí M, Hájek R, Pour L, Neubauer J, Trbušek M: Monoklonální gamapatie obecně a monoklonální gamapatie nejistého významu, dřívějším termínem benigní gamapatie. s.203-208. In: Adam Z, Krejčí M, Vorlíček J a kol. *Hematologie. Přehled maligních hematologických nemocí. 2. doplněné a zcela přepracované vydání.* Grada Publishing a.s. Praha 2008;390.
5. Agarwal A, Ghobrial IM: Monoclonal gammopathy of undertermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification and management of myeloma precursors disease. *Clin Cancer Ris* 2012; 19(5): 985-994.

Hidradenitis suppurativa ako súčasť autoinflamačného syndrómu – PAPASH

Hidradenitis Suppurativa as Part of Autoinflammatory Syndrome - PAPASH

Péčová, K., jr., Jeseňák, M.

Dermatovenerologická klinika a Klinika pediatrie a dorastového lekárstva, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú raritný prípad pacienta s PAPASH syndrómom - konglobátne akné tváre, ložiská lumbosakrálnej časti chrbta histologicky verifikované pyoderma gangrenosum, od detstva anamnesticky prítomné artropatické ťažkosti nejasného pôvodu, gluteálne aj obojstranne ingvinálne prejavy hidradenitis suppurativa klasifikované ako Hurley I-II s hepatosplenomegáliou, spadajúceho do spektra autoinflamačných syndrómov spojených s akné s nedokázanou mutáciou génu PSTPIP1. Biochemicky mal vysoké hladiny sérového amyloidu (SAA- 367 mg/l; norma 0,0 mg/l), čo by mohlo vysvetľovať hepatosplenomegáliu. Liečbou anakinry v dennej dávke 100 mg s.c. a postupnou detrakciou methylprednisonu z pôvodných 40 mg denne na súčasných 2 mg denne došlo po 6 mesiacoch liečby ku poklesu hodnôt sérového amyloidu na 60,7 mg/l, ale iba k miernemu ústupu klinických prejavov ochorenia.

Kľúčové slová: autoinflamačné syndrómy, PAPA, PAPASH, PSTPIP1 gén, anakinra

Abstract

The authors present a rare case of the patient with PAPASH syndrome (conglobate acne of the face, plaques of lumbosacral part of the back, histologically verified pyoderma gangrenosum; arthropathic difficulties of vague origin which are present in the anamnesis from the childhood; gluteal as well as bilateral inguinal manifestations of hidradenitis suppurativa classified as Hurley I-II with hepatosplenomegalia belonging into the spectrum of autoinflammatory syndromes connectečd with acne with mutation of the gene PSTPIP1. His biochemical levels of serum amyloid (SAA-367 mg/l; standard 0,0 mg/l) were high, which could explain hepatosplenomegalia. Through the anakinra treatment in the daily dose 100 mg s.c. with the gradual detracton of methylprednisol from the original 40 mg daily to the present 2 mg daily; after 6 month of treatment there appeared a decrease of the values of serum amyloid to 60,7 mg/l, but the decrease of the clinical manifestation was only moderate.

Key words: autoinflammatory syndroms, PAPA, PAPASH, PSTPIP gene, anakinra

Úvod

Autoinflamačné syndrómy predstavujú *de novo* definovanú skupinu raritných ochorení, pri ktorých dochádza ku opakovanému vzplanutiu systémového zápalu na podklade poruchy regulácie nešpecifickej imunity. Väčšina má dedičný podklad. Spoločným znakom je aktivácia neutrofilov alebo makrofágov [1]. Do skupiny sa začleňujú syndrómy uvedené v Tabuľke č. 2.

Kazuistika

19-ročný pacient, bez významnej rodinnej anamnézy, od štyroch rokov bol sledovaný detským reumatológom pre epizodické opuchy kolien, členkov a zvýšenú zápalovú aktivitu, avšak bez humorálnej autoprotilátkovej aktivity, vedený ako podozrenie na juvenilnú idiopatickú artritídu. Opakovane bol liečený methylprednisolonom s postupnou retrakciou dennej dávky. Už od ranného detstva mal mikrocytovú anémiu a splenomegáliu. V jeho 12-tich

rokoch pri náleze sérologickej pozitivity boreliózy bol stav prehodnotený ako reaktívna artritída po prekonanej borelióze, liečenej azitromycínom, a následne viac ako 2 roky liečený hydroxychlorochínom. Po 15. roku života sa vytvorili prejavy nodózných až konglobátnych akné na tvári. V oblasti kostrče sa postupne vytvorili abscesy, neskôr fistuly klasifikované ako pilonidálny sinus, ktoré boli chirurgicky ošetrované, neskôr sa tiež vytvorili fistulujúce abscesy glutei v ingvinálnej oblasti.

Reumatológ dokázal pozitivitu HLA-A2, HLA-B38, HLA Cw4, HLA Cw6. DNA analýza priamym sekvenovaním nepotvrdila mutáciu v géne PSTPIP1.

Pacient pre pozitívnu anamnézu artritických ťažkostí a novo vytvorených fistúl, bol odoslaný na gastroenterologické vyšetrenie. Realizovaná kolonoskopia zobrazila prítomnosť ojedinelých aftózných zmien sliznice hrubého čreva, čo bolo vyhodnotené ako podozrenie na m. Crohn s pozitívou kalprotektínom 93,195 ug/g (norma 0 — 50). Na základe toho bol krátkodobo nastavený na liečbu azathioprinom

a pentázu. Následné opakované kolonoskopické vyšetrenia a MR enterografia však m. Crohn nepotvrdili a u pacienta bolo ukončené gastroenterologické vyšetrenie. V tomto období pre konglobálne akné tváre bol pacient nastavený na isotretinoín. Pre pretrvávajúce artropatické ťažkosti, anémiu, leukocytopéniu a vzostup pečeneých enzýmov bola po 3 mesiacoch liečba isotretinoínom ukončená. V priebehu nasledujúceho roka, keď bol pacient bez akejkoľvek systémovej liečby, vytvorili sa nekrotické lézie na stehnách, bruchu a thorako – lumbálnej časti chrbta histologicky verifikované ako pyoderma gangrenosum. Ultrasonografické vyšetrenie orgánov abdomenu potvrdilo steatózu pečene s portálnou hypertenziou a splenomegáliou. Gastrofibroskopické vyšetrenie potvrdilo nález distálnych varixov pažeráka. Ďalšími vyšetreniami bola vylúčená Gaucherova choroba.

