

3/2017

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 výskumu, ktoré uverejňuje aj výsledky vedeckého výskumu zameraného predovšetkým na liečbu dermatovenerologických a príbuzných ochorení.

Vedúci redaktor

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

Zástupca vedúceho redaktora

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

Redakčná rada

Prof. MUDr. Katarína Adamicová, CSc.

MUDr. Zuzana Baranová, PhD.

Doc. MUDr. Želmíra Fetisovová, CSc.

Prof. MUDr. Vladimír Hegyi, CSc.

Mgr. Zuzana Kalabová

MUDr. Tomáš Kampe

MUDr. Peter Kozub, PhD.

Doc. RNDr. Peter Kubatka, PhD.

MUDr. Ján Lidaj

MUDr. Peter Lipovský

MUDr. Soňa Málišová

MUDr. František Neuwirth

MUDr. Peter Osuský, PhD.

Prof. MUDr. Martin Pěč, PhD.

MUDr. Klaudia Pěčová, jr., PhD.

Prof. MUDr. Lukáš Plank, PhD.

MUDr. Katarína Polláková, PhD.

RNDr. Vladimír Straka

MUDr. Slavomír Urbanček, PhD.

MUDr. Karolína Vorčáková, PhD.

Vydavateľ

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

Adresa pre korešpondenciu:

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

Návrh obálky, grafická úprava:

Mgr. Art. Eva Brezinová, ARTD; BERISS

Sadzba a tlač:

BERISS, e-mail: beriss@beriss.sk

Jazyková úprava

Ing. Ľubica Gállová, PhDr. Jana Stachová

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

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

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

Dátum vydania: September 2017

©2017, B E M E R, s.r.o.

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

EDITORIAL

Vážení čitatelia,

dostáva sa Vám do rúk ďalšie, v tomto roku v poradí tretie číslo časopisu „Liečba dermatovenerologických ochorení“.

Meritným problémom, ktorým sa časopis zaoberá, je problematika biologickej liečby v dermatológii, v našom prípade predovšetkým biologickej liečby psoriázy, kde máme tak ako iné medicínske odbory (reumatológia, gastroenterológia) viac ako desaťročné skúsenosti. Práve dlhodobá liečba biologikami však prináša so sebou pre pacientov, ako sa dalo očakávať, okrem veľkého benefitu v niektorých prípadoch aj veľké problémy. Predovšetkým je to neúčinnosť biologik, pravdepodobne vychádzajúca z ich imunogenicity, teda tvorby protilátok proti biologikám, ktoré biologikum neutralizujú, čím sa stávajú neúčinnými, ľudovo povedané - ako keby si pacient pichal destilovanú vodu. Tento problém v niektorých prípadoch nerieši ani viacnásobná zmena biologika, dokonca ani za biologikum, ktoré je krátko dostupné na našom farmakologickom trhu. V tomto smere nám rozhodne ukáže viac pohľad na tvorbu uvedených protilátok, monitorovanie ich sérologických

hladín v korelácii s klinickým efektom liečby. Druhým veľkým problémom sú asociované ochorenia, ktoré nás nútia liečbu biologikom dočasne prerušiť, alebo v horšom prípade liečbu úplne ukončiť. Stále častejšie sa stáva, že v ojedinelých prípadoch ťažkej formy psoriázy alebo hidradenitis suppurativa nedisponujeme nijakým alternatívnym liekom. Liečba takýchto stavov je liečebným rébusom, nakoľko ochorenie (napríklad psoriáza) rýchlo progreduje do ťažkých klinických foriem. Našťastie sa na farmaceutickom trhu objavujú tzv. malé molekuly pôsobiace na ovplyvnenie biochemických pochodov bunky na intracelulárnej úrovni. Takýmito molekulami sú napríklad apremilast a Janusove kinázy. Ukazuje sa, že tieto lieky okrem SPC predpísanej diagnózy budú vysoko účinné aj v liečbe iných závažných ochorení v súčasnosti ako „*off label*“ liečba.

Na záver je potrebné zdôrazniť, že biologická liečba v dermatológii je stále vysoko účinná a potrebná, a dáva šancu liečiť tie najťažšie formy psoriázy a hidradenitis suppurativa v prípadoch, kde už nebolo pomoci. Okrem toho je potrebné takýmto pacientom venovať maximálnu pozornosť, monitorovať ich ochorenie a tak včas predísť možným komplikáciám.

OBSAH

3	<p>Čo môžeme očakávať od éry biologik a malých molekúl v dermatológii? What we can expect in the era of biologic treatment and small molecules in dermatology? Martin Hrubisko</p>
9	<p>Prvé vlastné skúsenosti s liečbou ťažkej formy chronickej ložiskovej psoriázy ixekizumabom The First Own Experience with the Treatment of the Serious Form of Chronic Plaque Psoriasis with Ixekizumab Péc, J., Péčová, T., Vorčáková, K.</p>
14	<p>Vybrané poznatky o psoriáze z 26. kongresu EADV - Evropské akademie dermatologie a venerologie 13. – 17.9.2017, Ženeva K. Ettler</p>
17	<p>Protokol o začatí a kontrole liečby hidradenitis suppurativa Péc, J.</p>
25	<p>Progresia hidradenitis suppurativa/acne inversa na atypických miestach lokalizácie u pacienta liečeného adalimumabom a operačne Progression of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa in Atypical Location Places in a Patient Treated with Adalimumab and Surgically Péčová, K. jr., Rohoň, I., Madleňák, M., Adamicová, K., Adamík, M.</p>

31	Pemphigoid gestationis (synonymum herpes gestationis, dermatitis multiformis gestationis), prehľad a kazuistika Pemphigoid Gestationis (Synonyms are Herpes Gestationis, Dermatitis Multiformis Gestationis), a Review and a Case Report Ryant, T., Šutka, R., Kozárová, A., Pappová, T., Adamicová, K., Hrabovská, Z.
37	Subkutánný T-bunkový lymfóm - casus pro diagnosi Subcutaneous T-cell lymphoma – casus pro diagnosi Péčová, K. jr., Vorčák, M., Plank, L., Adamicová, K., Pizurová, R.

Čo môžeme očakávať od éry biologík a malých molekúl v dermatológii?

What we can expect in the era of biologic treatment and small molecules in dermatology?

Martin Hrubisko

OÚSA a SZU, Bratislava

korešpondencia: martin.hrubisko@ousa.sk

Súhrn

Autor prináša prehľad farmakologickej liečby v priebehu storočí až po súčasnú éru biologickej liečby a malých molekúl. Článok približuje autoimunitné a autozápalové mechanizmy chronických perzistujúcich zápalových chorôb, s dôrazom na imunopatogenézu psoriázy a možné využitie malých molekúl v liečbe jej ťažkých perzistujúcich foriem.

Kľúčové slová: farmakologická liečba, biologická liečba, malé molekuly, psoriáza, tofacitinib

Abstract

The author gives a review of pharmacology development throughout centuries up to the contemporary era of biological treatment and small molecules. The article brings light on the topic of autoimmune and auto-inflammatory mechanisms of chronic persistent inflammatory disorders, with the focus on the immunopathogenesis of psoriasis and possible utilization of small molecules in the treatment of its serious persistent forms.

Key words: pharmacological treatment, biologic therapy, small molecules, psoriasis, tofacitinib

Vývoj farmakologickej liečby v priebehu storočí

Farmakologická liečba zaznamenala v priebehu 20. storočia, najmä jeho poslednej tretiny, veľmi intenzívny vývoj. Všeobecne môžeme konštatovať, že po celé stáročia predtým všetky liečebné postupy a prostriedky vychádzali z viac alebo menej osvedčenej (a praxou overenej/neoverenej) empirie, bez toho aby bolo zrejmé, akým mechanizmom liek účinkuje. Prakticky vždy išlo o prípravky prírodného pôvodu (extrakty, odvary, výťažky), až v priebehu 19. storočia sa začali prvé chemické syntézy, ale mechanizmy účinku sa spoznali väčšinou až v 2. polovici 20. storočia. Situáciu môžeme uviesť na príklade kyseliny acetylsalicylovej (ASA), ktorej účinky ľudstvo v podobe výťažku alebo odvaru z vrbových listov pozná ostatných 2400 rokov, avšak trvalo vyše 2 tisícročí, kým sa v roku 1853 prvý raz syntetizovala účinná látka, vtedy ešte bez toho, aby bola známa jej štruktúra. Tú definitívne charakterizoval Bayer v r. 1897 [1] a mechanizmus účinku ASA sa charakterizoval až v r. 1971 – za tento objav bola potom v r. 1982 udelená Nobelova cena za fyziológiu a medicínu [2].

Postupné objavovanie patofyziologickej podstaty chorôb a možných mechanizmov rôznych syntetických, ale aj naturálnych farmák (molekúl) viedlo k mohutnému vývoju modernej farmakologickej liečby. Lekári pracujúci v ostatnej tretine 20. a v prvej dekáde 21. storočia boli svedkami fascinujúceho obdobia, kedy každoročne prichádzali desiatky nových, prípadne „vylepšených“ už

známych molekúl (vyššia účinnosť aj bezpečnosť, možnosť podávania 2x, alebo dokonca iba 1x denne). Nie je však reálne možné, aby sme stále objavovali lepšie a dokonalejšie alfa-mimetiká, anti-cholínergiká, beta-2-mimetiká, beta-blokátory, blokátory H1 či H2 histamínových receptorov, nové syntetické kortizonoidy, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu, sartany, statíny, fibráty a lieky z ďalších definovaných skupín, keď ich vývoj už viac-menej dosiahol vrchol. A skutočne, v ostatnej dekáde sme svedkami výrazného spomalenia tohto procesu, nových „klasických“ liečiv prichádza (a aj bude prichádzať) čoraz menej.

Vývoj medicíny a farmakológie ako jej integrálnej súčasť sa však samozrejme nezastavil, naopak, výrazne naďalej progreduje. Mechanizmy chorôb sa skúmajú na bunkovej a molekulovej úrovni, čoraz viac sa využívajú poznatky z teoretickej aj aplikovanej (klinickej) imunológie. Po vyčerpaní možností „klasických liečiv“ sa vývoj ubera cestou tvorby rôzne upravených ľudských a iných proteínov (makromolekúl), súčasne však priemysel biotechnológií otvára nové možnosti tým, že využíva vedecké poznatky molekulárnej biológie a syntetizuje látky viažuce sa na intracelulárne štruktúry. Využívajú sa poznatky o prirodzených vnútrobunkových induktoroch a blokátoroch biologických funkcií bunky (malé molekuly), čím sa terapeutické zásahy stávajú ešte sofistikovanejšími. Skúmajú sa teda mechanizmy choroby na celulárnej a subcelulárnej úrovni a hľadajú sa postupy ako do nich zasiahnuť.

Biofarmaceutiká a malé molekuly

Biofarmaceutiká, alebo tzv. biologické liečivá (biologiká) sú rýchlo a intenzívne sa vyvíjajúcou skupinou liečiv, do ktorej radíme očkovacie látky, hormóny, cytokíny, fragmenty protilátok a monoklonové protilátky [3]. V zahraničnej literatúre sa s týmto pojmom do značnej miery prekrýva aj pojem cieleňá liečba. Hoci tento názov nie je presný (aj klasické liečivá môžu byť cieleňé, napr. beta-blokátory alebo H1-antihistaminiká sú je cieleňé farmaká, pretože špecificky zasahujú konkrétne ciele), výraz sa už všeobecne akceptoval. Zo skupiny makromolekúl sú to rôzne farmaká zo oblasti monoklonových protilátok (mono- či bi- špecifických, resp. protilátok ako nosičov farmák), terapeutických peptidov, proteínov, fúzych proteínov; zo skupiny malých molekul (definujú sa ako látky molekulovej hmotnosti < 900 Daltonov) sú to rôzne induktry alebo inhibitory bunkových signalizačných dráh.

Malé molekuly sa vyčleňujú zo skupiny biologík (tento pojem sa rezervuje pre makromolekuly), autor článku je však presvedčený, že svojou podstatou sú práve malé molekuly prototypom biologickej liečby, pretože cieleňe zasahujú konkrétne „biologické“ mechanizmy odohrávajúce sa vo vnútri buniek. Na druhej strane, rozdelenie na biologické liečivá v užšom slova zmysle a na malé molekuly má význam, pretože biologiká sú nie iba veľké, ale často aj komplexné, heterogénne molekuly, produkujú sa zvyčajne v bunkách pripravených metódami genetického inžinierstva, čo ovplyvňuje jedinečnosť takéhoto produktu. Napríklad je takmer vylúčené, aby sme v dvoch rôznych bunkových líniách dosiahli rovnakú glykozyzáciu produkovanej molekuly. Výroba biologík je tak oproti malým syntetickým molekulám oveľa náročnejšia. Pre biologiká platí, že aj veľmi malá zmena v procese výroby môže významne zmeniť účinnosť a imunogenitu produktu. To je aj dôvod, prečo nejestvujú generické biologiká, ale iba takzvané biosimilariká, ktorých účinnosť a bezpečnosť treba overiť rovnako ako pri pôvodnom produkte.

Biologiká znamenali veľký pokrok v liečbe chronických zápalových chorôb, najmä autoimunitného pôvodu, pri ktorých sa zvyčajne nadmerne uplatňuje konkrétna (sub)populácia imunitných buniek, resp. jej cytokíny, ktorých účinky možno biologikami blokovať, či už viazaním samého cytokínu, alebo jeho receptora. Postupne sa však biologiká uplatňujú v ďalších oblastiach medicíny – okrem autoimunitných chorôb (reumatológia, gastroenterológia, dermatológia) aj v liečbe onkologických pacientov, pacientov s ťažkou alergickou astmou a iných závažných alergií, tiež v liečbe primárnych imunodeficiencií (autozápalové choroby). Spočiatku išlo o liečbu chorôb pri ktorých sa spoznali konkrétne imunologické patomechanizmy, do ktorých sa biologikom snažíme zasiahnuť, a tak blokovať organizmus poškodzujúcu perzistujúcu zápalovú reakciu, avšak v súčasnosti sa začínajú uplatňovať aj v neimunologických indikáciách, cieľovým antigénom totiž nemusí byť nevyhnutne iba molekula slúžiaca na prenos informácií medzi imunitnými bunkami, ale čisto teoreticky akákoľvek antigénna štruktúra – monoklonová protilátka (mAb) nemusí

vôbec zasahovať imunitný systém. Ako príklad posluží mAb vyvinutá za účelom blokovania enzýmu PCSK9, ktorý sa viaže na receptor pre LDL cholesterol, iniciuje jeho degradáciu, a tak zvyšuje plazmatickú koncentráciu LDL (u jedincov sa vyznačuje nadmernou aktivitou) - inhibícia aktivity PCSK9 alirokumab-om alebo evolokumab-om sa ukázala ako nový terapeutický cieľ v liečbe hypercholesterolémie [4].

Malé molekuly sa v molekulárnej biológii a farmakológii definujú ako organické látky molekulovej hmotnosti <900 Da, ktoré pomáhajú regulovať biologické procesy. Podobne ako definícia biologík, aj táto je pomerne nepresná a do tejto skupiny látok by sa podľa nej mohli zaradiť aj niektoré zo starších liečiv, ktoré sú tiež malé a pomáhajú regulovať biologické procesy (napr. ASA pozostávajúca z 21 atómov má iba 180 Da, z imunomodulátorov napríklad metotrexát 450 Da). Z pohľadu farmakológie sa tento termín rezervuje pre látky, ktoré sa viažu na konkrétne cieľové intracelulárne štruktúry, ako proteíny, nukleové kyseliny tak, že menia ich funkciu a/alebo aktivitu. Nízka molekulová hmotnosť malým molekulám umožňuje veľmi dobrú biologickú dostupnosť po podaní cez ústa a následne rýchly prienik cez bunkové membrány. To ich odlišuje od „klasických“ biologík: tie vďaka svojej makromolekulovej podstate musíme podávať parenterálne a samozrejme nepreniknú do vnútra buniek – účinkujú teda na konkrétnych extracelulárnych cieľoch alebo na povrchu buniek. Zatiaľ čo malé molekuly samé sú stabilné, neimunogénne (môžu imunizovať iba ako haptén), makromolekuly – napríklad mAb molekulovej hmotnosti 150000 Da obsahujúce 20000 atómov – podliehajú pomerne rýchlo degradácii a môžu generovať imunitnú odpoveď, ktorej následkom je tvorba blokujúcich protilátok obmedzujúcich ich účinnosť [5, 6].