Konzultovaný hematológ pre nález polyklonálnej hypergamaglobulinémie IgG, stredne ťažkej anémie, leukopénie a trombocytopénie indikoval trepanobiopsiu, ktorá histologicky nepotvrdila primárnu či sekundárnu nádorovú infiltráciu kostnej drene. Cytometrické vyšetrenie periférnej krvi PIF metódou v triedach IgG, IgA, IgM potvrdilo silnú pozitivitu protilátok na povrchu leukocytov (lymfocyty a granulocyty). Cirkulujúce protilátky v sére proti leukocytom a trombocytom dokázané neboli.

Nasledovala liečba bolusmi kortikosteroidov s epitelizáciou lézií pyoderma gangrenosum. Na dávke methylprednisolonu 40 mg denne bol pacient cez NURCH Piešťany odoslaný na naše pracovisko, kde na základe klinického obrazu ochorenia boli prítomné konglobátne akné tváre, ložiská lumbosakrálnej časti chrbta histologicky verifikované ako pyoderma gangrenosum (Obr. 1, 2, 3, 4, 5) a od detstva anamnesticky prítomné boli artropatické ťažkosti nejasného pôvodu a gluteálne a obojstranné ingvinálne prejavy hidradenitis suppurativa klasifikované ako Hurley I-II. Pacient spadá do spektra autoinflamačných syndrómov spojených s akné – PAPASH syndróm.



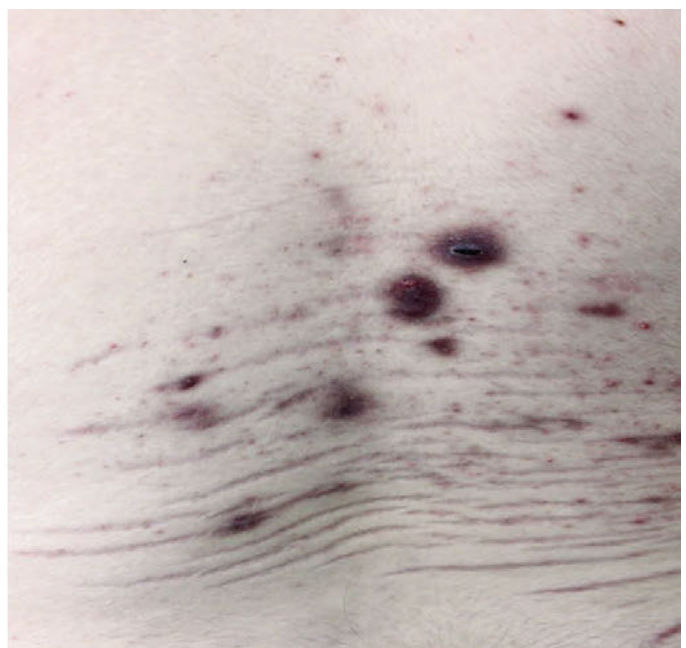
Obr. 1 • Acne conglobata tváre PAPASH syndrómu



Obr. 2 • Klinické lézie imponujúce ako HS plus pilonidálny sínus (PAPASH syndróm)



Obr. 3 • Reziiduálne prejavy pyoderma gangrenosum histologicky verifikované (PAPASH syndróm)



Po prijatí na našu kliniku v dôsledku dlhodobej systémovej liečby kortikosteroidmi bol pacient kašingoidný. Z biochemických sérologických parametrov boli v rámci referenčných hodnôt elektroforeogram bielkovín, celkové IgG, IgM, IgA, IgE, reumatoidný faktor, mineralogram vrátane magnézia, kalcia, selénu aj hodnôt medi, glukózy, urey a kreatinínu. V rámci referenčných hodnôt bol tiež celkový aj konjugovaný bilirubín, amylázy, kreatinín fosfokináza, myoglobín, porfiríny v rannom moči, ako aj homocysteín, antistreptolýzín O, cirkulujúce imunokomplexy, antinukleárne protilátky vyšetrené metodikou nepriamej imunofluorescencie - NIF (ANA HEp-NIF 1:80, ANA HEp 2), negatívne boli tiež perinukleárne protilátky proti neutrofilom, protilátky proti myeloperoxidáze neutrofilov (p-ANCA, alebo MPO ANCA), aj cytoplazmatické antinukleárne protilátky (PR3 c-ANCA), negatívne boli tiež antifosfolipidové protilátky (anti-ACLA IgM, IgG). V rámci referenčných hodnôt boli aj ďalšie parametre autoimunitného panelu vyšetrené metodikou ELISA ako anti-ds DNA, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, anti-RNP 70, anti-Scl 70, anti-Jo1, anti-centromera, anti-histon, anti-citrulin, anti-GMB ako tiež protilátky proti hormónom štítnej žľazy anti-thyreoglobulín (TG), anti-thyreoperoxidáza (TPO). Negatívny bol tiež Quantiferonový test, rovnako aj PCR HCV RNA – vírus C hepatitidy a PCR hepatitída B, HbSAg. V krvnom obraze diferenciami boli v rámci referenčných hodnôt erytrocyty, lymfocyty, monocyty, bazofily aj eozinofily. V laboratórnych nálezoch u pacienta pretrvávajú zvýšené hodnoty CRP, ľahká pancytopenia, zvýšené hodnoty pečeneových enzýmov a tiež prítomná vysoká hladina sérového amyloidu (SAA-367 mg/l), čo by mohlo vysvetľovať hepatosplenomegáliu. Liečbou anakinry v dennej dávke 100 mg s.c. a postupnou detrakciou metylprednisonu na súčasných 2 mg denne došlo po 6 mesiacoch k poklesu hodnôt sérového



Obr. 4 • Inguinálne lokalizované podkožné nodozity so sínusovými traktami a fistuláciou



Obr. 5 • Podkožné nodozity v oblasti abdomenu, tiež na mons pubis

amyloidu na 60,7 mg/l. Patologické biochemické parametre zobrazuje Tabuľka č. 1.

Klinické prejavy ochorenia zatiaľ iba mierne regredovali, tvorba nových prejavov ochorenia však bola zastavená.

Tabuľka č. 1 • Patologické biochemické parametre

Parameter	Hodnota	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	20,5 – 50,7	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	30,6 – 32,1	7,0 – 16,0	g/l
LDH	5,65 – 6,52	1,83 – 4,12	umol/l
GMT	1,28 – 1,55	menej 0,92	ukl/l
ALP	2,28 – 2,83	0,5 – 2,0	ukl/l
Kys. močová	425 – 503	208 – 428	umol/l
Amyloid SAA	356 – 60,7	0,0	mg/l
Sérové Fe	5,3 – 4,3	7,2 – 21,5	umol/l
Hemoglobín-HGB	112 – 118	140 – 179	g/l
HCT	0,37 – 0,39	0,39 – 0,54	l
RDW	18,8 – 17,1	11,6 – 14,5	%
Trombocyty-PLT	104 – 77	140 – 400	10 ⁹ /l
Neutrofily	53,5 – 39,7	45,0 – 72,0	%
Zn	33,39 – 34,9	10,7 – 24,4	Umol/l
VIDt		30,0 – 100,0	25-OH
Beta-2-mikroglob	2,49 – 2,98	0,8 – 1,8	mg/l
VitB12			

Diskusia

Do skupiny sa začleňujú nasledovné autoinflamačné syndrómy uvedené v Tabuľke č. 2.