Aj táto oblasť biologickej liečby sa v súčasnosti sa veľmi dynamicky rozvíja. Vyvinuli sa a ďalej sa vyvíjajú molekuly interferujúce s rôznymi kinázovými signalizačnými bunkovými dráhami (dráhy, po ktorých „beží“ signál po obsadení receptora na povrchu bunky príslušným agonistom): MAKP, SYK, PI3K, NFκB, JAK [7]. Signály iniciované cytokínmi sa cez tieto dráhy dostávajú do bunkového jadra, kde sprostredkujú tvorbu zápal indukujúcich/inhibujúcich molekul, vrátane rastových faktorov, a tak v konečnom dôsledku riadia bunkovú proliferáciu, vyzrievanie, apoptózu, sprostredkovane iniciujú protivírusovú a / alebo protinádorovú imunitu, homeostázu [8]. Hoci prvé malé molekuly, ako napríklad tofacitinib, sa začali používať v liečbe autoimunitných chorôb (najmä reumatoidnej artritídy ako ich prototypu), v súčasnosti sa ich najviac používa (a je aj vo vývoji) v onkológii (aktuálne vyše 20 molekul). Tak ako sa pre názvy monoklonových protilátok používajú koncovky –*mab* (-*omab* pre myšacie, -*zumab* pre humanizované, -*umab* pre čisto humánne, -*ximab* pre chimérické), tak sa pre malé molekuly zasahujúce vnútrobunkové signalizačné dráhy zaviedla koncovka –*nib*, pre tie čo znižujú počet aktívnych lymfocytov koncovka –*mod*. Biologické liečivá zo skupiny chimérických protilátok sa označujú názvom s príponou –*cept* [3]. Jednotné používanie koncoviek napomáha ľahšej orientácii s akou molekulou „máme dočinenia“.

Biologická liečba v dermatológii

V patogenéze mnohých nozologických jednotiek ktoré spadajú do kompetencie dermatovenerológa (diagnostika, liečba, manažment) sa uplatňujú autoimunitné, autoinflamačné a alergické mechanizmy, prípadne sa kombinujú viaceré imunitné mechanizmy. Je preto logické, že dermatológia je odbor, kde nachádzajú biologiká a malé molekuly čoraz väčšie uplatnenie. Prvou z chorôb, pri ktorej začali dermatológovia používať biofarmaceutiká, bola psoriáza, nasledovala celá skupina tzv. bulózných dermatóz (i keď tu ide zatiaľ o *off label* indikácie) a chronická spontánna urtikária/angioedém. Dá sa očakávať, že spektrum schválených nozologických jednotiek, pri ktorých sa budú biofarmaceutiká a malé molekuly používať, sa bude rozširovať – napríklad o atopickú dermatitídu (AD). AD treba prestať vnímať ako prejav alergie, základom jej patofyziológie je porucha bariérovej funkcie kože podnecujúca rad autozápalových reakcií, alergia a ďalšie imunitné poruchy vznikajú následne. Jedným z dôkazov tohto tvrdenia je aj väčšinou neúspech skúšania anti-IgE liečby AD. Každý skúsený špecialista vie, že základom liečby AD je topická premasťujúca a protizápalová liečba, nie antialergiká. Keďže ale mnohé ťažké formy AD nedokážeme ani adekvátnou topickou liečbou dostať pod kontrolu, vyvinuli sa biologické liečivá priamo zasahujúce najdôležitejšie cytokíny, resp. ich receptory, ktoré sa v patogenéze AD dominante uplatňujú. V USA sa už na základe priaznivých výsledkov štúdií zaregistrovala a schválila na používanie mAb dupilumab proti α -podjednotke receptora pre IL-4, ktorá inhibuje signalizáciu sprostredkovanú cytokínmi IL-14 a IL-13 [9].

Vzhľadom k dĺžke podávania aj šírke výberu prípravkov sú najväčšie skúsenosti s biologickou liečbou v dermatológii v liečbe psoriázy. Spočiatku sa využívali prakticky iba anti-TNF- α prípravky, avšak ako sa poznali ďalšie mechanizmy uplatňujúce sa v jej patogenéze, do praxe sa postupne dostali mAb anti-IL-12/23, anti-IL-17A, najnovšie anti-IL-23 a inhibítory T buniek abatacept a skúšajú sa ďalšie, vrátane malých molekúl [10]. Aj na Slovensku sa používa anti-IgE mAb omalizumab v liečbe refraktérnej chronickej spontánnej urtikárie [11]. V liečbe malígneho melanómu sa používajú mAb namierené proti lymfocytovým molekulám CTLA-4 (ipilimumab, tremelimumab) alebo PD-1 (nivolumab) – interakcia týchto molekúl s ligandami na bunkách tumoru inhibuje aktivitu cytotoxických T lymfocytov, ich blokáda môže naopak T-bunkovú anti-tumorovú aktivitu podporiť [12]. Aj v dermatoonkologii sa začínajú využívať malé molekuly. Vemurafenib a dabrafenib sú selektívne inhibítory onkogénneho V600E-mutantu signalizačnej dráhy BRAF indikované na liečbu nedetekovateľného alebo metastázujúceho melanómu [12]. Perspektívne sa v liečbe malígneho melanómu črtajú multikinázové inhibítory trametinib a torafenib, malé molekuly so širokým antineoplastickým efektom [13].

Nové poznatky o imunopatogenéze kožných chorôb vedú nie iba k vývoju nových biologik, ale aj k použitiu *off label* tých, ktoré máme k dispozícii [13]. Tak sa biologická liečba uplatnila v liečbe bulózných dermatóz či *hidradenitis*

suppurativa. V patogenéze *pemphigus vulgaris* sa uplatňujú cirkulujúce IgG autoprotilátky proti dezmozgléínu 1 a 3, overuje sa účinok rituximabu, chimérovej IgG1 mAb proti CD20 proteínu exprimovanému na povrchu B-lymfocytov. *Hidradenitis suppurativa* (HS) je autozápalová choroba vznikajúca na podklade dysregulácie vrodenej imunity. V liečbe sa so striedavými úspechmi skúšajú protizápalové a imunomodulačné prípravky, lepšie výsledky dosahujú biologiká – antagonist IL-1 receptora anakinra a humánna mAb proti IL-1 β canakinumab. Zvýšené hladiny IL-23 mRNA pri HS poukazujú na možnosť liečby ustekinumabom, humánou mAb proti p40-reťazcu IL-12 a IL-23. 10F8 je plne humánna mAb proti IL-8, ktorá blokuje aktiváciu a migráciu neutrofilov vo vysokej miere zastúpených v abscesoch HS. *Pyoderma gangrenosum* je neutrofilová dermatóza charakterizovaná progresívne sa šíriacimi ulceráciami, v polovici prípadov asociovaná so zápalovým postihnutím čriev. V terapii sa uplatňujú anti-TNF preparáty. O biologickú liečbu sa uvažuje aj pri ložiskovej alopecii, sarkoidóze, nemelánomových nádoroch kože, vaskulitídach a ďalších autoimunitných dermatózach [13].

V súčasnosti sa biologická liečba uplatňuje najmä u pacientov, ktorí sú rezistentní na štandardnú liečbu, alebo ju netolerujú, v blízkej budúcnosti sa však dá očakávať posun biologik do skorších štádií chorôb, tak ako sa to už v súčasnosti mení v liečbe chronických autoimunitných črevných zápalov. Súčasne ale treba zdôrazniť, že biologická liečba mAb nie je rovnako účinná u každého pacienta. Vysvetlenie treba hľadať v skutočnosti, že pri autoimunitných/autozápalových chorobách dysregulovaná imunitná odpoveď vedie k patologickej úlohe viacerých cytokínov (a ich receptorov), takmer nikdy nie iba jedného z nich. Cytokíny pôsobia synergicky alebo antagonisticky, pleiotropne a redundantne. Blokovaním iba jedného cytokínu preto často nedosiahneme želaný klinický efekt. Prísľubom sú nové liečivá zo skupiny malých molekúl, ktoré účinkujú na úrovni vnútrobunkových signalizačných dráh, ktoré regulujú viaceré druhy imunitných buniek a tak produkciu mnohých cytokínov súčasne.

Imunopatogenéza psoriázy a možné terapeutické využitie malých molekúl

Psoriasis vulgaris je chronická autozápalová choroba, pri ktorej sa predbežne dosiahli sľubné výsledky použitím malých molekúl zo skupiny inhibítorov kinázy JAK, inhibítorov PDE4, agonistov sfingozín-1-fosfátových receptorov a dimetyl fumarátu [14]. Skúša sa ich orálne aj topické použitie. Hoci rozdielnymi mechanizmami, všetky uvedené malé molekuly vedú k supresii zápalových buniek a následnej kaskády imunitných reakcií riadených ich cytokínmi, ktoré zohrávajú v patogenéze psoriázy kľúčovú úlohu.

Agonisty s fingolipidových S1P receptorov (ako cenerimod, fingolimod, ponesimod) sprostredkujú silný a dlhotrvajúci imunomodulačný účinok sekvenciou lymfocytov v lymfatickom tkanive – znížia počet cirkulujúcich T- aj B- lymfocytov bez toho, aby sa ovplyvnilo ich vyzrievanie, pamäť alebo schopnosť expandovať [14].

Môžu byť účinné pri rôznych lymfocytmi sprostredkovaných autoimunitných/autozápalových chorobách. Fingolimod sa už úspešne používa v liečbe *sclerosis multiplex* [15].

Jeden z prvých inhibítorov JAK-kinázovej signalizačnej dráhy v humánnej medicíne bol tofacitinib (prvotne nazvaný tasocitinib). Tofacitinib je potentný inhibítor kinázy JAK3, aktívny aj voči JAK2 a menej voči JAK1 a TYK kináze [16]. JAK kinázy 1 a 3 sa aktivujú po naviazaní cytokínov IL-6, IL-12, IL-13, IL-22, interferónov (a menej aj ďalších) na príslušný receptor. Tofacitinib sa viaže na väzbovom mieste pre adenosín-trifosfát, čo znemožní následnú fosforyláciu transkripčných faktorov STAT 1, 3 a 5, následkom čoho nedochádza k jeho dimerizácii, a tak prenosu signálu do bunkového jadra [17]. Výsledkom inhibície JAK 1 a 3 je potom supresia produkcie cytokínov dendritových buniek, CD4+ Th1 a Th17 lymfocytov a B lymfocytov. Pôsobením tofacitinibu sa inhibuje antigénová prezentácia, pomocná funkcia T lymfocytová signalizácia interferónmi skupiny I, následne sa znižuje expresia ko-stimulačných molekúl CD80 a CD86, znižuje sa produkcia IL-17A, IL-17F a IL-22, expresia IL-23R a aktivita Th1- a B- lymfocytov [18].

Štúdie potvrdili účinnosť a bezpečnosť tofacitinibu v liečbe reumatoidnej artritídy a ulceróznej kolitídy, v oboch prípadoch v kombinácii s konkomitantným podávaním metotrexátu [19 – 21]. Čo sa týka psoriázy, klinické skúšania fázy 1, 2 a 3 poskytli veľmi sľubné výsledky. V randomizovanej, dvojito slepej, placebom kontrolovanej štúdií fázy 1 (59 pacientov) išlo najmä o hľadanie optimálnej dávky a frekvencie podávania, dobre však dopadlo aj hodnotenie klinického skóre aj histologické hodnotenie kožných biopsií [22]. V r. 2012 sa publikovali výsledky štúdie fázy 2b na 197 pacientoch s ťažkou psoriázou – potvrdila sa jednoznačná závislosť účinku na dávke: oproti placebo (skóre PASI 75 efekt u 2 % probandov) sa v závislosti od dávky - 2x denne 2, 5 alebo 15 mg tofacitinibu - dosiahlo skóre PASI 75 u 25, 41, resp. 67 % pacientov [23, 24].

V 12-týždňovej štúdií fázy 3 sa potvrdila non-inferiorita tofacitinibu voči vysoko-dávkovanému etenerceptu [25]. V 56-týždňovej štúdií sa porovnávala kontinuálna a prerušená

liečba tofacitinibom: po dosiahnutí PASI 75 sa pacienti randomizovali do skupiny pokračujúcej v aktívnej liečbe alebo na placebo. Štúdia potvrdila vhodnosť kontinuálneho podávania [26]. Ďalšie štúdie sa zamerali na dlhodobú účinnosť a bezpečnosť. Orálne podávaný tofacitinib v dávke 2 x 5 alebo 2 x 190 mg preukázal dlhodobú účinnosť v liečbe chronickej psoriázy v horizonte 2 rokov, výskyt nežiaducich účinkov bol pri oboch dávkovaniach nízky (mierny vzostup infekcií, vrátane herpes zoster), pričom lepšiu účinnosť vykázala vyššia dávka liečiva [27]. V roku 2016 Lernia a Bardazzi publikovali prehľadovú prácu [28] sumarizujúcu všetky dosiaľ realizované relevantné štúdie s tofacitinibom v liečbe psoriázy, pričom konštatovali, že naprieč štúdiami sa potvrdila účinnosť aj bezpečnosť tofacitinibu porovnateľná s inými formami liečby ťažkej psoriázy (metotrexát, cyklosporín, monoklonové protilátky). Na základe týchto štúdií (a štúdií s RA) americká lieková agentúra FDA začiatkom augusta 2017 hlasovala za zaradenie tofacitinibu do liečby aktívnej psoriatickej artritídy [29]. Navyše, perspektívne sa ukazujú aj ďalšie dermatologické indikácie tofacitinibu ako alopecia areata či vitiligo [28].

Čas a ďalší výskum ukážu, či ďalšie terapeutické ciele ako TYK2, posledná z Jánusových kináz z rodiny JAK signalizačných dráh, prinesú v liečbe psoriázy ešte lepšie výsledky. TYK2 sa totiž asociuje s receptormi pre IL-12/23 a IL-6, ktoré sa považujú za hlavných „hráčov“ v patogenéze psoriázy [14]. Avšak nie všetky novo syntetizované molekuly o ktorých sa teoreticky predpokladalo, že budú prínosom, tieto očakávania splnili. Tak napríklad malá molekula apilimod (STA-5326) – látka blokujúca dráhu IL-12/23 – neprešla klinickými skúškami fázy 2. Napriek tomu, výskumné laboratória farmaceutických firiem skúmajú (z hľadiska účinnosti a bezpečnosti) stále nové molekuly, z ktorých veríme, že aspoň niektoré sa uplatnia aj v klinickej praxi. Napríklad dimethyl fumarát (DMF) blokuje produkciu zápalových cytokínov inhibíciou tvorby reťazcov M1 a K63 sprostredkovanou vzorovými receptormi TLR, zatiaľ však iba *in vitro* [30].

Literatúra

1. Jeffreys D: Aspirin the remarkable story of a wonder drug. Bloomsbury Publishing USA; 2008. ISBN 9781596918160.
2. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature: New Biology* 1971; 231(25):232-5.
3. Bruchatá K, Heinz P: Biologické liečivá z pohľadu farmácie. *Prakt. lekárn.* 2014; 4(4): 120-122.
4. Duff CJ, Hooper NM: PCSK9: an emerging target for treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin. Ther. Targets* 2011; 15(2): 157-168.
5. Declerck PJ: Biologicals and biosimilars: a review of the science and its implications. *Generics and Biosimilars Initiative Journal (GaBI J)*. 2012;1(1):13-6.
6. GaBI Online - Generics and Biosimilars Initiative. Opportunities for biosimilar development [www.gabionline.net]. Mol, Belgium: Pro Pharma Communications International; [cited 2012 Jun 29]. Dostupné na <http://www.gabionline.net/Biosimilars/Research/Small-molecule-versus-biological-drugs>
7. Mavers, M, Ruderman, EM, Perlman, H: Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr Rheum Rep.* 2009; 11:378-385.
8. Leonard WJ: Cytokines and immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol.* 2001, 1 (3): 200-208.