Nakoľko ide o extrémne raritné ochorenie klasifikované do skupiny autoinflamačných syndrómov, v súčasnosti v literatúre je uverejnených iba niekoľko kazuistík [2], ktoré však poukazujú na oveľa väčšiu komplexnosť zápalového procesu s asi nie vždy účinnou liečbou anakinrou. Nakoľko v etiopatogenéze takéhoto ochorenia je základom nadmerná aktivácia dráhy interleukínu 1-beta, logicky by mal byť liečebne efektívny blokátor receptora IL-1 beta, anakinra.

Tabuľka č. 2 • Autoinflamačné syndrómy

PAPA	• atritída, pyoderma gangrenosum, acne conglobata
PASH	• pyoderma gangrenosum, acne congl., hidradenitis suppurativa
PAPASH	• pyoderma gangrenosum, acne congl., hidradenitis suppurativa
SAPHO	• synovitis, acne congl., pustulóza, osteítis
PASS	• ekvivalent PAPA bez potvrdenia mutácie PSTPIP 1

Literatúra

1. Savic S, Dickie LJ, Wittmann M, McDer-Mott MF: Autoinflammatory syndromes and cellular responses to stress: pathophysiology, diagnosis and new treatment perspectives. Clin Rheumatol 2012;26(4):505-533.
2. Brenner M, et al.: Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) syndrome with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. Br J Dermatol 2009; 161(5): 1199-1201.

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 dospelujúcich 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 Británie. **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



Infekcie C a B hepatitídy v dermatológii a liečba pacientov molekulami anti-TNF alfa

Infections with C and B Hepatitis in Dermatology and Treatment of Patients by Anti-TNF-Alpha Molecules

Vorčáková, K.¹, Péčová, T.¹, Šutka, R.¹, Martinásková, K.²

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

²Dermatovenerologické oddelenie Fakultná nemocnica A. Reimana v Prešove

korešpondencia: kaja.martin@post.sk

Súhrn

Autori uvádzajú stručný pohľad na problematiku infekcií B a C vírusovej hepatitídy z pohľadu dermatológa. Zavedením biologickej liečby vybraných závažných dermatologických, reumatologických aj gastroenterologických ochorení, predovšetkým molekulami anti-TNF-alfa sme okrem významného benefitu takejto liečby stále častejšie postavení pred problém, či a ako v liečbe anti-TNF-alfa pokračovať, ak pacient má chronickú hepatitídu vyvolanú vírusom B hepatitídy. Súčasne sa objavujú mimoriadne účinné nové molekuly liečby vírusových hepatitíd, ktoré v mnohých prípadoch vracajú pacientov do plnohodnotného života, avšak navodzujú vznik nových dermatologických ochorení doteraz bližšie nešpecifikovaných.

Kľúčové slová: C vírusová hepatitída, B vírusová hepatitída, dermatózy, anti-TNF-alfa liečba

Abstract

The authors present a brief review of viral hepatitis B and C from the dermatologic point of view. They discuss dermatologic diseases that can have a direct pathogenic relation to those chronic viral hepatitis and their treatment. With the introduction of biologic treatment of selected dermatologic, rheumatologic and gastroenterologic diseases, mainly anti-TNF-alpha molecules, there is often a problem with patients with chronic B hepatitis. At the same time there appear many new drugs for the treatment of viral hepatitis which lead to the higher quality of life of patients, but also create many new dermatologic complications which have not been more closely specified yet.

Key words: virus hepatitis C, virus hepatitis B, dermatosis, anti-TNF-alpha treatment

Patogenéza vírusovej infekcie v ľudskom organizme

Vírusy sú obligátne intracelulárne parazity, ktoré sa môžu replikovať iba v infikovaných žijúcich bunkách. Vírusy sú schopné exprimovať svoje gény produkciou štrukturálnych komponentov potrebných na tvorbu progénov využitím pochodov infikovaných buniek alebo bunkových enzýmov, potrebných pre syntézu vírusových bielkovín alebo pre metabolizmus vírusov tak, aby to vyhovovalo ich účelu. Vírusová infekcia v ľudskom organizme prebieha rôzne [1]– hostiteľská bunka je zničená (1. *akútna symptomatická infekcia*), bunka kontinuálne produkuje nízku hladinu vírusov (2. *chronická perzistujúca infekcia*), bunky prežívajú, ale vírus ostáva v bunke bez replikácie (3. *latentná infekcia*), genóm vírusu sa včlení do genómu hostiteľskej bunky, čo môže viesť k smrti bunky, ale častejšie spôsobuje hyperproliferatívne štádium, ktoré je mechanizmom *kancerogenézy* (4.). Niekedy sa však nestane nič bez morfológických a funkčných zmien bunky, čo je klasifikované ako 5. *asymptomatická infekcia*.

Osobitnú oblasť predstavujú infekcie u imunosuprimovaných pacientov. V imunodeficitnom organizme sa totiž vytvárajú vhodné podmienky na prežívanie a pasážovanie vírusov, výsledkom čoho je vznik mutácií a antigénnych zmien vírusov. Takto mutovaný vírus získava nové vlastnosti z hľadiska patogenity a rezistencie proti liečbe. Často dochádza aj k novým cestám prenosu, čo mení celú, doposiaľ v danej problematike akceptovanú epidemiologickú situáciu. Vírusy doteraz pre človeka nepatogénne sa stávajú patogénnymi a vyvolávajú závažné, často životu nebezpečné ochorenia s atypickým, doposiaľ nepoznaným klinickým obrazom. Typ infikovanej bunky závisí od tropizmu vírusu. Počas vírusovej infekcie sú infikované bunky buď úplne zničené (lytický typ infekcie), alebo prechodne poškodené [2]. Virióny sa môžu prenášať z bunky do bunky, alebo diseminovane virémiou krvným riečiskom. Virióny pri niektorých vírusoch prenikajú z krvného riečiska do endotelu ciev, predovšetkým kapilár, kde sa replikujú a v dôsledku Arthusovej reakcie dochádza k vzniku infarktov

tkaniva s následnými hemorágiami. Väčšina vírusov reaguje s cirkulujúcimi protilátkami a následne senzibilizuje lymfocyty za tvorby cytokínov, čo je základom inflamácie. V stenách ciev sa lokalizujú cirkulujúce imunokomplexy zložené z vírusových antigénov a protilátok, ktoré sú podstatou vzniku vaskulítid. Niektoré vírusy (RNA) sú schopné aktívne vstupovať do metabolizmu infikovaných buniek, na krátky čas sa replikovať a v dôsledku cytolýzy poškodzovať infikovaný orgán.