9. Mehcatic E. Dupilumab: FDA approves first biologic for atopic dermatitis. *Dermatology News* March 28, 2017. Dostupné na <http://www.mdedge.com/edermatologynews/article/134493/atopic-dermatitis/dupilumab-fda-approves-first-biologic-atopic>
10. Moderate to Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis: Biologic Drugs. Dostupné na <https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/biologics>
11. Šustrová E, Šimaljaková M: Chronická spontánna urtikária. In: *Biologická liečba v teórii a praxi II. Abstrakty z prednášok*. Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava 2015;16
12. Jazirehi AR, Lim A, Dinh T: PD-1 inhibition and treatment of advanced melanoma - role of pembrolizumab. *Am J Cancer Res* 2016; 6(10):2117-2128.
13. Šimaljaková M: Prehľad biologickej liečby na dermatovenerologickej klinike LFUK a UN Bratislava. In: *Biologická liečba v teórii a praxi II. Abstrakty z prednášok*. Neuroimunologický ústav SAV, Bratislava 2015;13.
14. Gooderham M: Small Molecules: An Overview of Emerging Therapeutic Options in the Treatment of Psoriasis. *Skin Therapy Letter* 2013; 18(7):1-10.
15. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al: A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4; 362(5):387-401.
16. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al: Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690, 550). *J Immunol*. 2011;186:4234-4243.
17. Sweeney SE, Firestein GS: Primer: signal transduction in rheumatic disease - a clinician's guide. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007, 3:651-660.
18. Kubo S, Yamaoka K, Kondo M, et al: The JAK inhibitor, tofacitinib, reduces the T cell stimulatory capacity of human monocyte-derived dendritic cells. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:2192-2198.
19. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):616-624.
20. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al: Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):495-507.
21. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al: Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):508-519.
22. Boy MG, Wang C, Wilkinson BE, et al: Double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the pharmacologic effect of CP-690,550 in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep;129(9):2299-2302.
23. Papp KA, Menter A, Strober B, et al: Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: A Phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2012 Sep;167(3):668-677.
24. Mamolo C, Bushmakin A, Harness J, et al: An evaluation of the effect of tasocitinib (CP-690,550), an oral janus kinase inhibitor, on pruritus with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Feb;64(2 Suppl 1):AB146. (Poster abstract P3304) Presented at: 60th Annual Meeting of American Academy of Dermatology. February 4-8, 2011. New Orleans, LA.
25. Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, et al: Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2015; 386(9993):552-561.
26. Bissonette R, Iversen L, Sofen H, et al: Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2015;172(5):1395-1406.
27. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, et al: Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol* 2016;74:841-850.
28. Lernia VD, Bardazzi F: Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Design, Development and Therapy* 2016; 10:533-539.
29. FDA Advisory Committee Votes in Favor of XELJANZ® (tofacitinib citrate) for the Treatment of Active Psoriatic Arthritis. Thursday, August 3, 2017 - 2:10pm. Dostupné na http://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/fda_advisory_committee_votes_in_favor_of_xeljanz_tofacitinib_citrate_for_the_treatment_of_active_psoriatic_arthritis
30. McGuire VA, Ruiz-ZorrillaDiezT, Emmerich CH, et al: Dimethyl fumarate blocks pro-inflammatory cytokine production via inhibition of TLR induced M1 and K63 ubiquitin chain formation. *Scientific Reports* 2016; 6, Article number 31159: p1-17. Dostupné na <https://www.nature.com/articles/srep31159.pdf>

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 dospelievajúci:** 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 dospievajúcich boli hlásené malignity, niektoré fatálne. Približne polovica boli lymfómy. U pacientov liečených TNF-antagonistami vrátane Enbrelu boli hlásené prípady melanómu a nemelanómovej rakoviny kože. Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Enbrelom veľmi zriedkavo pozorovali prípady karcinómu Merkelových buniek. Pravidelné vyšetrenie kože sa odporúča u všetkých pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kožných nádorov. Živé očkovacie látky sa nemajú podávať súčasne s Enbrelom. Odporúča sa, aby boli deti 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 periférie 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 rekonstitúcii 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 lekárske predpis. Dátum aktualizovania skrátenej informácie o lieku: Január 2016. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Veľká Británia. **Miestne zastúpenie držiteľa rozhodnutia o registrácii:** Pfizer Luxembourg SARL o.z., tel: +421-2-3355 5500.

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



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



Prvé vlastné skúsenosti s liečbou ťažkej formy chronickej ložiskovej psoriázy ixekizumabom

The First Own Experience with the Treatment of the Serious Form of Chronic Plaque Psoriasis with Ixekizumab

Péč, J., Péčová, T., Vorčáková, K.

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

korešpondencia: tpecova@gmail.com

Súhrn

Autori popisujú mechanizmus účinku ixekizumabu, humanizovanej monoklonálnej protilátky proti interleukínu IL-17A, v liečbe stredne ťažkej a ťažkej formy chronickej ložiskovej psoriázy s postihnutím všetkých lokalít tela. Prezентujú malý súbor 6 vlastných pacientov, u ktorých ixekizumab preukázal účinnosť, a to i cez predchádzajúce zlyhanie systémových a biologických terapií. Autori ďalej diskutujú o účinnosti a bezpečnosti ixekizumabu, vrátane imunogenicity, ktorá vo veľmi ojedinelých prípadoch môže znížiť účinnosť liečby, a upozorňujú na niektoré možné infekčné komplikácie liečby ixekizumabom, ktoré vo väčšine prípadov nie sú dôvodom ukončenia terapie. Na záver autori konštatujú, že ixekizumab predstavuje novú a mimoriadne účinnú a bezpečnú molekulu v liečbe psoriázy.

Kľúčové slová: ixekizumab, IL-17A, psoriáza, liečba

Abstract

The authors describe the mechanism of action of ixekizumab, a humanized monoclonal antibody against interleukin IL-17A, for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis affecting all body localities. They present a small sample of their 6 patients, in whom ixekizumab proved efficacy even in spite of previous failure of systemic and biological treatments. The authors further discuss the efficacy and safety of ixekizumab, including immunogenicity which in very rare cases can decrease the effect of the treatment and they point out to possible infectious complications of the ixekizumab treatment which in most cases do not require stopping the therapy. The authors conclude that ixekizumab is a new and exceptionally effective and safe therapeutic option in the psoriasis treatment.

Key words: ixekizumab, IL-17A, psoriasis, treatment

Úvod

Psoriáza je chronické rekurentné zápalové ochorenie, imunologicky mediované s imunologickou dysfunkciou, geneticky determinované. Celosvetová incidencia psoriázy je asi 1 – 3 % prípadov na 100 000 obyvateľov [1]. Ochorenie má rôzne klinické formy od ľahkých až po generalizované pustulózne a erythrodermické formy, bezprostredne ohrozujúce život pacienta. Postihnutie rozsiahlych plôch kože, nechtov, vlasatej časti hlavy, ako tiež genitálu a kĺbov, mimoriadne znižuje kvalitu života, ovplyvňuje rodinný život a spoločenské uplatnenie pacientov so psoriázou. Časté so psoriázou asociované ochorenia v niektorých prípadoch podstatne skracujú priemerný vek pacientov. Všetky uvedené okolnosti robia zo psoriázy závažné ochorenie, vyžadujúce si v ťažších prípadoch imunosupresívnu liečbu, niekedy identickú s imunosupresívnou liečbou transplantovaných pacientov. Biologická liečba, ktorá cielene zasahuje do patogenézy psoriázy je veľkým benefitom pre takto choré osoby a preto každé nové biologikum je veľkým benefitom v liečbe stredne ťažkých a ťažkých foriem psoriázy.

V súčasnosti najnovšími molekulami zavedenými do liečby stredne ťažkej a ťažkej formy ložiskovej psoriázy sú inhibitory IL-17A – sekukinumab a ixekizumab.

Klinické skúsenosti

Prvé vlastné poznatky s liečbou ixekizumabom sme analyzovali na malom súbore 6 pacientov s ťažkou formou ložiskovej psoriázy (5 mužov, 1 žena) (Tabuľka č. 1, 2). Okrem prejavov chronickej ložiskovej psoriázy typických lokalít tela (lakte, kolená, predkolenia, lumbosakrálna oblasť, tiež trup) vo všetkých prípadoch bola tiež prítomná psoriáza kapilícia, nechtov a psoriatická artritída. Chronická ložisková psoriáza bola počas života u prezentovaných pacientov liečená dlhodobo podávanými molekulami klasickej nebiologickej systémovej liečby (cyklosporín 3,0 – 5,0 mg/kg hmotnosti denne p.o., metotrexát až do dávky 17,5 mg s.c. 1 x týždenne v kombinácii s kyselinou listovou, acitretín do dávky 0,5 mg/kg hmotnosti denne), následne po zlyhaní tejto terapie molekulami biologickej liečby (etanercept v trojmesačnej

intenzifikovanej liečbe 2 x 50 mg s.c. týždenne a následne 50 mg s.c. 1 x týždenne, efalizumab, adalimumab, ustekinumab vždy v predpísaných liečebných schémach, v poslednom čase aj intenzifikovanou liečbou adalimumabom 40 mg s.c. 1 x týždenne 6 mesiacov). Boli podávané aj kombinácie biologika s klasickou systémovou nebiologickou liečbou

(etanercept/metotrexát aj acitretín, adalimumab/metotrexát aj cyklosporín, infliximab/metotrexát). Vo všetkých 6 prípadoch liečených ixekizumabom sme do 12. týždňa liečby docielili dobrý terapeutický efekt, za ktorý považujeme v dvoch ťažkých prípadoch aj PASI 50, kde terapia psoriázy až doteraz bola liečebným rébusom (Tabuľka č. 1, 2).

Tabuľka č. 1 • Charakteristika psoriázy u 6 pacientov liečených ixekizumabom

Pac.	Ps začiatok	PS trvanie	BMI	Liečba systém.	Liečba biol.	Liečba biol. + komb.	PSA	Asoc. choroby
1M	v 18 r.	37 r.	32,6	Aci, cy, MTX	Efa,uste,apre	Efa/MTX	+	Ca spino, MACE
2M	v 11 r.	35 r.	27,7	Aci, cy, MTX	Efa,infli,ada, secu	Ada/MTX, ada/cy, infli/MTX, infli/cy	+	MACE, DM, pankreatitis
3M	v 22 r.	16 r.	26,5	Aci, cy, MTX	Ada	Ada/intenzif, ada/MTX	+	condylomata acuminata, balanitis recidivans, renálne kamene
4M	v 17 r.	31 r.	35,4	Aci, cy, MTX	Ada	Ada/intenzif	+	GERD, DM, sialoadenitis gl. parotis
5M	v 20 r.	13 r.	25,1	Aci, cy, MTX	Ada	Ada/MTX, ada intenzif	+	Latentná TBC-INH
6Ž	v 14 r.	32 r.	25,5	Aci, cy, MTX, foto	Ada	Ada/intenzif, ada/MTX	+	Herpes simplex recid, hypertenzia

Legenda:

Pacienti č. 1 a 2 prekonali opakovane psoriatickú erythrodermiu, efa (efalizumab), ada (adalimumab), infli (infliximab), secu (sekukinumab), intezif (intezifikovaný liečebný režim 40 mg adalimumabu s.c. 1 x týždenne), MTX (metotrexát), aci (acitretín), cy (cyklosporín), foto (fototerapia), apre (apremilast), DM (diabetes mellitus) MACE (*major adverse cardiovascular events* – ťažké závažné kardiovaskulárne príhody), GERD (gastroezofageálny reflux často spojený s antrum gastritídou až ezofagitídou).

Tabuľka č. 2 • Vývoj psoriázy u 6 pacientov liečených ixekizumabom do 12. týždňa

Pac.	PASI 0 t.	PASI 12 t.	PS necht. 0 t.	PS necht. 12 t.	PS vlas. 0 t.	PS vlas. 12 t.	PS genit. 0 t.	PS genit. 12 t.	Redukcia PASI (%)
1M	24	7,5	+++	+	+++	-	+++	-	50
2M	36	8	+++	++	+++	+	+++	+	50
3M	12	3	+++	++	++	-	-	-	75
4M	12	3	++	+	+	-	-	-	75
5M	30	4	++	+	+	-	-	-	75
6Ž	21	1,6	+	+	+	-	-	-	90

Diskusia

Ixekizumab je rekombinantná humanizovaná IgG4 monoklonálna protilátka, ktorá s vysokou špecifitou inhibuje (neutralizuje) IL-17A (homodimer IL-17A, aj heterodimer IL-17A/F), čím ovplyvňuje proliferáciu a aktiváciu keratinocytov, dendritických buniek a T-lymfocytov. Výsledkom týchto pochodov je útlm zápalovej reakcie, čo sa klinicky prejaví regresiou psoriatických ložísk. Molekula ixekizumabu bola pripravená technológiou genetického inžinierstva, kde variabilný fragment vysoko selektívnej myšej protilátky proti ľudskému IL-17A bol *in*

vitro prenesený na základ humánnej protilátky triedy IgG4, čím vznikla humanizovaná protilátka s 98,2 % sekvenciou proteínov ľudského pôvodu [1].

Ixekizumab - imunogenicita

Určitý výskyt autoprotilátok zaznamenávame takmer vždy u chimerických, humanizovaných aj úplne humánných protilátok liečebne používaných. Stanovenie autoprotilátok je ťažko porovnateľné u jednotlivých molekúl, nakoľko meracie metodiky sú špecifické pre každú molekulu zvlášť [1]. V štúdiách s ixekizumabom boli autoprotilátky nájdené

vysoko senzitivnou detekčnou metódou u 9 – 17 % pacientov, avšak vo väčšine prípadov nebola pozorovaná znížená účinnosť liečby [2, 3]. Len približne u 1 – 2 % pacientov so psoriázou liečených ixekizumabom sa v priebehu indukčnej fáze liečby (do 12. týždňa) vyskytli vysoké titry autoprotilátok s neutralizujúcim účinkom, ktoré znížili účinky ixekizumabu približne o polovicu [3]. Prítomnosť autoprotilátok nemala vplyv na tolerabilitu ixekizumabu a nesúvisela ani s výskytom reakcií v mieste vpichu [1]. Počas liečby ixekizumabom, tak ako aj u iných biologík, sa neodporúča podávať živé vakcíny.

Ixekizumab – bezpečnosť liečby

IL-17 chráni ľudský organizmus, okrem iného, pred patogénnymi baktériami a kvasinkovitými organizmami. Blokáda IL-17A môže byť preto spojená so zvýšeným výskytom infekcií nielen horných ciest dýchacích a konjunktivitídou, ale aj s orálnou kandidózou a tineou (dermatofytózou). Ojedinele bola tiež pozorovaná ezofageálna kandidóza. Avšak v žiadnom z doteraz diagnostikovaných prípadov kandidózy počas liečby ixekizumabom nebola zaznamenaná generalizácia kandidomycetickú infekcie a všetky prípady boli zvládnuté štandardnou povrchovou alebo perorálnou liečbou. Ixekizumab je tiež kontraindikovaný v prípade aktívnej tuberkulózy.

Interleukín 17A má dosiaľ nie celkom istý význam v patogenéze zápalových črevných ochorení (IBD), ako sú ulcerózna kolitída a m. Crohn. Pri blokáde IL-17 môže preto dôjsť k exacerbácii uvedených komplikácií, na čo je potrebné v klinickej praxi myslieť [4].

Interleukín 17A tiež atrahuje neutrofile do oblasti zápalu a inhibícia IL-17A môže preto ovplyvniť množstvo neutrofilných leukocytov nielen v mieste psoriatického zápalu, ale tiež v krvnom obeh v podobe neutropénie, bez vzťahu ku vzniku infekcií. Podobne bola v niektorých prípadoch diagnostikovaná aj benigná trombocytopenia [5].

Ixekizumab – štúdie UNCOVER-1/2/3 a IXORA-S

Vo všetkých troch registračných klinických štúdiách (UNCOVER 1/2/3), kde bol ixekizumab podávaný v úvodnej dávke 160 mg s.c. a následne v indukčnej liečbe 80 mg s.c. v intervale každé 2 týždne, bol dosiahnutý oproti placebo a etanerceptu signifikantne vysoký liečebný efekt ixekizumabu v PASI, sPGA, tiež DLQI. Po 12. týždňoch takejto liečby 89 % pacientov dosiahlo PASI 75, 70 % PASI 90, 38 % PASI 100 a 40 % pacientov pozorovalo kompletný ústup lézií psoriázy (sPGA 0, čo je čistá koža) a 65 % pacientov malo index kvality života zdravých osôb (DLQI 0,1). Nástup účinku oproti etanerceptu a placebo bol veľmi rýchly a zlepšenie PASI a ústup svrbenia boli zrejme už po prvom týždni liečby psoriázy ixekizumabom. Ixekizumab bol účinný v liečbe psoriázy pacientov

doteraz bez predchádzajúcej systémovej liečby, ale tiež u pacientov so psoriázou liečených biologikami, vrátane anti-TNF-alfa a anti-IL-12/23 molekúl, ale aj v prípadoch, kde predchádzajúca biologická liečba zlyhala. Rovnako bola pozorovaná bezpečnosť liečby psoriázy ixekizumabom bez ohľadu na vek, rasu, pohlavie, telesnú hmotnosť, lokalizáciu psoriázy, ako tiež súbežne sa vyskytujúcu psoriatickú artritídu [1, 2, 3,5, 6, 7].

V recentnej štúdiu IXORA-S bol porovnávaný ixekizumab s ustekinumabom v in-label dávkovaní u rovnakej populácii pacientov so stredne závažnou až závažnou chronickou ložiskovou psoriázou. Po 12. týždni preukázal ixekizumab superioritu nad ustekinumabom v primárnom parametre PASI 90 (ixekizumab 73 % oproti 42 % ustekinumabu), aj v PASI 75 (88 % oproti 69 %) a PASI 100 (36 % oproti 15 %). Nástup účinku ixekizumabu oproti ustekinumabu bol opäť veľmi rýchly a bol signifikantný už po 2. (PASI 75), resp. 4. (PASI 100) týždni. Superiorita účinnosti sa udržala aj v 24. týždni [8].

V štúdiu UNCOVER-3 bol podrobne analyzovaný efekt ixekizumabu u pacientov s chronickou ložiskovou psoriázou, ktorí mali signifikantné postihnutie nechtovej platničky (NAPSI aspoň 16 s postihnutím aspoň 4 nechtovej rúk). V 12. týždni liečby ixekizumabom došlo k redukcii NAPSI v 39 % prípadov, čo bolo signifikantne vyššie oproti etanerceptu (28 %). V 60. týždni liečby ixekizumabom bolo bez známok postihnutia nechtovej platničky (NAPSI 0) už viac ako 50 % pacientov [9].

V rámci štúdiu UNCOVER boli špeciálne analyzovaní aj pacienti s chronickou ložiskovou psoriázou a bazálnym postihnutím skalpu. Po 12-tich týždňoch liečby ixekizumabom bolo dosiahnuté PSSI 75 (*Psoriasis Scalp Severity Index*) u 90 %, PSSI 90 u 83 % a PSSI 100 u 76 % pacientov, čo bolo signifikantne viac než pri etanercepte (73 %, 60 % a 51 %) a placebo, pričom liečebný efekt na regresiu prejavov psoriázy vo vlasoch mal na ixekizumabe veľmi rýchly nástup účinku [10].

Záver

Z uvedených výsledkov klinických štúdií vyplýva, že ixekizumab je vysoko účinný v liečbe ťažkých foriem chronickej ložiskovej psoriázy vo všetkých lokalitách tohto ochorenia, s rýchlym nástupom účinku, čo sme pozorovali aj v prípade našich šiestich pacientov. Nakoľko u našich pacientov išlo o mimoriadne závažné formy psoriázy, u ktorých všetka predchádzajúca systémová (nebiologická aj biologická) liečba zlyhala, považujeme v dvoch prípadoch v 12. týždni liečby PASI 50, v troch prípadoch PASI 75 a u jedného pacienta dokonca PASI 90 za liečebný úspech ixekizumabu.

Literatúra

1. Arenberger P, Šimúnková M: Ixekizumab – nový biologický prípravok pro léčbu středně těžké a těžké psoriázy. Čes-slov.Derm 2017;92(2):92-101.
2. 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.

3. Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, et al: Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. NEJM 2016;375(4): 345-356.
4. Rob F, Hercogová J: Ixekizumab (TALTZ) nový lék pro léčbu psoriázy. Čes Dermatovenerol 2017;7(1):37-42.
5. SPC Taltz. ŠÚKL 2016.
6. Farahnik B, et al: Ixekizumab for the treatment of psoriasis: a review of phase III trials. Dermatol Ther 2016;6(1):25-37.
7. Gottlieb AB, et al: Treatment outcomes with ixekizumab in patients with moderate-to-severe psoriasis who have or have not received prior biological therapies: an integrated analysis of two Phase III randomized studies. JEADV 2016; e-pub:DOI: 10.1111/jdv.13990.
8. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrandiz C, Mical G, French LE, Lomaga M, Dutronc Y, Hennekes C, Wilhelm S, Hartz S, Paul C: Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. Brit J Dermatol 2017; DOI 10.1111/bjd.15666.
9. Dennehy EB, Zhang L, Amato D, et al: Ixekizumab is effective in subjects with moderate to severe plaque psoriasis with significant nail involvement. Results from UNCOVER 3. J Drugs Dermatol 2016;15:958.(Epub ahead of print).
10. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, et al: Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). J Dermatol Treat 2016;1-6 (Epub ahead of print).

Publikáciu tohto článku podporila spoločnosť Eli Lilly Slovakia s.r.o. (SKTLZ00038)

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 protituberkulóznu liečbu. Boli hlásené závažné a zriedkavo aj neskoré reakcie z precitlivenosti. Ak sa objaví závažná reakcia z precitlivenosti, podávanie Taltzu sa má okamžite ukončiť a má sa začať s vhodnou liečbou. Boli hlásené nové prípady alebo zhoršenia Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní Taltzu pacientom so zápalovým črevným ochorením vrátane Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy a pacienti majú byť dôkladne sledovaní. Taltz sa nemá používať so živými vakcínami. Taltz obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 80 mg dávke. **Nežiaduce účinky:** Najčastejšie boli hlásené reakcie v mieste podania injekcie (najčastejšie erytém a bolesť) a infekcie horných dýchacích ciest (najčastejšie nazofaryngitída). Ďalej boli hlásené: tinea, orofaryngálna bolesť, nevoľnosť, chrípka, rinitída, orálna kandidóza, konjunktivitída, celulitída, neutropénia, trombocytopenia, žihľavka. Infekcie boli hlásené u 52,8 % pacientov a závažné infekcie boli hlásené u 1,6 % pacientov. U 9 % pacientov sa pozorovala neutropénia, u 0,1 % pacientov sa pozoroval počet neutrofilov <1 000 buniek/mm³, ale vo všeobecnosti neutropénia nevyžadovala prerušenie podávania Taltzu. U 3 % pacientov sa zmenil počet krvných doštičiek z normy na hodnoty <150 000 doštičiek/mm³ a ≥75 000 doštičiek/mm³. Trombocytopenia môže pretrvávajúť, fluktuovať alebo byť dočasná. U 9–17 % pacientov sa vytvorili protilátky proti lieku; približne u 1 % pacientov sa potvrdili neutralizačné protilátky súvisiace so zníženou klinickou odpoveďou. **Interakcie:** Protizápalová liečba môže ovplyvniť hladiny CYP450 - preto sa má zvážiť 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 lekársky predpis a liek je hrađený z verejného zdravotného poistenia od 1. 4. 2017. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandsko. **Registračné číslo:** EU/1/15/1085/002. **Dátum poslednej revízie textu:** Október 2016.

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

Referencie: 1) SPC Taltz

Vybrané poznatky o psoriáze z 26. kongresu EADV - Evropské akademie dermatologie a venerologie 13. – 17.9.2017, Ženeva

K. Ettler

Klinika nemocí kožních a pohlavních FN a LF UK Hradec Králové, Česká Republika

Úvod

Podzimní kongres EADV v Ženevě, v pořadí již dvacátý šestý, se konal v duchu 30. Výročí existence této nejpočetnější (nyní přes 6000 členů) a nejsilnější evropské dermatologické společnosti v kongresovém centru PALEXPO v Ženevě a navštívilo jej více jak 10 000 účastníků.

Psoriáza se v posledních téměř 15 letech stala bedlivě studovanou kožní chorobou nejen proto, že jí celosvětově trpí průměrně 2 % obyvatelstva, ale zejména nový rozmach poznatků o její patogenезi a uplatnění biologické léčby jsou důvodem, proč sdělovat stále něco nového.

Základní charakteristika psoriázy

Psoriáza je většinou dobře klinicky diagnostikovatelná bez potřeby dalších vyšetření. Leckdy je to však těžké při zkruslení léčbou, limitovaným kožním postižením (např. v ohybech, zevním zvukovodu, kštici) nebo mixáží se seborrhoickou dermatitidou – tzv. seborrhoická psoriáza (Mrowietz).

Přehled léčebných možností psoriázy

Léčba psoriázy zahrnuje podle tíže a rozsahu 3 hlavní typy terapie (Hoetzenecker): místní, světloléčbu a systémovou terapii. Do místní řadíme kortikoidy, analogy vitamínu D, retinoidy, inhibitory kalcineurinu a kyselinu salicylovou. Ve fototerapii dominuje UVB 311 nm a PUVA (lokální a systémová). Systémově se podávají retinoidy, cyklosporin A, methotrexát, popř. fumaráty. Nyní se po jejich bok zařadil i inhibitor fosfodiesterázy 4, apremilast, k jehož výhodám patří lepší účinnost, poměrně dobrý bezpečnostní profil bez nutnosti sledovat rutinní laboratorní parametry (Reich).

Nicméně dnes je k dispozici i biologická léčba pro zvlášť závažné případy, která je cílená na TNF α , IL-12, IL-23, IL-17 a jejich receptory (Barker).

Apremilast

Jako nová možnost v systémové léčbě lupénky zaujal apremilast. Apremilast účinkuje intracelulárně a snižuje zánětlivou odpověď u ložiskové lupénky tím, že inhibuje PDE4 (fosfodiesterázu 4), která je nutná k degradaci cAMP (cyklický adenosin monofosfát) na AMP. Vyšší koncentrace cAMP v imunitních buňkách podporuje zvýšenou sekreci protizánětlivých mediátorů a snížení prozánětlivých působků.

Ve studii ESTEEM 1 a 2 byl po 16 týdnů podáván Apremilast p.o. v dávce 2x30 mg denně a sledováno dosažení PASI75. To se podařilo u 31,1 % ve srovnání s 5 % u placeba

(Iversen), přičemž u nemocných s nižší aktivitou lupénky bylo dosaženo většího zlepšení.

K podobným výsledkům dospěli i japonští pacienti s lupénkou: z 254 randomizovaných nemocných dosáhlo PASI75 za stejných podmínek 28,2 % (Okubo). Nejvíce nežádoucích účinků (více jak 5 %) se týkalo nasofaryngitidy, průjmu a břišního dyskomfortu.

Ve studii UNVEIL bylo sledováno 221 nemocných léčených Apremilastem 2x30 mg denně po 52 týdnů. Pacienti měli BSA v rozmezí 5-10 % a průměrný BMI 31. Mimo jiných parametrů byla také sledována kvalita života (baseline DLQI bylo 11). Ta se vylepšila ve skupině s Apremilastem o 4,8 bodu významněji než o 2,4 bodu u placeba (GOLD). Z nežádoucích účinků se ve 28 % objevil průjem, v 19 % nauzea, bolesti hlavy v 15,2 % a nasofaryngitida v 10,4 %. Důležité je, že s dobou léčby se již incidence nežádoucích účinků nezvyšovala.

Ve studii LIBERATE byl Apremilast porovnán tváří v tvář s Etanerceptem (Lambert). Studie začala ve 3 větvích (I. Apremilast, II. Etanercept, III. Placebo) po 16 týdnů, v pokračující fázi již ve všech větvích dostávali nemocní apremilast a hodnocení bylo provedeno ve 104. týdnu. Nemocní léčení apremilastem dosáhli v 16. týdnu 75 %-ní (PASI75) zlepšení kožního nálezu v 39,8 %, zatímco s etanerceptem v 48,2 %. V 2. fázi studie, kdy byli všichni léčení apremilastem, docházelo k dalšímu vylepšování: PASI75 dosáhli další nemocní ve skupině stále léčených apremilastem 45,9 %, ve skupině zpočátku léčené etanerceptem vzrostlo na 51,9 %. Původně placebová skupina narostla ve výskytu reakce PASI75 z 11,9 % (16. týden) na 50,7 %.

Slibné se zdá i využití Apremilastu v léčbě speciálních forem lupénky. V německém souboru (Syring) 6 nemocných s palmoplantární pustulózou refrakterní na většinu z dostupných léčebných metod, a navíc 5 z nich mělo psoriatickou artritidu, bylo léčeno Apremilastem v obvyklé dávce 2x30 mg/den. Již po 4 týdnech léčby docházelo u všech ke zřetelnému zlepšení. U 2 pacientů po přerušení léčby se za několik dní objevily nové pustule, které ale do 2 týdnů po znovunasazení léčby vymizely. Po 18 měsících léčby u 4 nemocných stále přetrvává léčebný účinek.

V italském souboru 17 nemocných (Dapavo) s psoriatickou artritidou a kožní lupénkou s PASI v rozmezí 6 – 18 bylo postiženo i v „obtížně léčitelných místech“: nehty (4), kštice (2), dlaně a chodidla (8), vulva (2). Nemocní byli při léčbě Apremilastem sledováni 6 měsíců, přičemž léčebný efekt se dostavoval po 6 týdnech se zlepšováním v prvních 2 měsících léčby. Nežádoucí účinky (nauzea a průjem) se vyskytly u 17 %.

Psoriáza jako chronické zánětlivé onemocnění také často výrazně svědí. V rakouském Grazu (Sadoghi) sledovali 20 nemocných v tříměsíční léčbě Apremilastem. U poloviny nemocných došlo k významnému poklesu svědění, přičemž 45 % z nich vykázalo snížení o více jak 4 body 10-stupňové škály. U 4 nemocných nedošlo k ovlivnění pruritu.

Zhodnocení biologické léčby psoriázy

Na společném sympoziu EADV a AAD, věnovanému kontroverzím v dermatologii, byla netrpělivě očekávána přednáška prof. Roberta Sterna z amerického Bostonu (Stern), který avizoval kritickou přednášku na téma psoriáza a biologická léčba. Nejdříve uvedl historický přehled systémové léčby psoriázy: postupně se do klinické praxe zavedl methotrexat (1960), PUVA (1975), retinoidy (1978), cyklosporin A (1980) a s přelomem tisíciletí biologika, která znamenala obrovský úspěch v léčbě, ale také v tržbách farmaceutických firem. Nejdříve FDA zaregistrovala Alefacept a Efalizumab (ten je již pro nežádoucí účinky stažen), nyní jsou registrovány 3 blokátory TNFa, 2 inhibitory IL-12/23, 2 anti-IL-17 a chystá se registrace dalších. Ekonomické tržby farmaceutického průmyslu vzrostly o 600 % (100 bilionů USD za rok), přitom za 10 let cena blokátorů TNFa narostla o 300 %. Poptávka po biologické léčbě dovoluje nejen maximální prodej, ale i maximální nárůst cen. Na podporu tohoto trendu v některých zemích probíhá přímá reklama, firmy podporují advokacii pacientů, jak na biologickou léčbu lépe dosáhnout. Ke společenskému tlaku na rozšíření této léčby přispívají údaje o prevalenci lupénky, která „roste“. Zdůrazňuje se také, že kožní zánětlivý proces podporuje závažné komorbidity, především kardiovaskulární. Je známou zkušeností, že „kdo má peníze, ten kontroluje“.