Veľa imunosupresív, ktoré sa využívajú v liečbe autoimunitných alebo imunitným systémom sprostredkovaných zápalových ochorení, má vplyv na priebeh už existujúcich alebo novo vzniknutých infekcií. Keďže TNF-alfa zohráva dôležitú úlohu pri eradikácii a blokovaní replikácie niektorých vírusov u vírusových infekcií, jeho antagonisti naopak takéto infekčné ochorenia môžu reaktivovať a navodiť závažné, život ohrozujúce komplikácie. Z týchto dôvodov, pre zahájenie liečby biologikami skupiny anti-TNF-alfa, je chronická perzistujúca alebo akútna infekcia, kontraindikáciou terapie.

Hepatitída C (HCV) a anti-TNF-alfa liečba

Hepatitis C vírus sa replikuje v hepatocytoch a v mononukleárných leukocytoch krvi. Väčšina akútnych infekcií prebieha subklinicky až v 75 % prípadov s prechodom do chronickej hepatitídy. Odpoveďou imunitného systému infikovaného jedinca na vírus môže byť poškodenie pečene rôzneho stupňa (cirhóza pečene, hepatóm), ako aj extrahepatálny efekt, najčastejšie v podobe vaskulitídy s kryoglobulinémiou, *porphyria cutanea tarda* a podobne [2]. U chronickej HCV infekcie zvýšené hodnoty TNF-alfa korelujú so zvýšenými hodnotami alanin aminotransferázy (AST), čo súvisí s deštrukciou hepatocytov a uvoľňovaním proinflamačných cytokínov, predovšetkým TNF-alfa. Z uvedených dôvodov by liečba antagonistami TNF-alfa mala mať benefit na HCV hepatitídu. Je známych viacero štúdií, podľa ktorých anti-TNF-alfa liečba u pacientov s HCV infekciou je dobre tolerovaná, bezpečná, ba dokonca bolo pozorované zastavenie replikácie HCV RNA [3, 4, 5].

Potenciálna hepatotoxicita viacerých imunosupresív komplikuje liečbu pacientov so sprievodnou vírusovou hepatitídou. Antagonisti TNF-alfa medzi takéto lieky nepatria, nakoľko nie je známy ich priamy hepatotoxický účinok. Boli síce pozorované zvýšené hodnoty ALT počas liečby infliximabom a etanerceptom, avšak bez dokázanej priamej súvislosti týchto liekov a ochorenia pečene. Napriek tomu sa odporúča, v prípade evidentného poškodenia pečene za vzniku žltacky alebo viac ako 5-násobného vzostupu pečenej enzýmov nad normálne hodnoty, ukončiť liečbu infliximabom (Drug Warning, Centocor, December 2004). U pacientov s reumatoidnou artritídou a s chronickou HCV infekciou liečených antagonistami TNF-alfa bola pozorovaná kryoglobulinemia. V súčasnosti nie sú poznatky o účinnosti a bezpečnosti dlhodobej liečby

antagonistami TNF-alfa a prebiehajúcej chronickej vírusovej hepatitídy. Pre vybratých pacientov liečených antagonistami TNF-alfa sa liečba ukazuje ako bezpečná, dobre tolerovaná, bez vplyvu na aktiváciu HCV infekcie [4, 6]. V priebehu liečby infliximabom, adalimumabom aj etanerceptom musia byť monitorované hladiny AST, ako aj počty kópií vírusov metodikami polymerázovej reťazovej reakcie (PCR).

Hepatitída B (HBV) a anti-TNF-alfa liečba

Hepatitis B vírus má v akútnej fáze ochorenia tri typy vírusových partikul dokázateľných v sére pacientov. HBc je vírusová DNA v jadre, HBsAg je HBc obklopené povrchovým antigénom. Senzitívnymi metodikami môžeme dokázať HBsAg a protilátky proti HBs a HBc, ako aj HBeAg, čo je solubilný proteín, časť jadrového HBc antigénu [2]. Ochorenie nezriedka prebieha asymptomaticky a infekcia HBV je nepoznaná. V niektorých prípadoch včasné protilátky (antigenémia môže až 4 týždne predchádzať symptómom hepatitídy) a antigén tvoria komplexy a podieľajú sa na vzniku tzv. „sickness – like“ syndrómu (klinické prejavy vzniknuté na báze vaskulitídy). Po prebehnutí štádia akútnej hepatitídy asi v 5 % prípadov perzistuje antigenémia. Takýto pacienti sa nazývajú nosičmi s prítomnosťou aspoň 6 mesačnej pozitivity HBsAg. Zvýšené hodnoty TNF-alfa, tak ako v prípade HCV infekcie, je možné pozorovať v sére aj v hepatocytoch pacientov s chronickou HBV infekciou. Na rozdiel od HCV, TNF-alfa u takýchto pacientov v súčinnosti s interferónmi suprimuje vírusovú replikáciu. Inaktiváciou TNF-alfa jeho antagonistami sa zvýši replikácia vírusu, a preto sa reaktivuje a zhorší ochorenie [6]. U pacientov s chronickou HBV s pozitívnym hepatitis B povrchovým antigénom (HBsAg) boli publikované prípady reaktívacie ochorenia až za vzniku fulminantnej hepatitídy v priebehu liečby infliximabom, menej etanerceptom [7, 8]. Vysvetlenie je možné hľadať vo farmakologických a biochemických rozdieloch medzi monoklonálnou protilátkou infliximabom (neutralizuje solubilný a na membrány buniek viazaný TNF-alfa) a etanerceptom (viaže iba solubilný TNF-alfa). U pacientov s pozitívnou anamnézou HBV infekcie a HBsAg – negatívnych, je riziko reaktívacie infekcie počas liečby atagonistami TNF-alfa signifikantne menšie, avšak ani takéto prípady nesmú byť bagatelizované. Pacienti permanentne HBsAg negatívni môžu mať okultnú HBV a súčasne môžu mať aj HCV infekciu. Dokázať okultnú HBV infekciu takýchto pacientov je možné iba z extraktu pečenej DNA získaného z biopsií pečene, čo nie je možné odporučiť pre rutinnú prax. Pacienti s okultnou HBV infekciou pečene, liečení antagonistami TNF-alfa môžu byť preto v ohrození vzniku ťažkých foriem hepatitídy. Nakoľko v dôsledku anti-TNF-alfa liečby môže dôjsť k reaktívácii neznámej a nepoznanej HBV infekcie za vzniku ťažkých až fulminantných foriem hepatitídy, malo by sa odporúčať ešte pred zahájením anti-TNF-alfa liečby skríningové vyšetrenie na HBsAg, antiHBs, antiHBc [7, 8].

Ťažká forma psoriázy liečená biologikami, chronická B vírusová hepatitída (stručná kazuistika)

Pacientka s generalizovanou psoriázou (PASI 70), psoriatickou artritídou (DAS III), psoriázou nechtov, hmotnosť 64 kg, výška 164 cm, v detstve prekonala hepatitídu (pozitivita HBsAg, negativita PCR DNA HBV), diagnostikovaná ako chronická hepatitída a steatóza pečene s miernou biochemickou aktivitou a hraničnou pozitivitou anti-ds DNA (23,6 IU/ml, norma do 20,00). Asi rok a pol bola liečená anti-TNF-alfa (etanerceptom), zo začiatku s výborným liečebným efektom (PASI do 1), neskôr nastala progresia až do PASI 60, liečba sa zmenila na anti-IL12/23 (ustekinumab) v trvaní 4 roky, tiež spočiatku s vynikajúcim

liečebným efektom (PASI 0 – 3), znova neskôr progredovala až do erythrodermie (PASI 70 a viac), preto sa liečba zmenila na anti-IL17A (sekukinumab), v súčasnosti, cca 1 rok s výborným liečebným efektom (PASI do 3). Pacientka je kontrolovaná infektológom. Počas liečby nedošlo ku reaktivácii hepatitídy. Súčasný sérologické testy na vírusovú hepatitídu B (ELISA Abbott) anti-HBsAg 0,2 negat (norma do 1,0); anti-HBs 146,44 pozit (norma do 10,0); anti-HBcIgM 0,07 negat (norma do 1,0); anti-HBc total 10,56 pozit (norma do 1,0); HBeAg 031 negat (norma do 1,0); anti-HBeAg 1,12 hranične pozit (norma do 1,0), došlo k úplnej sérokonverzii, napriek dlhodobej biologickej liečbe vrátane molekuly anti-TNF-alfa (Obr. 1, 2).



Obr.1 • Generalizovaná ťažká forma chronickej ložiskovej psoriázy s prechodom do erythrodermie, s psoriatickou artritídou a psoriázou nechtov, pred zahájením biologickej liečby ustekinumabom



Obr. 2 • Po 3. dávke ustekinumabu, výrazná regresia prejavov psoriázy

Záver

Dermatológ sa môže denne stretnúť s dermatologickými ochoreniami asociovanými s chronickou hepatítidou vyvolanou vírusmi. Z uvedených dôvodov je potrebné na danú problematiku myslieť aj v prípadoch, kde elevácia hepatálnych enzýmov je minimálna, resp. ich hodnoty sú v rámci referenčných hodnôt. V prípadoch pozitivity

vírusovej hepatitídy a potreby zahájenia imunosupresívnej liečby molekulami anti-TNF-alfa je vždy potrebné liečbu konzultovať s infektológom. Takto liečený pacient by tiež mal byť pravidelne sledovaný a vyšetrovaný aj infektológom, monitorovaním hladiny hepatálnych enzýmov, monitorovaním sérologických hladín anti-vírusových protilátok, ako aj vyšetrovaním počtu kópií vírusu metodikami polymerázovej reťazovej reakcie (PCR).

Literatúra

1. Stockfleth E: Viruses. s 61-63. In. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun – Falco's Dermatology, 3rd ed. Springer, Heidelberg, 2009, 1671.
2. Sterling JC: Virus infections 25.1-25.79. In Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths Ch. Rook's Textbook of Dermatology; 7th ed. Blackwell, 2004, Australia, 78.1.
3. Herbein G, O'Brien WA: Tumor necrosis factor (TNF)-alpha and TNF receptors in viral pathogenesis. Proc Soc Exp Biol Med 2000; 223: 241-257.
4. Vauloup C, Krzysiek R, Greangeot-Keros L et al.: Effects of tumor necrosis factor antagonist treatment on hepatitis C-related immunological abnormalities. Eur Cytokine Netw 2006; 17: 290-293.
5. Domm S, Cinati J, Mrowietz U: The impact of treatment with tumour necrosis factor – alfa antagonists on the course of chronic viral infections: a review of the literature. Brit J Dermatol 2008; 159: 1217-1228.
6. Zeinn NN: Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Hepatol 2005; 42: 315-322.
7. Millonig G, Kern M, Ludwiczek O et al.: Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease: need for HBV screening? World J Gastroenterol 2006; 12: 974-976.
8. Montiel PM, Solis JA, Chirinos JA et al.: Hepatitis B virus reactivation during therapy with etanercept in an HBsAg-negative and anti-HBs-positive patient. Liver Int 2008; 28: 718-720.

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 pero **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005 **Dátum poslednej revízie:** April 2016 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpisaním 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

Terapia pacientov so závažnou formou ložiskovej psoriázy sekukinumabom, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba anti-TNF preparátmi

Therapy of the Patients with a berious Form of Plaque Psoriasis with Secukinumab, in whom the Preceding Treatment with Anti-TNF Agents Failed

Petrová, S., Melníková, K.

Dermatovenerologické oddelenie FNŠP J.A.Reimana, Prešov

korešpondencia: petrovasilvia11@gmail.com

Súhrn

Sekukinumab je plne humánna monoklonálna protilátka IgG1/ κ , ktorá selektívne viaže a neutralizuje IL-17A, zabraňuje väzbe IL-17A na jeho receptor a inhibuje produkciu prozápalových mediátorov, ktoré sa spolupodieľajú na patogenéze psoriázy. Na Slovensku je liečba sekukinumabom hrađená len u pacientov, u ktorých iná liečba nebola dostatočne účinná, majú kontraindikácie alebo intoleranciu k inej systémovej liečbe účinnými látkami skupín anti-TNF-alfa alebo anti-IL-12/23.

Autori popisujú 2 kazuistiky pacientov so závažnou formou ložiskovej psoriázy, u ktorých zlyhala predchádzajúca liečba anti-TNF-alfa preparátom aj napriek jeho kombinácii s ďalším imunosupresívom. Nasadením sekukinumabu došlo k pomerne rýchlej regresii prejavov psoriázy zaznamenananej už po prvom mesiaci aplikácie, pri dobrej znášateľnosti lieku a minimálnych sprievodných nežiaducich účinkoch.