Zdá se, že to platí i pro tuto situaci. Farmaceutický průmysl je hlavním zdrojem peněz na výzkum a v této době snad již neexistují skutečně nezávislé studie vzešlé z akademické sféry (byl by zajímavý přezkum honorářů akademických autorů a jejich skutečné nezávislosti). Byla provedena analýza 245 autorů stěžejních prací na poli biologické léčby. Šest akademických autorů bylo zahrnuto do 10 publikací za rok (z toho jen 40 % z nich skutečně vidělo data studie). Téměř všichni deklarují „conflict of interest“. Z 31 podrobně analyzovaných autorů bylo 14 zaměstnanců farmaceutických firem, ale přitom měli průměrnou účast jen na 1,5 publikace za rok. Podobnou situaci prof. Stern kritizoval již v r. 1991 při zavádění cyklosporinu. Důležitý je také výběr časopisu, ve kterém jsou výsledky studie publikovány: pro pečlivější a kritičtější recenze vyzdvihuje New England Journal of Medicine před Lancetem. Biologická léčba je monitorována v celé řadě registrů, ale vyhodnocování dat a výstup pro srovnání poměru užitek/rizika bývá pomalý. Je velmi důležité neřítit se jen tržními mechanismy ale vytvořit optimální dlouhodobou strategii léčby pro pacienty.

Závěr

Kongres EADV 2017 v Ženevě ukázal, že v oblasti léčby psoriázy probíhá intenzivní výzkum a také diskuze o téměř všech aspektech moderní léčby. V přehledu příspěvků na kongresu se z dosud u nás pro psoriázu neregistrovaných přípravků objevoval Risankizumab (anti IL-23), Tofacitinib (blokátor JAK kináz), Brodalumab (anti IL-17Ra), Guselkumab (anti IL-23), pegylovaný Certolizumab (anti-TNFA). Máme se tedy na co těšit, a naši nemocní dostávají další naději. To vše je ale podmíněno, aby na tuto novou a účinnou léčbu byl dostatek finančních prostředků.

Literatura

1. Barker J.: Biologics: T-Cell Based Therapies. D1T01.4
2. Iversen L., Paul C., Cirulli J., Chen R., Andersson C., Yamauchi P.: Efficacy of Apremilast Versus Placebo in Patients with Lower Plaque Psoriasis Disease Activity: Results of a Pooled Post Hoc Analysis of the Esteem 1 and 2 Trials. P1957
3. Dapavo P., Brizio M., Astrua C., Fierro T.: Apremilast for the Treatment of Psoriasis in Difficult-to-Treat Areas: First Real-World Experience in Patients with Psoriasis and Early Articular Involvement. P1851
4. Gold L.S., Forman S., Lebwohl M., Jackson J.M., Chen R., Goncalves J., Levi E., Bagel J.: Impact on Quality of Life and Satisfaction with Apremilast in Patients with Moderate Plaque Psoriasis: 52-Week Results of the Unveil Study. P1954
5. Lambert J., McBride S., Cirulli J., Chen R., Chapman S.: Sustained Improvement in Patient-Reported Outcomes with Continued Apremilast Treatment Over 104 Weeks in Patients with Moderate to Severe Psoriasis. P1937
6. Mrowietz U.: Psoriasis - Clinical Manifestations and Pitfalls. D1T01.3A
7. Okubo Y., Ohtsuki M., Imafuku S., Komine M., Cirulli J., Petric R., Chen R., Nemoto O.: Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, in Japanese Patients with Moderate to Severe Psoriasis: Week 16 Efficacy in Patient Subgroups. P1958
8. Reich K.: The Spectrum of Systemic Therapies in Psoriasis. D3T10.4D
9. Sadoghi B., Wolfgang W., Waltner K., Salmhofer W., Wolf P., Legat F.: Apremilast Significantly Reduces Pruritus in Patients with Chronic Plaque Psoriasis Treated in an Outpatient Setting. P1709
10. Stern R.: PSORIASIS AND BIOLOGICS: The Relation of Industry to Dermatologists and its Impact on Clinical and Academic Dermatology. D3T08.2A
11. Syring F., Thaci D.: Treatment with Apremilast in Refractory Pustular Psoriasis of the Palms and Soles: a Case Series of Six Patients. P1774

Moja pacientka mi volala, že to stále funguje

Teraz, keď vidím, že Janka dosiahla s Cosentyxom dlhodobé výsledky^{*1}, už nebudem viac čakať s jeho používaním. Je to úžasné.

To je Cosentyx

 **Cosentyx**
secukinumab

▼ 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:** I Cosentyx je indikovaný na liečbu stredne závažnej až závažnej ložiskovej psoriázy u dospelých, ktorí sú kandidátmi na systémovú liečbu. I 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. I 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., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. **Psoriatická artritída:** U pacientov so sprievodnou stredne závažnou až závažnou ložiskovou psoriázou alebo u pacientov bez adekvátnej odpovede na liečbu anti-TNFa (*inadequate responders*, IR) je odporúčaná dávka 300 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú mesačné udržiavacie dávky. **Ankylozujúca spondylitída:** Odporúčaná dávka je 150 mg podaná subkutánnou injekciou so začiatočnými dávkami v 0., 1., 2., 3. a 4. týždni, po ktorých nasledujú 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 precitlivenosti 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. Pacienti treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich objavia prejavy alebo príznaky poukazujúce na infekciu. Ak u pacienta vznikne závažná infekcia, je potrebné pacienta dôsledne sledovať a Cosentyx sa mu až do vymiznutia infekcie nemá podať. Cosentyx sa nemá podávať pacientom s aktívnou tuberkulózou. U pacientov s latentnou tuberkulózou sa má pred začiatkom liečby Cosentyxom zväziť antituberkulóznou liečba. **Crohnova choroba:** Pacienti, ktorí sa liečia Cosentyxom a majú Crohnovu chorobu, majú byť dôsledne sledovaní. **Reakcie z precitlivenosti:** 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 podávať súbežne s Cosentyxom. V klinických skúšaní sa nepozorovali žiadne interakcie pri súbežnom podávaní Cosentyxu s metotrexátom a/alebo kortikosteroidmi. V skúšaní u pacientov s ložiskovou psoriázou sa nepozorovala žiadna interakcia medzi sekukinumabom a midazolamom (substrát CYP3A4). **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 slizníc alebo kože (vrátane kandidózy ezofágu), ale zaznamenané prípady boli väčšinou 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 skúšaní sa pozorovala urtikária a zriedkavé prípady anafylaktickej reakcie na Cosentyx. Protilátky proti sekukinumabu sa vytvorili u menej ako 1 % pacientov liečených Cosentyxom počas liečby trvajúcej do 52 týždňov. Úplný zoznam nežiaducich reakcií na liek a popis vybraných nežiaducich reakcií je uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Balenie: 2 naplnené perá. **Registračné číslo:** EU/1/14/980/005. **Dátum poslednej revízie:** August 2017

Poznámka: Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava, Tel.: +421 2 5070 6111, Fax.: +421 2 5070 6100 www.novartis.sk



Protokol o začatí a kontrole liečby hidradenitis suppurativa

Péč, J.

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

Tak ako v prípade chronickej ložiskovej psoriázy je potrebné pripraviť protokol o začatí a kontrole liečby hidradenitis suppurativa. V prípade hidradenitis suppurativa je problematické nájsť optimálnu metodiku hodnotenia úspechu liečby, nakoľko vo svetovom písomníctve a tiež v *guidelines* liečby hidradenitis suppurativa sa uvádzajú rôzne metodiky. Pre jednoduchosť, a podľa nás aj optimálny variant, zvolili sme hodnotenie závažnosti hidradenitis suppurativa lekárom metodiku PGA, ktorú si dovoľujeme spolu s protokolom prezentovať. V prípade protokolu o začatí a kontrole liečby hidradenitis suppurativa je potrebné, okrem presných anamnestických údajov a biochemických parametrov, klásť dôraz na počet lokalizácií hidradenitis

suppurativa. Vieme, že okrem typických predilekčných miest lokalizácie tohto ochorenia (axily, ingviny, gluteá) nezriedka sú prítomné aj iné, snáď atypické lokalizácie tohto ochorenia, ako submamárna oblasť, retroaurikulárne priestory, vlasatá časť hlavy, trup a končatiny. V prípade ľahkej formy hidradenitídy (napr. Hurley I) lokalizovanej na viacerých miestach tela, napríklad 5 a viac lokalít, môže byť indikovaná takisto ako v prípadoch ťažkej formy ochorenia biologická anti-TNF- alfa liečba. Prezentujeme protokol o začatí a kontrole liečby hidradenitis suppurativa v podobe, v akej bude poskytnutý zdravotným poisťovníam na pripomienkovanie a následne aj na odsúhlasenie.

ALGORITMUS LIEČBY HIDRADENITIS SUPPURATIVA (HS)

Štádium	Hodnotenie závažnosti podľa Hurleyho ³	Hodnotenie závažnosti lekárom PGA ^{3,6}	Odporúčený postup podľa S1 európskych odporúčaní ⁴
Mierna HS	Tvorba jednotlivých aj viacpočetných abscesov, bez fistúl a jaziev	PGA 1 Žiadne abscesy, žiadne secernujúce fistuly, žiadne zápalové noduly, ale výskyt nezápalových nodulov PGA 2 Žiadne abscesy, žiadne secernujúce fistuly a 1 - 4 zápalových nodulov alebo 1 absces, či secernujúca fistula a žiadne zápalové noduly	Topická liečba klindamycín 0,1% lotio 2x denne 12 týždňov. V prípade zlepšenia pokračovať v lokálnom ošetrovaní po 12 týždňoch. Pri zhoršení ochorenia prejsť na systémovú ATB liečbu.
Stredne závažná/ závažná HS	Opakujúce sa abscesy s tvorbou fistúl a jaziev, jednotlivé aj viacpočetné oddelené lézie	PGA 3 Žiadne abscesy, žiadne secernujúce fistuly a ≥ 5 zápalových nodulov alebo 1 absces alebo secernujúca fistula a ≥ 1 zápalový nodul alebo 2 – 5 abscesov alebo secernujúcich fistúl a < 10 zápalových nodulov PGA 4 2 – 5 abscesov alebo secernujúcich fistúl a ≥ 10 zápalových nodulov	Systémová ATB liečba: • doxycyklín p.o. 100mg 2x denne 4 mesiace alebo • klindamycín p.o. 300mg 2x denne 10 resp. 12 týždňov.* Pri znížení aktivity ochorenia sa ATB liečba po odporúčenej dobe ukončí a pacient pokračuje v lokálnom ošetrovaní lézií. Pri nezlepšení stredne závažnej alebo závažnej HS, pri zvýšení aktivity ochorenia po liečbe systémovými antibiotikami, kontraindikácii alebo intolerancii ATB prejsť na liečbu adalimumabom v odporúčanej dávke: 1. deň 160mg, 15. deň 80mg, o dva týždne (29. deň) pokračovať s dávkou 40mg týždenne.
Veľmi závažná HS	Difúzne postihnutie roztrúsenými léziami, mnohonásobne prepojenými fistulami a abscesmi po celej oblasti	PGA 5 > 5 abscesov alebo secernujúcich fistúl	* liečba rifampicínom na Slovensku nie je odporúčaná v iných indikáciách ako sú schválené v SPC

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú HS terapiu.¹

Hradená liečba je ukončená okamžite, akonáhle je v 12. týždni alebo neskôr zaznamenaná nedostatočná klinická odpoveď - redukcia abscesov a zápalových nodulov o menej ako 25%.⁵

Literatúra: 1. Humira SPC, posledná revízia textu september 2017. • 2. Leonardi C, et al. Adalimumab for Treatment of Moderate to Severe Chronic Plaque Psoriasis of the Hands and Feet. Arch Dermatol. 2011;147(4):429-436. • 3. Zouboulis et al., European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, JEADV 2015, 29, 619 - 644. • 4. Gulliver W, et al., Evidence-based approach to the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa, based on the European guidelines for hidradenitis suppurativa. Rev Endocrin Metab Disord 2016 Sep;17(3): 343-351 • 5. <http://www.health.gov.sk/?zo-znam-kategorizovanych-liekov> • 6. Kimball A.B., et al, Assessing the validity, responsiveness and meaningfulness of the Hidradenitis Suppurativa Clinical Response (HISCR) as the clinical endpoint for hidradenitis suppurativa treatment; British Journal of Dermatology (2014) 171, pp1434-1442.

Zdravotná poisťovňa:

Kód zdravotnej poisťovne:

Protokol o začatí a kontrole liečby hidradenitis suppurativa

Liečba:

 začatie liečby pokračovanie liečby

Meno, priezvisko a špecializácia navrhujúceho / ošetrujúceho lekára: kód lekára:
Názov a adresa zdravotníckeho zariadenia: kód PZS:
Telefónne číslo, číslo faxu, e-mailová adresa:
Meno, priezvisko a špecializácia indikujúceho lekára: Kód lekára:
Názov a adresa zdravotníckeho zariadenia: Kód PZS:
Telefónne číslo, číslo faxu, e-mailová adresa:
Meno a priezvisko pacienta:
Rodné číslo:
Adresa trvalého pobytu:

ŠÚKL kód lieku:
ATC kód lieku:
Názov lieku:
Doplňok názvu lieku:
Požadovaný počet balení:
Na obdobie: Dávkovanie:
Diagnóza podľa MKCH: slovom:

I. časť**Žiadosť o súhlas na začatie liečby liekom** (vyplnené indikujúcim lekárom)

Humira (adalimumabum) L04AB04

Údaje o pacientovi vyplnené ošetrojúcim lekárom centra:

Diagnóza:

Dátum stanovenia diagnózy:

Dátum začiatku terapie:

Doterajšia liečba (uvedie sa liek, začiatok liečby, koniec liečby, dôvod ukončenia)

.....

.....

.....

Anamnéza:

ÁNO

NIE

Rodinná anamnéza vo vzťahu k HS
(aké ochorenie, dôsledok ochorenia)

Malígne ochorenie:

TBC:

Iné vážne ochorenie:

Osobná anamnéza
(aké ochorenie, kedy zistené, liečba):

Lymfoproliferatívny proces:
Iná malignita:

Hematologické ochorenie:

Závažné kardiovaskulárne ochorenie:

Závažná infekčná choroba:

Potvrdený kontakt s TBC
za posledné tri mesiace:

TBC (uvedie sa typ, lokalizácia):

Hepatitída:

Akékoľvek infekčné ochorenie
v posledných troch mesiacoch:

Autoimunitné ochorenie:

Diabetes mellitus:

Závažné neurologické ochorenie:

Vyšetrenia:

FW: CRP: HbsAg: AntiHIV: TPHA: antiHCV:

Pneumologické:

RTG hrudníka:

IGRA test:

Mantoux II:

Gynekologické a urologické vyšetrenie:

Užívanie hormonálnej antikoncepcie, ak áno, aký prípravok:

Vyšetrenie prostaty:

Hematologické parametre:**KO:**

Hb: *g/d*
 Ht:
 Ery: $\times 10^{12}/l$
 Leu: $\times 10^9/l$
 Trmb: $\times 10^9/l$

Dif KO:

Neutrofilý: %
 Eozinofily: %
 Bazofily: %
 Monocyty: %
 Lymfocyty: %

Biochemické parametre:

glykémia: *mmol/l*
 celk.bilirubín: *umol/l*
 AST: *ukat/l*
 GMT: *ukat/l*

bielkoviny celk.: *g/l*
 urea: *mmol/l*
 kreatinín: *umol/l*
 natrium: *mmol/l*
 kálium: *mmol/l*

cholesterol celk.: *mmol/l*

TAG: *mmol/l*

BMI:

Výška/hmotnosť:

Moč chemicky a sediment: pH: Ery: Leu: valce: baktérie:

Hodnotenie hidradenitis suppurativa - PGA pred začiatkom liečby:	
---	--

Počet postihnutých lokalít:

Vyhlásenie pacienta alebo zákonného zástupcu:

Meno a priezvisko pacienta alebo zákonného zástupcu:

Potvrdzujem, že som bol informovaný/á o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov, rizikách odmietnutia poskytovanej starostlivosti ako i platných podmienkach ambulancie.