Kľúčové slová: psoriáza, IL-17A, sekukinumab

Abstract

Secukinumab is a fully human IgG1/ κ monoclonal antibody that selectively binds and neutralizes IL-17A by preventing its binding to the IL-17A receptor. As a result, secukinumab inhibits the production of pro-inflammatory mediators involved in the pathogenesis of psoriasis. Secukinumab is indicated for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis in adults who are candidates for systemic therapy. In Slovakia, secukinumab is reimbursed for the patients whose previous therapy failed, or it is contraindicated in the patients who are intolerant to other systemic therapy with anti-TNF-alpha or anti-IL-12/23 agents.

The authors describe two cases of patients with a severe form of plaque psoriasis in which the previous treatment with anti-TNF-alpha agent in spite of its combination with immunosuppressive agent. The introduction of secukinumab led to relatively fast regression of psoriasis manifestations noted already after the first month of application, with good tolerance of the medicine and minimal accompanying adverse effects.

Key words: psoriasis, IL-17A, secukinumab

Úvod

Interleukín 17 je jedným z mnohých prozápalových cytokínov, ktoré predstavujú liečebný cieľ pre molekuly biologík. Jedným z takýchto biologík je aj na Slovensku registrovaný a kategorizovaný inhibítor interleukínu 17A – sekukinumab [1, 2]. Sekukinumab je plne humánna

monoklonálna protilátka IgG1/ κ , ktorá sa selektívne viaže a neutralizuje IL-17A, tým zabraňuje väzbe IL-17A na jeho receptor IL-17RA, a tak inhibuje produkciu prozápalových mediátorov. Je vysoko selektívny, nemá väzbovú afinitu k ostatným členom rodiny cytokínov IL-17 alebo akémukoľvek inému cytokínu. Jeho účinnosť pri liečbe

chronickej ložiskovej psoriázy bola preukázaná vo viacerých klinických skúšaní fázy III. V roku 2015 bol registrovaný v USA i v Európe v liečbe stredne závažnej a závažnej ložiskovej psoriázy, psoriatickej artritídy a ankylozujúcej spondylitídy [3, 4]. Podľa indikačných kritérií je v Slovenskej aj v Českej republike tento prípravok pre liečbu závažnej psoriázy zaradený medzi lieky druhej voľby, t.j. po zlyhaní prechádzajúcej biologickej liečby [5]. Prezentujeme 2 prípady ťažkej formy psoriázy, kde sekukinumab bol terapeuticky liekom poslednej voľby.

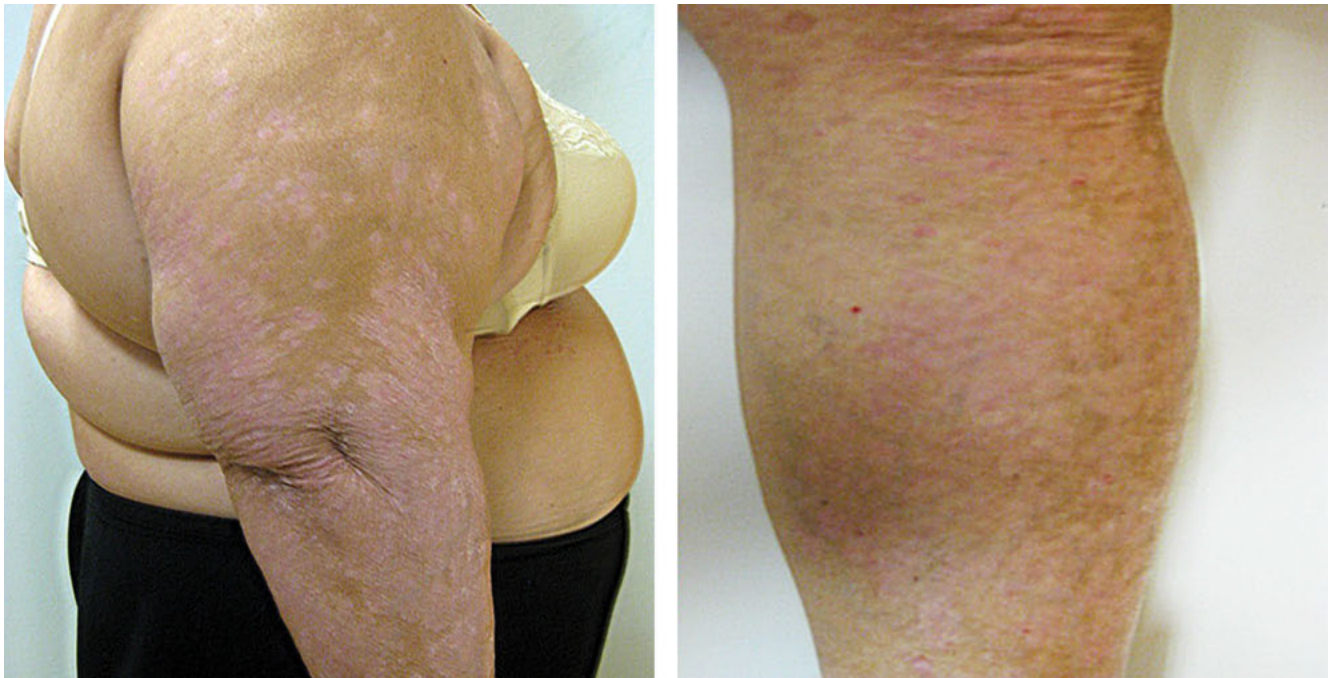
Kazuistika 1

62-ročná pacientka (výška 168 cm, hmotnosť 110 kg, BMI 39, hladina cholesterolu 3,5 mmol/l) s negatívnou rodinnou anamnézou psoriázy, liečená na arteriálnu hypertenziu, *diabetes mellitus* 2. typu perorálnymi antidiabetikami (glykémia 11,30 mmol/l, glykemický profil 8,3..8,2..7,3 mmol/l), bronchiálnu astmu (IgE 65,31 IU/ml), antrum-gastritídu, so sakcesórnou slezinou a s generalizovanou chronickou ložiskovou psoriázou a psoriatickou artritídou. Prvé prejavy psoriázy vznikli vo veku 54 rokov na lakt'och, kolenách, menej vo vlasoch, s generalizáciou na celé telo. Najprv bola pacientka liečená lokálnymi antipsoriatickými prípravkami a opakovane absolvovala kúpeľnú liečbu v Smrdákoch, s prechodným zlepšením kožného nálezu. Vo veku 56 rokov bola nastavená perorálne na 7,5 mg metotrexátu 1-krát týždenne, v kombinácii s kyselínou