Dátum:.....

Podpis:.....

Vyhlásenie pacientky vo fertilnom veku:

Vyhlasujem, že počas liečby budem dodržiavať adekvátne opatrenia na zabránenie počatia.

Dátum:.....

Podpis:.....

Odtlačok pečiatky a podpis navrhujúceho lekára:

Názov zdravotníckeho zariadenia indikujúceho liečbu:

.....

Dátum:.....

Odtlačok pečiatky a podpis indikujúceho lekára:

II. časť**Pokračovanie liečby hidradenitis suppurativa liekom** Humira (adalimumabum) L04AB04**Údaje o pacientovi vyplňané ošetrojúcim lekárom centra:****Meno a priezvisko pacienta:****Adresa trvalého pobytu:****Rodné číslo:****Diagnóza:****Dátum stanovenia diagnózy:****Dátum začiatku terapie:****Hmotnosť pacienta:**

Počet podaných dávok:

Hodnotenie hidradenitis suppurativa - PGA v mesiaci liečby:	
--	--

Počet postihnutých lokalít:

Dátum:

Záver: Odporúčam pokračovanie liečby po mes.

Neodporúčam pokračovanie liečby - dôvod:

Ukončenie liečby dátum:

Odtlačok pečiatky a podpis ošetrojúceho lekára

kód ošetrojúceho lekára

Dátum:

4 indikácie v dermatológii:

- závažná ložisková psoriáza u detí (od 4 rokov);
- stredne ťažká až ťažká ložisková psoriáza u dospelých;
- progresívna psoriatická artritída dospelých;
- stredne závažná až závažná aktívna hidradenitis suppurativa u dospelých a dospelievajúcich od 12 rokov.¹

HUMIRA pomáha pacientom dosiahnuť požadované výsledky liečby¹

Ložisková psoriáza u pediatrických pacientov

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

Hidradenitis suppurativa (HS)

Humira je indikovaná na liečbu aktívnej stredne závažnej až závažnej hidradenitis suppurativa (acne inversa) u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov, ktorí mali nedostatočnú odpoveď na konvenčnú systémovú HS terapiu.¹

Psoriatická artritída

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

Psoriáza

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

Skrátená informácia o lieku • **Názov lieku:** Humira 40 mg injekčný roztok, Humira 80 mg injekčný roztok. **Zloženie:** adalimumab 40 mg alebo 80 mg. Adalimumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, produkovaná ovariálnymi bunkami čínskeho škrečka. **Terapeutické indikácie:** polyartikulárna juvenilná idiopatická artritída u pacientov od 2 rokov, artritída spojená s entezitídou u pacientov od 6 rokov, ložisková psoriáza u pacientov od 4 rokov, Crohnova choroba u pacientov od 6 rokov, hidradenitis suppurativa u pacientov od 12 rokov, reumatoidná artritída, ankylozujúca spondylitída, axiálna spondylartritída bez rádiografického dôkazu AS, psoriatická artritída, ulcerózna kolitída a uveitída u pacientov od 2 rokov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** dospelým sa zvyčajne podáva 40 mg adalimumabu subkutánne každý druhý týždeň. Liečba Crohnovej choroby a psoriázy sa zvyčajne začína dávkou 80 mg. Ak je potrebná rýchlejšia odpoveď na liečbu Crohnovej choroby, môže sa na začiatku liečby použiť režim 160 mg v týždni 0 a 80 mg v 2. týždni. Pri liečbe ulceróznej kolitídy sa liečba začína dávkou 160 mg, v 2. týždni sa podáva 80 mg a ďalej 40 mg každý druhý týždeň. Liečba hidradenitis suppurativa sa začína dávkou 160 mg, v 2. týždni sa podáva 80 mg a o 2 týždne sa pokračuje s dávkou 40 mg jedenkrát za týždeň. Pri liečbe uveitídy je úvodná dávka 80 mg, potom 40 mg podávaných každý druhý týždeň po uplynutí jedného týždňa od úvodnej dávky. **Dávkovanie u detí** – pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivo alebo na niektorú z pomocných látok, aktívna tuberkulóza alebo iné závažné infekcie, stredne ťažké až ťažké srdcové zlyhanie (trieda III/IV podľa NYHA). **Špeciálne upozornenia:** za účelom zlepšenia sledovateľnosti biologických liekov je potrebné presne zaznamenať názov a číslo šarže podávaného lieku. Liečba sa nemá začať u pacientov s aktívnymi infekciami. Ak sa u pacienta rozvinie nová závažná infekcia, podávanie lieku Humira sa má prerušiť dovtedy, kým sa infekcia neuzdraví. Pred začatím liečby musia byť všetci pacienti vyšetrení na aktívnu aj neaktívnu TBC. Možnosť reaktívacie hepatitídy B u chronických nosičov vírusu hepatitídy B. Možný vznik alebo exacerbácia demyelinizačného ochorenia, vrátane sklerózy multiplex a Guillain-Barrého syndrómu. U pacientov s malignitou v anamnéze sa má pri zvažovaní liečby Humirou postupovať s mimoriadnou opatrnosťou. Všetci pacienti sa majú vyšetriť na prítomnosť nemelanómovej kožnej rakoviny pred a počas liečby. V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť pancytopenia vrátane aplastickej anémie. Liečba môže viesť k tvorbe autoimunitných protilátok. **Liekové a iné interakcie:** anakinra, abatacept. **Používanie v gravidite a počas laktácie:** podávanie v gravidite sa neodporúča. Dojčenie je kontraindikované počas liečby a aspoň päť mesiacov po jej ukončení. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** Humira môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. **Nežiaduce účinky:** veľmi časté: infekcie dýchacej sústavy, bolesť hlavy, bolesť brucha, nauzea, vracanie, bolesť svalov, exantém, reakcia v mieste vpichu, leukopénia, anémia, zvýšenie hladiny lipidov. **Balenie:** 2 injekčné liekavky, 1 alebo 2 naplnené injekčné striekačky, 1 alebo 2 naplnené perá. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** AbbVie Ltd, Veľká Británia. **Dátum poslednej revízie textu:** september 2017. Vydaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Tento text nenahrádza úplnú odbornú informáciu o lieku. Úplná informácia o lieku je dostupná na vyžiadanie.

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

Progresia hidradenitis suppurativa/acne inversa na atypických miestach lokalizácie u pacienta liečeného adalimumabom a operačne

Progression of Hidradenitis Suppurativa/Acne Inversa in Atypical Location Places in a Patient Treated with Adalimumab and Surgically

Péčová, K. jr.¹, Rohoň, I.¹, Madleňák, M.¹, Adamicová, K.², Adamík, M.³

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

³Chirurgická klinika a transplantáčne centrum, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú ťažký prípad hidradenitis suppurativa (ďalej HS) s prejavmi ochorenia na typických predilekčných miestach HS, ako sú axily, ingvíny, mons pubis a gluteálna oblasť, zo začiatku s výborným liečebným efektom adalimumabu a následne s úspešným radikálnym chirurgickým riešením. S odstupom času však napriek opakovanej liečbe adalimumabom, a ktorá bola prerušená v dôsledku sekundárneho hojenia operačných rán, došlo ku progresii HS na netypických miestach tela, s postupnou generalizáciou ochorenia na ruky, dolné končatiny, hrudník, brucho a podobne.

Autori diskutujú o imunogenicite adalimumabu, ako tiež o liečebnom rébuse niektorých ťažkých prípadov HS.

Kľúčové slová: hidradenitis suppurativa, adalimumab, operácie, reaktivácia HS, generalizácia HS

Abstract

The authors present a serious course of hidradenitis suppurativa (HS in the further text) with manifestations of the disease in the typical HS predilection places such as axillas, inguinas, mons pubis, and gluteal region; in the beginning the therapeutic effect of adalimumab is excellent and after that there is a successful radical surgical solution.

However, after some time elapsed, in spite of the repeated treatment with adalimumab, interrupted as a result of the secondary healing of the surgical wound, there occurred progression of HS in atypical body places with gradual generalisation of the disease in arms, lower extremities, chest, abdomen etc.

The authors discuss immunogenicity of adalimumab as well as treatment rebus of several serious cases of HS.

Key words: hidradenitis suppurativa, adalimumab, surgery, reactivation of HS, generalisation of HS

Úvod

Predilekčné miesta lokalizácie hidradenitis suppurativa (ďalej HS) u mužov sú axily obojstranne, ingvinálne oblasti obojstranne, niekedy postihujúce tiež skrótum a mons pubis, a gluteá. V ťažkých prípadoch zasahujú aj vnútorné strany stehien, zriedka submamárne [1, 2]. V nasledujúcom prípade opakovane prezentujeme pacienta s HS, spočiatku úspešne liečeného adalimumabom a operovaného [3], aby s odstupom času, napriek pokračujúcej liečbe adalimumabom, došlo ku generalizácii HS, a to aj na miestach, kde sa toto ochorenie vyskytuje zriedka, klinicky imponujúce ako pyoderma gangrenosum, čo by v kombinácii s HS už mohlo predstavovať jeden zo syndrémov skupiny autoinflamačných ochorení.

Na jednej strane je pozitívny fakt, ako pacientovi nové skúsenosti v liečbe HS významne pomohli, ale i ten deprimujúci, že HS ostáva ochorením veľmi ťažko liečiteľným, a pre nás v snahe pomôcť pacientovi stále frustrujúcim.

Kazuistika

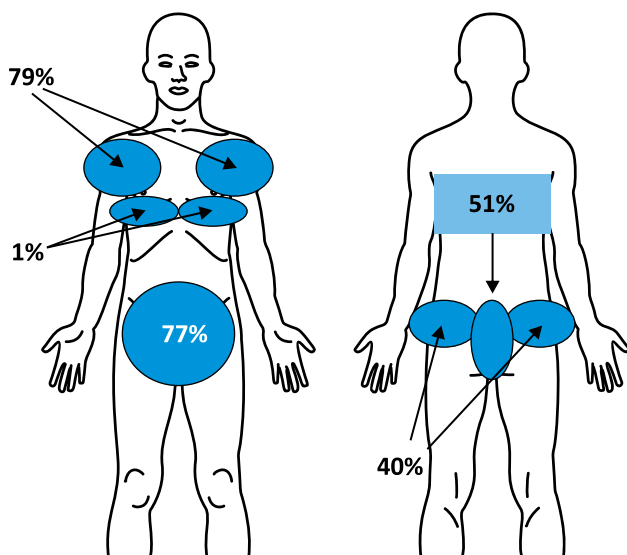
28-ročný pacient (výška 180 cm, hmotnosť 100 kg), anamnesticky s tvorbou abscesov a neskôr supurujúcich fistulácií v genitofemorálnej, gluteálnej, axilárnej oblasti i v hypogastriu. V rodinnej anamnéze je bez pozoruhodností, fajčiar, okrem HS bez iných zdravotných problémov. V prvých rokoch ochorenia bola aplikovaná iba externá

liečba, neskôr bol pacient nastavený na isotretinoin v dávke 0,5 mg/kg/deň, v úvode aj s methylprednisolonom s postupnou detrakciou. Pri prvom vyšetrení u nás boli v axilárnej oblasti obojstranne prítomné početné supurujúce pustulácie na ploche asi 10 x 10 cm, rovnako ako v genitálnej a gluteálnej oblasti na ploche 20 cm². Súčasne bola prítomná aj tvorba nodozít a abscesov na stehnách, skrúte a v hypogastrii. Subjektívne bol bez bolesti kĺbov alebo gastrointestinálneho traktu. Laboratórne, vzhľadom na trvanie ochorenia a klinický nález, bol bez významnej aktivity ochorenia, s prítomnou sideropenickou anémiou mierneho stupňa, zvýšením referenčných hodnôt CRP a monoklonálnou gamapatiou IgG a IgA veľmi suspektným MGUS. V liečebnej stratégii bola v úvode ukončená liečba isotretinoinom a pacient bol nastavený na klindamycin 300 mg 2 x denne, s miernym ústupom supurácie (Obr. 2). Vzhľadom na klinický nález bola zahájená liečba adalimumabom v liečebnej schéme 160 mg – 0. týždeň, 80 mg – 2. týždeň, 40 mg – 4. týždeň s kontinuálnym podávaním adalimumabu 40 mg s. c. 1 x týždenne. Po 4. mesiacoch liečby adalimumabom bol pacient bez nových prejavov HS, fistúl, bez supurácie, teda klinický obraz bol výrazne zlepšený. Pre prítomnosť početných sínusových traktov v axilárnej a gluteálnej oblasti bola indikovaná kombinácia adalimumabu s chirurgickou intervenciou (Obr. 3, 4, 5). Pred- a pooperačne sme adalimumab pauzovali, ochorenie však tvorbou abscesov na stehnách a v hypogastrii rýchlo recidivovalo, čo už tri týždne po operácii viedlo ku opakovanému nastaveniu pacienta na adalimumab v nezmenenej liečebnej schéme. Napriek pokračujúcej liečbe adalimumabom dochádza

ku tvorbe nových ložísk v miestach operácie HS, ale tiež na atypických miestach, ako sú predlaktia, resp. dolné končatiny, laterálne strany hrudníka a podobne. Lézie klinicky imponujú ako pyoderma gangrenosum (Obr. 6, 7, 8, 9). Opakované biopsie uvedených lézií histologicky potvrdili prejavy hidradenitis suppurativa.



Obr. 2 • Lézie HS v axile pred zahájením liečby adalimumabom a operačným riešením



Obr. 1 • Typické miesta lokalizácie HS u mužov (spracované podľa Revuz a spol., [1] a Revuz [2])



Obr. 3 • Jedna lokalizácia HS Hurley II axily, radikálne chirurgické riešenie, štádium hojenia



Obr. 4 • Nález v genitoanáľnej a gluteálnej oblasti pred operáciou, liečeného adalimumabom, a operácia

Parametre mineralogramu v sére (K, Na, Mg, Zn, Cu, Ca, sérového železa, P, Cl), rovnako ako hepatálne enzýmy, funkčné vyšetrenie obličiek, glykémia, lipidogram, reumatoidný faktor, kreatinín fosfokináza boli v rámci referenčných hodnôt.

Parameter	Hodnoty	Referenčné hodnoty	Jednotky
CRP	56,1 – 12,2	0,0 – 5,0	mg/l
IgG	30,1 – 35,5	7,0 – 16,0	g/l
IgA	5,9 – 6,6	4,84 – 0,63	g/l
LD	6,64 – 6,84	1,83 – 4,12	ukat/l
Paraprotein	10,0 prekrytý gama	0,0	g
ELF0 gamma	32,3 – 33,7	19,5 – 0,0	%
Kappa	21,31	3,30 – 19,40	mg/l
Lambda	19,49	5,71 – 26,30	mg/l
Index kappa/lambda	1,71	1,65 – 0,26	
Beta 2 mikroglob.	1,94 – 2,54	0,8 – 1,8	mg/l
ASLO	479,7 – 227,4	0 – 200	kU/l
IgE	327,1 – 159,5	0,0 – 100,0	kU/l
Leukocyty	8,6 – 13,9	3,90 – 10,00	10 ⁹ /l
Hemoglobín	83 – 149	140 – 179	g/l
Trombocyty	342 – 414	140 – 400	10 ⁹ /l
Lymphocyty	19,6	25,0 – 46,0	%



Obr. 5 • Pacient po radikálnej excízii fistulujúcich prejavov HS, jazviace hyperpigmentácie, pokračuje liečba adalimumabom



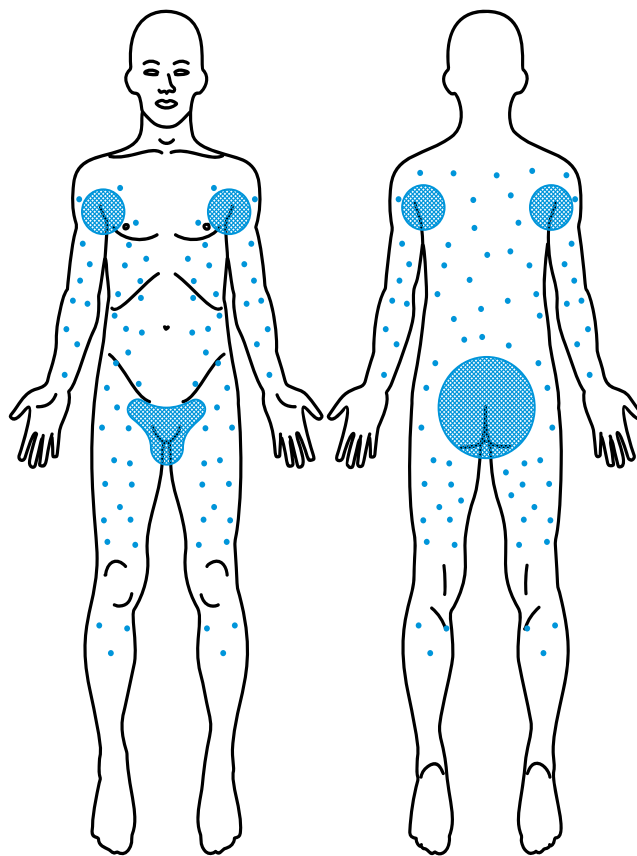
Obr. 8 • Reaktivácia HS v mieste operácie - pravá axila



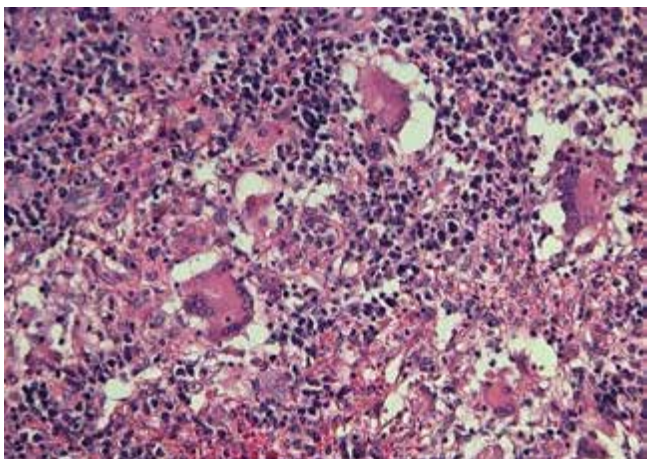
Obr. 6 • Prejavy HS (histologicky verifikované) na predlaktí pravej ruky, klinicky imponujúce ako pyoderma gangrenosum



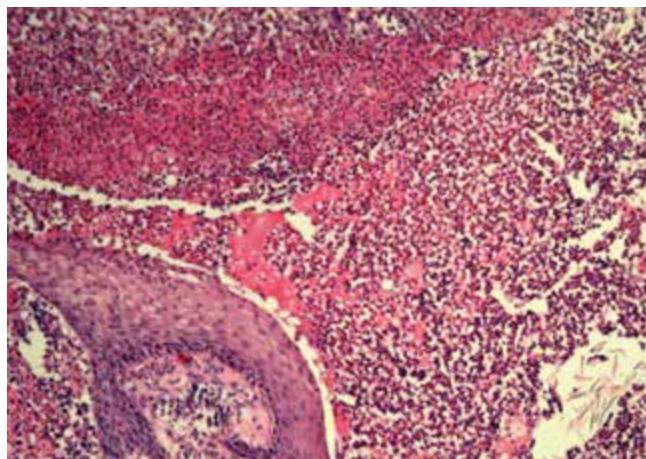
Obr. 7 • Generalizované prejavy HS (histologicky verifikované), lokalizované na laterálnej strane pravej dolnej končatiny, zasahujúce až po koleno



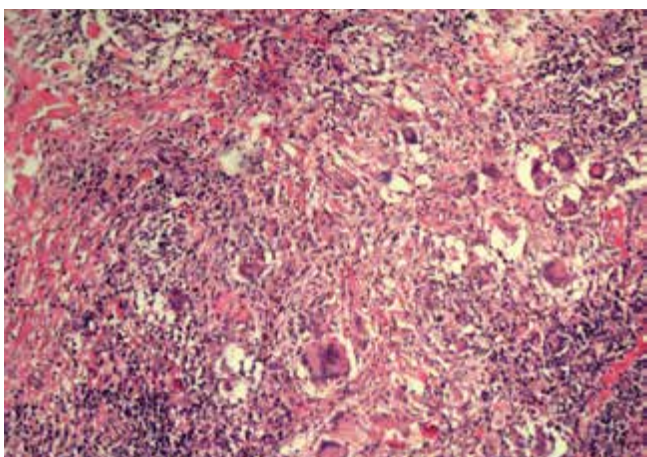
Obr. 9 • Označené miesta generalizácie prejavov HS (modrá farba) počas pokračujúcej liečby adalimumabom v dávke 40 mg s.c. 1 x týždenne kontinuálne



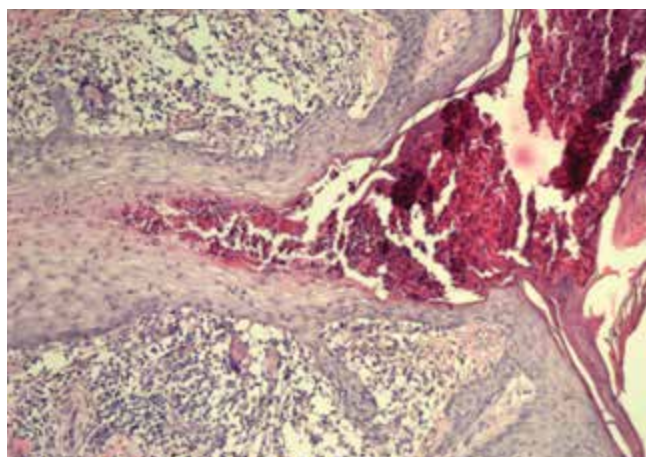
Obr. 10 • Histologický obraz lézie predlaktia – výrazný zmiešaný nešpecifický zápal dermy s prítomnosťou obrovskobunkových formácií histiocytov medzi zápalovými bunkami (HE, obj. 20x).



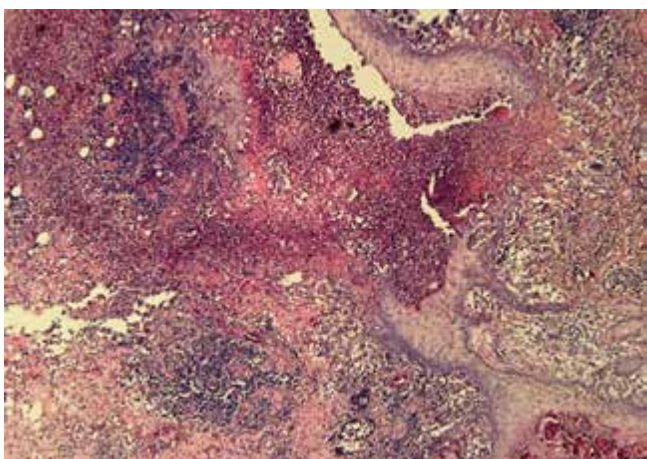
Obr. 11 • Sínus v derme s okolitým hnisavým zápalom, rozrušujúcim zasiahnuté tkanivá (HE, obj. 5x), biopsia lézie predlaktia



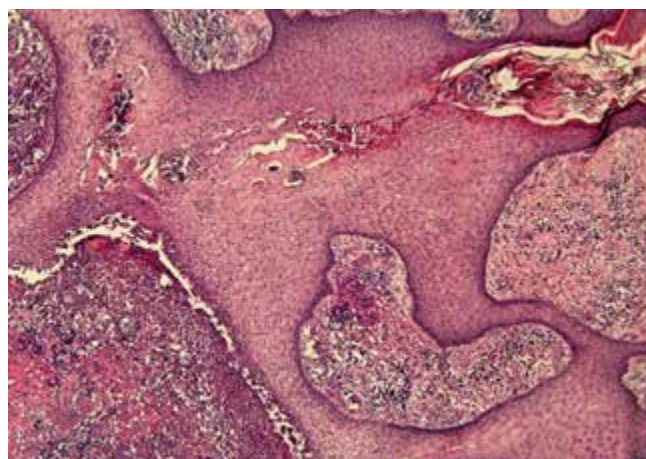
Obr. 12 • Obrovskobunkový histiocytový zápal na „pozadí“ chronickej, prevažne lymfo-plazmocytovej zápalovej reakcie je častým obrazom v teréne hidradenitis suppurativa (HE, obj. 20x), biopsia lézie predlaktia ruky



Obr. 13 • Biopsia lézie predlaktia ruky - „zátkovanie“ folikulového infundibula. Masy keratínu a drť epitelových a zápalových buniek vyplňa folikulové infundibulum. Zápal v okolí je typický pre hidranenitis suppurativa (HE, obj. 10x)



Obr. 14 • Absces dermy rozrušuje a regresívne mení postihnuté tkanivá (HE, obj. 5x), biopsia z lézie predlaktia



Obr. 15 • Hyperplázia epidermy s výrazným zápalom (HE, obj. 10x) biopsia kože lézie predlaktia

Diskusia

Určitý výskyt autoprotilátok (imunogenita) zaznamenávame takmer vždy u chimerických, humanizovaných aj úplne humánných protilátok liečebne používaných. Stanovenie autoprotilátok je ťažko porovnateľné u jednotlivých molekúl, nakoľko meracie metodiky sú špecifické pre každú molekulu zvlášť [4]. Protilátky (autoprotilátky) môžu viesť ku zníženiu efektivity a účinnosti cestou neutralizácie liečivej látky, alebo môžu spôsobovať hypersenzitívne lokálne (v mieste vpichu – u 17,3 %, približne rovnako ako u etanerceptu), ale

tiež celkové reakcie. Práve takáto imunogenita adalimumabu môže viesť k výraznému zníženiu jeho liečebného efektu, ba dokonca ku progresii ochorenia. Môžeme predpokladať tiež situáciu, že pacient okrem HS má monoklonálnu resp. polyklonálnu gamapatiu [5], čím vzniká ešte väčšia šanca tvoriť protilátky proti biologiku, ale tiež tvorby amyloidu, čo takisto komplikuje daný klinický prípad. V takýchto prípadoch je potrebné hľadať ďalšie možnosti liečby, čo však, tak ako v prípade prezentovaného pacienta, predstavuje veľký rébus. Na základe prvých literárnych údajov sa ako ďalšia perspektívna liečba HS ukazuje apremilast [6].

Literatúra

1. Revuz JE, Canoui-Poittrine F, Wolkenstein P, Viallette C, Gabison G, Pouget F: Prevalence and factors associated with hidradenitis suppurativa: results from two case-control studies. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:596-601.
2. Revuz JE: Hidradenitis suppurativa. *J Eur Acad Dermatol* 2009;23:985-998.
3. Pěčová K, Adamík M: Liečba hidradenitis suppurativa/acne inversa vzhľadom na závažnosť ochorenia, naše skúsenosti. *LDVO* 2017; 5(1):3-11.
4. Arenberger P, Šimůnková M: Ixekizumab – nový biologický prípravok pro léčbu středne těžké a těžké psoriázy. *Čes-slov.Derm* 2017;92(2):92-101.
5. Hoffman LK, Ghias M, Cohen SR, Lowers MA: Polyclonal hypergamaglobulinemia and elevated acute phase reactants in hidradenitis suppurativa. *MS LAUREN K HOFFMAN* (Orcid ID: 0000-0001-6059-0418).
6. Weber P, Jafari SMS, Yawalkar N, Hunger RE: Apremilast in the treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa: A case series of 9 patients. *J Am Acad Dermatol* 2017;76(6):1189.

Pemphigoid gestationis (synonymum herpes gestationis, dermatitis multiformis gestationis), prehľad a kazuistika

Pemphigoid Gestationis (Synonyms are Herpes Gestationis, Dermatitis Multiformis Gestationis), a Review and a Case Report

Ryant, T.¹, Šutka, R.¹, Kozárová, A.¹, Pappová, T.¹, Adamicová, K.², Hrabovská, Z.³

¹Dermatovenerologická klinika, Univerzitná nemocnica Martin

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

³Dermatovenerologická klinika, Lekárska fakulta, Univerzita P. J. Šafárika a Univerzitná nemocnica L. Pasteura Košice

korešpondencia: adamicova@jfmed.uniba.sk

Súhrn

Pemphigoid gestationis označovaný tiež ako herpes gestationis je veľmi zriedkavé autoimunitne podmienené intenzívne svrbíace ochorenie, ktoré radíme medzi tehotenské bulózne dermatózy nejasného pôvodu. Ochorenie má svoje typické klinické bulózne prejavy na tele s intenzívnym pruritom nedostatočne reagujúcim na liečbu.

Liečba ochorenia zostáva v súčasnosti symptomatická a vyličenie ochorenia nastáva až po pôrode. Autori prezentujú zriedkavý prípad pemphigoid gestationis.

Kľúčové slová: pemphigoid gestationis, herpes gestationis

Abstract

Pemphigoid gestationis called also as herpes gestationis is a rare autoimmune disease with intense itching from the group of pregnancy bullous dermatoses of an unknown origin.

The disease has its typical clinical manifestations characterised by intense and less responsive to the treatment of pruritic bullous skin lesions.

The treatment of the disease still remains symptomatic and the cure of the illness occurs after the birth of the child. The authors presented one rare case of pemphigoid gestationis.

Key words: pemphigoid gestationis, herpes gestationis

Definícia pemphigoid gestationis

Pemphigoid gestationis, (synonymá pemphigus gestationis, herpes gestationis) je autoimunitné pľuzgierotvorné intenzívne svrbíace ochorenie, ktoré sa zvyčajne začína v druhom alebo treťom trimestri tehotnosti, zriedka postpartálne. Úzko súvisí s bulóznym pemphigoidom. V malom počte prípadov sa vyskytuje súčasne s mola hydatinosa, nádormi trofoblastu [1], alebo s choriokarcinómom. Pemphigoid gestationis sa hojí spontánne zväčša krátko po pôrode, môže sa však opakovať pri ďalších graviditách. U 15 – 30 % pacientok vzniká potrat alebo predčasný pôrod [2, 3].

Epidemiológia pemphigoid gestationis

Ochorenie sa radí medzi zriedkavé až raritné tehotenské dermatózy s incidenciou 1:5 000 – 1:10 000, resp. 1:150 000 [3] tehotností. V západnej Európe je to asi 0,5 prípadu na 1 000 000 obyvateľov, veľmi zriedkavé je na ďalekom východe [2].

Typický začiatok ochorenia je počas druhého, častejšie až tretieho trimestra gravidity, v niektorých prípadoch (asi v 10 %) až postpartálne. Môže sa však objaviť už od štvrtého gestačného týždňa až do 5 týždňov *post partum*. Asi 50 % pacientok s prvými prejavmi ochorenia tvoria primigravidy [4].