listovou, s nedostatočným liečebným efektom. Navýšenie dávky metotrexátu perorálne na 15 mg 1-krát týždenne viedlo k zlepšeniu kožného nálezu, avšak tiež k intolerancii metotrexátu zo strany gastrointestinálneho traktu. Nasledovala ročná liečba acitretínom v dávke 25 mg denne, bez očakávaného liečebného efektu. Nakoľko u pacientky došlo k zintenzívneniu kĺbových ťažkostí psoriatickej artritídy a k tvorbe nových ložísk psoriázy s PASI 25, bola vo veku 57 rokov indikovaná biologická liečba adalimumabom, s výborným liečebným efektom a s poklesom PASI na 3 – 4 v trvaní 3 rokov. Kontrolné biochemické parametre (hepatálne testy: AST 0,38 ukat/l, ALT 0,61 ukat/l, GMT 0,30 ukat/l, ALP 0,88 ukat/l, renálne parametre: urea 4,23 umol/l, kreat 48,7 umol/l) boli až na hyperglykémie a eleváciu CRP (19,06 mg/l), v medziach referenčných hodnôt, vrátane negativity T-SPOT TB testu. Po proťahovanom infekte dolných dýchacích ciest došlo k zhoršeniu základného ochorenia so striedaním PASI 7 až PASI 12 aj napriek opakovanej antibiotickej liečbe a opakovanej aplikácii metotrexátu v dávke 15 mg 1-krát týždenne v injekčnej forme (Obr. 1). Vo veku 60 rokov bola zahájená liečba sekukinumabom v iniciálnej dávke 300 mg podané subkutánne v týždňoch 0., 1., 2. a 3., po ktorých počnúc 4. týždňom nasledujú udržiavacie dávky v aplikácii 1-krát mesačne. Každá dávka 300 mg sa podáva ako dve subkutánne injekcie po 150 mg [12]. Už po prvom mesiaci pokleslo PASI o 50 % (Obr. 2). Aktuálne je koža pacientky takmer čistá (Obr. 3), postupne dochádza aj k zmierneniu bolestivosti kĺbov.



Obr. 1 • Dolné a horné končatiny po 4 rokoch liečby adalimumabom, pred začatím liečby sekukinumabom



Obr. 2 • Dolné a horné končatiny po iniciačnej fáze liečby sekukinumabom



Obr. 3 • Dolné a horné končatiny po 3 mesiacoch liečby – takmer úplná regresia prejavov psoriázy

Kazuistika 2

45-ročný pacient (výška 182 cm, hmotnosť 87 kg, BMI 26,3) s negatívnou rodinnou anamnézou psoriázy, sarteriálnou hypertenziou a depresívnym syndrómom. Prvé prejavy psoriázy začali v predlekčných lokalitách, lakte, kolená, kapilícium vo veku 38 rokov, s postupnou progresiou na predkolenia a predlaktia. Prvé roky bol pacient liečený lokálnymi externami a fototerapiou, napriek tomu došlo ku generalizácii psoriázy, v dôsledku čoho bol

ako 41-ročný nastavený na cyklosporín v dennej dávke 200 mg, s čiastočným liečebným efektom. Pre akcelerácie arteriálnej hypertenzie bola liečba cyklosporínom ukončená. Vo veku 42 rokov nasledovala terapia metotrexátom v dávke 10 mg 1-krát týždenne, v kombinácii s kyselinou listovou. Pre nedostatočný liečebný efekt (PASI 20) sa v liečbe metotrexátom nepokračovalo. Pre progresiu kožného nálezu bola zahájená asi po 6 mesiacoch biologická liečba anti-TNF-alfa preparátom – adalimumabom, ktorej

predchádzala chemoprofylaxia izoniazidom pre pozitívitu T-SPOT TB testu. Vplyvom biologickej liečby došlo k regresii takmer všetkých prejavov psoriázy s poklesom PASI z pôvodných 20 na 1 – 2. Hodnoty parametrov krvného obrazu a základného biochemického profilu parametrov boli počas liečby v medziach referenčných hodnôt (hepatálne testy: AST 0,53ukat/l, ALT 0,61ukat/l, GMT 0,59 ukat/l, ALP 1,37ukat/l, renálne parametre: urea 6,2 umol/l, kreat 93,0 umol/l, chol 4,15 mmol/l a TAG 1,37 mmol/l). Približne po 2 rokoch anti-TNF-alfa terapie došlo k opätovnej aktivácii ochorenia s tvorbou nových ložísk s maximom v oblasti kapilícia, tváre a predlaktí, menej v oblasti chrbta. Biologická liečba bola doplnená o metotrexát v dávke 7,5 mg 1-krát týždenne, avšak bez očakávaného klinického efektu. Pre stagnáciu kožného nálezu a psychickú alternáciu pacienta v zmysle zhoršenia depresívneho syndrómu bolo pristúpené k zmene biologika na sekukinumab, podávaného v štandardnej liečebnej schéme, s vynikajúcim efektom zlepšenia PASI o 100 % (Obr. 4, 5). Základné parametre biochemického profilu a krvného obrazu boli v rámci referenčných hodnôt. Možné nežiaduce účinky popisované pri liečbe sekukinumabom, či už miestne alebo celkové, neboli doposiaľ u pacienta zaznamenané. Liečba mala vynikajúci efekt aj na zlepšenie kvality života s poklesom DLQI skóre.

Diskusia

Účinnosť a bezpečnosť sekukinumabu sa hodnotili vo viacerých randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných klinických skúšaní fázy III u pacientov so stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou, ktorí boli kandidátmi na fototerapiu alebo systémovú liečbu. Účinnosť a bezpečnosť 150 mg a 300 mg sekukinumabu sa hodnotili v porovnaní buď s placebom, s etanerceptom alebo s ustekinumabom. Vo všetkých skúšaní sa preukázala superiorita sekukinumabu s maximálnymi účinkami pozorovanými už v 16. týždni, pričom dávkou 300 mg oproti dávke 150 mg sa dosiahol lepší ústup prejavov na koži, najmä pre kožu „bez prejavov“ alebo „takmer bez prejavov“ celkovo pri ukazovateľoch účinnosti PASI 90, PASI 100 a IGA mod 2011, odpoveď 0 alebo 1 [6].

Rovnako bola preukázaná aj nadradenosť sekukinumabu v rámci zlepšenia kvality života s hodnotami DLQI 0/1.

V spojitosti s nežiaducimi reakciami sa predpokladá, že výskyt infekcií koreluje priamo úmerne s koncentráciou sekukinumabu v organizme. V klinických skúšaní boli najčastejšie zaznamenané nežiaduce reakcie – infekcie horných dýchacích ciest, napr. nazofaringitída, ktoré nevyžadovali prerušenie liečby. V súlade s mechanizmom účinku sa zvýšil výskyt kandidóz slizníc a kože, ale tieto prípady boli ľahké až stredne ťažké, nie závažné, pričom reagovali na štandardnú liečbu a nevyžadovali prerušenie [6]. Konkrétne u našich prezentovaných pacientov sme nezaznamenali žiadne závažné celkové nežiaduce účinky.



Obr. 4 • Tvár – úplná regresia prejavov psoriázy po mesiaci liečby sekukinumabom



Obr. 5 • Predlaktie vpravo – regresia prejavov po mesiaci liečby sekukinumabom

Záver

Aj napriek tomu, že tradičná systémová terapia (metotrexát, cyklosporín a acitretín) zostáva v liečbe stredne závažnej a závažnej psoriázy naďalej dôležitá, dostáva sa stále viac do popredia liečba biologická, ktorá je považovaná za menej toxickú [7, 8]. S dostupnosťou nových biologík, menovite anti-IL-17A, anti-IL-17RA a anti-IL-23p19 protilátok, účinnosť liečby je možné zvýšiť u veľkého počtu pacientov. Pri takejto liečbe môžeme do budúcnosti

hovoríť o odpovedi PASI 90 ako o novom ciele v liečbe psoriázy [9].

Na základe našich skúseností sa javí sekukinumab ako bezpečný preparát s minimálnym výskytom nežiaducich účinkov s rýchlym nástupom účinku, bez potreby kombinácie s inými imunosupresívami, na dosiahnutie požadovaného klinického efektu. Pacientmi je dobre tolerovaný a jeho výhodou je aj komfortná aplikácia s podávaním 1-krát mesačne, po úvodnej iniciačnej fáze.

Literatúra

1. Vorčáková K, Péčová T: Sekukinumab-antiinterleukín 17A, úspešná liečba troch pre-biologicky liečených pacientov so závažnou formou chronickej ložiskovej psoriázy, LDVO 2017;1:22-24.
2. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al.: The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population based study. Arch Dermatol 2007;143:1493-1499.
3. Sanford M, McKeage K: Secukinumab: first global approval. Drugs 2015;75:329.
4. Thon V: Biologická liečba secukinumabem. Acta medicinae 2016,80-86.
5. Ošmerová J, Faustmannová O, Pospíšilová A: Léčba pacienta s těžkou formou chronické ložiskové psoriázy, naše zkušenosti s preparátem secukinumab. Dermatol praxi 2017; 11:28-30.
6. Sekukinumab SmPC, Apríl 2016, www.ema.europa.eu
7. Kojanová M, Fialová J, Cetkovská P, et al.: Analýza pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou před zahájením biologické léčby v České republice - údaje z registru BIOREP 2005-2016. Čes-slovDerm 2016;91:223-230.
8. Menter A, Korman NJ, Elments CA, et al.: Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am AcadDermatol 2009;61:451-485.
9. Dostupné on-line: European S3 Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris – update 2015 – EDF in cooperation with EADV and IPC. Page: 1-88. <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20ead88>

POKYNY PRE AUTOROV

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

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

Požiadavky na rukopisy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

Druhá strana má obsahovať súhrn (nie dlhší ako 150 slov pri neštrukturovanom súhrne a 250 slov pri štrukturovanom súhrne, ktorý je vyžadovaný pri Pôvodných prácach). Súhrn musí zoznámiť s cieľom štúdie, základnými postupmi, hlavnými zistenými faktami (pokiaľ možno, uvádzajte konkrétne údaje a ich štatistickú signifikáciu) a so základnými závermi. Musí zdôrazniť nové a dôležité aspekty práce. Štrukturovaný súhrn musí obsahovať nasledujúce súčasti: Cieľ, Súbor a metodika, Výsledky, 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 oblastí¹
- ◆ Apremilast bol podaný viac ako 4000 pacientom a preukázal konzistentný bezpečnostný profil naprieč indikáciami²
- ◆ Perorálne podávaná liečba nevyžadujúca skrining ani laboratórny monitoring podľa SPC¹

▼ **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 aultrafialového-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
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

*DOP - dopoludnie; *POP - popoludnie

Počas pívotných 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:** Účtycho pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. **Pacienti sporuchou funkcie obličiek:** Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky upacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne upacientov 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 upacientov sporuchou funkcie pečene. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózyovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózyovej malabsorbcie nesmú užívať tento

liek. Dávka Otezly upacientov sporuchou funkcie obličiek by mala byť znížená na 30 mg jedenkrát denne. Upacientov, 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 induktoru cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, viedlo k zníženiu systémovej expozície apremilastu, čo môže mať za následok stratu účinnosti apremilastu. Preto sa používanie silných enzýmových induktorov CYP3A4 (napr. rifampicín, fenobarbital, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný) s apremilastom neodporúča. V klinických štúdiách bol apremilast súbežne podávaný s lokálnou liečbou (vrátane kortikosteroidov, dechtového šampónu 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 liekové interakcie medzi apremilastom a metotrexátom upacientov so psoriatickou artritídou. Apremilast môže byť súbežne podávaný s metotrexátom. Neboli zistené žiadne farmakokinetické liekové 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 tenznú bolesť hlavy. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Celgene Europe Limited, 1 Longwalk road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Veľká Británia. **Registračné číslo:** EU/1/14/981/001, 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 oboznáňte s úplnou 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 dospelievajúcich (nad 12 rokov) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami¹

Hradená liečba
od 1. 1. 2015³

Xolair® 300 mg:

MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

pri liečbe prípravkom Xolair® v dávke 300 mg bolo 44 % pacientov po 12 týždňoch bez príznakov svrbenia a 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, dospelievajúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelievajúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobudzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a dlhodobému 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 dlhodobému účinkujúcim inhalačným beta2-agonistom. **Chronická spontánna urtikária (CSU) (len Xolair 150 mg):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba chronickej spontánnej urtikárie u dospelých a dospelievajúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie: Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a východiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. 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:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnej exacerbácie astmy, akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. 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 precitlivosťou 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 krátkodobá a dlhodobá 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 dospelievajúcich 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 skúšaníach 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 zriedkavé v klinických skúšaníach. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaníach a v pokračujúcej observačnej štúdií sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnú mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický útok, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (poměr výskytu 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. **Veľkosť balenia:** Xolair 75 mg: 1x/5 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x/150 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