Klinický obraz pemphigoid gestationis

Počas gravidity vzniká polymorfná erupcia, intenzívne svrbíaca, klinicky veľmi podobná prejavom pemphigoid bullosus. Základná morfa je urtika, drobná vezikula, alebo až bula na zapálenej červenej spodine. V niektorých prípadoch sa vyskytujú len erytémové makuly. Predilekčným miestom výskytu prvých prejavov ochorenia je periumbilikálna oblasť s následným šírením na horné končatiny, proximálne časti dolných končatín, postihnuté môžu byť aj iné lokality vrátane tváre a asi u pätiny prípadov tiež sliznice [3]. Identické kožné morfy sa tiež pozorujú asi u 5 % novorodencov týchto matiek so spontánnym odoznením prejavov v priebehu niekoľkých týždňov po pôrode [3].

Klinické prejavy pemphigoid gestationis trvajú asi 6 mesiacov, no niekedy ochorenie ostáva aktívne aj niekoľko rokov. Zvýšené riziko pretrvávania klinických prejavov ochorenia predstavujú vyšší vek rodičky, viac gravidít a prejavy ochorenia na slizniciach. Zvýšené riziko predčasného pôrodu a nízkej pôrodnej hmotnosti plodu predstavuje skorý nástup klinických prejavov pemphigoidu už počas prvého alebo druhého trimestra a prítomnosť pľuzgierov [5].

Zdá sa, že ochorenie je úzko prepojené s hladinou hormónov estrogénu a progesterónu, nakoľko sa pozoruje aj u negravidných pacientok, ktoré užívajú hormonálne kontraceptíva. Progesterón, ktorého hladina sa zvyšuje posledné týždne gravidity znižuje tvorbu faktora pemphigoid gestationis a tým sa klinický obraz ochorenia zmierni, naproti tomu zvyšujúca sa hladina estrogénov pôsobí na tvorbu faktora pemphigoid gestationis stimulačne s klinickým zhoršením chorobných prejavov. Toto by mohlo vysvetliť prečo sa klinické prejavy ochorenia zlepšia pár týždňov pred pôrodom (v priemere 6), s náhlym vzplanutím ochorenia po pôrode, kedy s pôrodom placenty hladina progesterónu v krvi rodičky prudko klesá. Ochorenie môže počas nasledujúcej gravidity opäť vzplanúť, skôr ako v predchádzajúcej gravidite, s možným veľmi rozdielnym klinickým priebehom [6, 7, 8].

Imunopatogenéza pemphigoid gestationis

Vo fyziologických tehotenstvách existuje imunologická homeostáza medzi matkou a plodom, kde matka toleruje geneticky alogénne fetálne tkanivo, ktoré v nej rastie. Porucha tejto homeostázy môže vyústiť do autoimunitného ochorenia, kam patrí aj pemphigoid gestationis. Bunky trofoblastu na svojom povrchu neexprimujú molekuly MHC triedy I a II, čím je zabezpečená tolerancia imunitného systému matky voči rastúcemu plodu [9]. Hlavný antigén, ktorý je pri pemphigoid gestationis atakovaný je kolagén XVII, molekula s hmotnosťou BP 180 kD. Ide o transmembránový hemidesmozomálny glykoproteín, ktorý sa nachádza v bazálnej membráne epidermis a v amniotickom epiteli placentárneho tkaniva. Imunohistochemickým vyšetrením zóny bazálnej membrány a extracelulárnej matrix fyziologického amnionu bolo zistené, že množstvo kolagénu XVII BP 180 kD bolo výrazne znížené v porovnaní s nereprodukčným epitelom. Pri pemphigoid gestationis je tento antigén vystavený imunitnému systému matky kvôli abnormálne sa vyskytujúcim molekulám HLA II v placente. Protilátky, najmä imunoglobulíny G a komplement C3 sú namierené na extracelulárnu časť molekuly kolagénu XVII [5]. To je tá istá imunodoména - BP 180 kD, ktorá je postihnutá pri bulóznom pemphigoidu [10]. V minulosti sa považovala frakcia IgG1 a IgG3 za príčinu ochorenia, nazývaná tiež ako faktor herpes gestationis, novšie výskumy však odhalili, že sa jedná o frakciu IgG4. Molekuly IgG4 môžu prejsť placentárnou bariérou a môžu byť príčinou postihnutia plodu. V ostatnej dobe boli objavené protilátky IgE aj IgA proti BP 180 kD, molekula IgE namierená proti doméne NC16A BP 180 kD a molekula IgA proti

ektodoméne BP 180 kD u pacientok s výrazným postihnutím ústnej dutiny [11]. Navyše bolo zistené, že sérum pacientok s pemphigoid gestationis dokáže rozoznať BP 230 kD antigén [1]. Molekula BP 230 kD sa stáva antigénom, proti ktorému sa tvoria protilátky triedy IgG pri ochorení pemphigoid bullosus.

Prognóza pemphigoid gestationis

Prevažná časť ochorení sa hojí *post partum*. Ku kompletnej remisii však môže dôjsť za týždne, mesiace až roky po pôrode [6]. V ojedinelých prípadoch pemphigoid gestationis prechádza do bulózneho pemphigoidu. Vzplanutie ochorenia býva výrazné po nasadení hormonálnej antikoncepcie, v prípade že ochorenie je ešte aktívne. Po vyhojení kožných prejavov pemphigoid gestationis, s odstupom času je možné antikoncepciu nasadiť. Počas nasledujúcej gravidity ochorenie exacerbuje, len 8 % následných gravidít prebieha asymptomaticky bez novej ataky ochorenia [6]. Zmena partnera nemá vplyv na riziko vzniku exacerbácie ochorenia [11]. Ochorenie nie je absolútnou kontraindikáciou k ďalšej gravidite.

Pemphigoid gestationis zvyšuje riziko pôrodu nedonoseného plodu s nízkou pôrodnou hmotnosťou. Toto riziko je tým väčšie, čím je skorší nástup ochorenia a zrejme súvisí s dlhšie trvajúcou placentárnou insuficienciou. Prítomnosť pľuzgierov zvyšuje riziko postpartálnych komplikácií. Ochorenie však nezvyšuje riziko abortu alebo pôrodu mŕtveho plodu [5]. Riziko vzniku prejavov pemphigoid gestationis u porodeného plodu je raritné (Ázia?) [7]. Neonatálny pemphigoid [1] sa môže objaviť až u 3 % tehotenstiev vzhľadom na možnosť prechodu protilátok cez placentu. Zvyčajne sa rýchlo vyhojí spontánne, bez liečby [8, 11].

Pôrod pacientky s pemphigoid gestationis by mal byť v každom prípade nasmerovaný na gynekologicko-pôrodnícke a neonatologické pracoviská s intenzívnou starostlivosťou o predčasne narodené deti [11].

Asociované ochorenia s pemphigoid gestationis

U 14 % pacientok s pemphigoid gestationis sa zistilo aj iné autoimunitné ochorenie. Asi 10 % pacientok malo súčasne aj Graves-Basedowu chorobu, ďalej to boli hypofunkcia štítnej žľazy, vitiligo, alopetia areata a autoimunitná trombocytopenia. Z časti sa tento jav dá vysvetliť prítomnosťou HLA-DR3 a DR4 antigénov, pretože tieto boli nezávisle na prítomnosti ochorenia pemphigoid gestationis asociované s inými autoimunitnými ochoreniami vrátane autoimunitnej tyreoiditidy [1].

Liečba pemphigoid gestationis

Pri miernej forme ochorenia je snaha o vyhnutie sa systémovej liečbe z psychologických dôvodov. Lokálne sa aplikujú stredne silné až silné kortikosteroidy v krémových základoch, prípadne v lóciu [3]. Do kombinácie sa dávajú so systémovými antihistaminikami, ktoré nie sú

kontraindikované v gravidite, napríklad cetirizín. V prípade objavenia sa pľuzgierov je obvykle nutné do liečby pridať systémové kortikosteroidy v dávkach 20 – 30 mg denne, výnimočne až 80 mg prednisonu alebo jeho ekvivalentu denne. Po stabilizácii chorobných prejavov je možná postupná a pomerne rýchla detrakcia dávky kortikosteroidu [3]. Pri mokvaní lézií sú indikované antiseptické obklady, kúpeľ, prípadne topické antibiotiká. Zdá sa, že použitie systémových kortikosteroidov nemá výrazný nežiaduci efekt na priebeh tehotenstva. Vzhľadom na veľmi častú exacerbáciu ochorenia post partum je vhodné zvýšenie dávky steroidu už pri prvých známkach exacerbácie. Plazmaferéza by mala byť rezervovaná pre najťažšie prípady. Úloha dapsónu je nejasná pre riziko vzniku hemolytickej anémie plodu. Pyridoxín sa v liečbe pemphigoid gestationis neosvedčil.

Postpartálna terapia matky môže byť problémom v prípade, že chce dieťa koiť vzhľadom na skutočnosť, že steroidy prechádzajú do materského mlieka. Dávky vyššie ako 40 mg prednisonu denne môžu u novorodenca vyvolať adrenálnu supresiu, vysoké dávky antihistaminík sedáciu. V takomto prípade je nutná konzultácia s pediatrom ohľadom celkovej liečby matky. U nekojaciach matiek sú hlásené prípady úspešnej liečby cyklofosfamidom [12], úspešná bola tiež imunomodulačná terapia intravenóznym gamaglobulínom [13, 14], aj liečba rituximabom [15]. Po pôrode je vhodné vyhnúť sa hormonálnej antikoncepcii.

Kazuistika

39-ročná pacientka bola v 5. mesiaci štvrtej gravidity prijatá s 11 dní trvajúcim toxoalergickým makulopapulóznym enantémom, liečeným cetirizinom a lokálne aplikovanými silnými kortikosteroidmi v kréme. Prvé prejavy ochorenia boli ružovočervené makuly na stehnách bilaterálne siahajúce až na predkolenia, svrbivé, páľivé. Počas prvej gravidity pred 6 rokmi pozorovala pacientka drobný výsev unilaterálne na predlaktí vpravo. Odvtedy bola bez podobných prejavov. Ostatné dve gravidity boli fyziologické, bez exantému. Kožné prejavy v podobe mokvajúcich pľuzgierov s čírym obsahom sa postupne tvorili okrem dolných končatín (Obr. 1) na trupe (Obr. 2, 3, 4, 5), chrbte, na predlaktiach, bez postihnutia slizníc, bez vzniku angioedémov a bez periférnej lymfadenopatie. V krvnom obraze z periférnej krvi bola zaznamenaná eozinofília (5,5 %) s absolútnym počtom eozinofilov 0,5, a lymfopénia (19,7 %), tiež bola mierne zvýšená sedimentácia erytrocytov (15/33). Biochemicky boli v rámci referenčných hodnôt mineralogram, vrátane kalcia, fosforu, magnézia, glykémie, urea aj kreatinín, imunoglobulíny IgG, IgA, IgM, IgE, C3 aj C4 zložka komplementu, kyselina močová, tiež antisteptolyzín 0. Diagnostikovaná bola mierna hypoalbuminémia (30,2) tiež celkové bielkoviny (56,5) a elevovaný bol aj C-reaktívny proteín (26,9). Negatívne boli panel coeliakia, laktózová intolerancia, ako aj antinukleárne protilátky (ANA) a tiež protilátky proti dvojláčkovej kyseline deoxy nukleovej (anti dsDNA), ďalej boli negatívne aj perinukleárne protilátky proti myeloperoxidáze neutrofilov (p-ANCA), a cytoplazmatické antinukleárne protilátky

(c-ANCA). Negatívne boli všetky vyšetrenia moču vrátane jeho kultivácie. Sonografické vyšetrenie ciev dolných končatín nepotvrdilo flebotrombózu, ultrasonografia uteru potvrdila fyziologický nález plodu v termíne gravidita v piatom mesiaci.

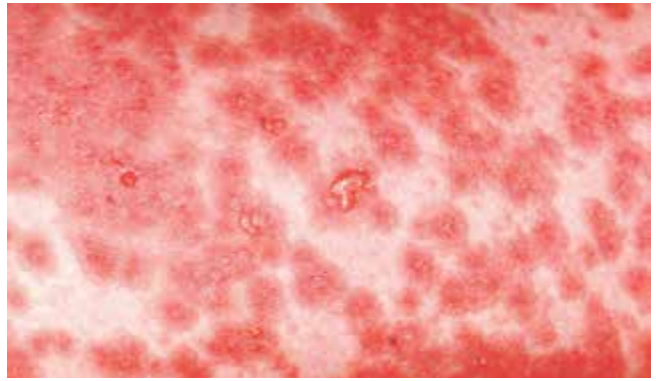


Obr. 1 • Celkový pohľad na makulózny exantém na povrchu s tvorbou vezikúl situovaných na dolných končatinách, pred liečbou



Obr. 2 • Jednotlivé lézie pemphigoid gestationis s vezikuláciou na povrchu, pred liečbou

Histologické vyšetrenie biopsie z kože stehna - epidermis nepravidelne akantotická so zrýchlením "turn over", exulceráciou, prítomnosťou tenznej subepidermálnej vezikuly, ktorá má kontakt s dermou, ako aj s náznakom spongiózy a prítomnosti viacerých intraepidermálnych pľuzgierikov, papilárna dermis s erytémom a edémom s prítomnosťou zápalového infiltrátu tak v okolí ciev, ako aj v pľuzgieri a hemoragicko-edematózne zmenenej derme. Zápalové bunky boli prevažne lymfocyty a eozinofilné leukocyty (Obr. 6).



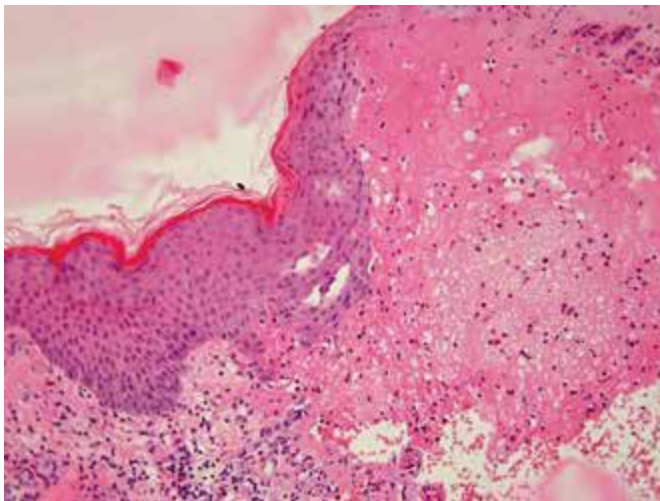
Obr.4 • Vezikulácia lézií pemphigoid gestationis pred liečbou - detail



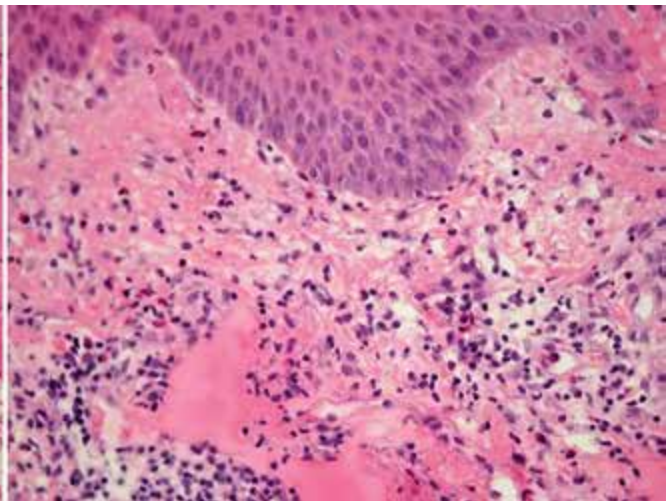
Obr. 3 • Detailný pohľad na jednotlivé morfy pemphigoid gestationis, na periférii lézií vezikulácia a infiltrovaný lem, pred liečbou



Obr.5 • Vezikulácia lézií pemphigoid gestationis pred liečbou - detail

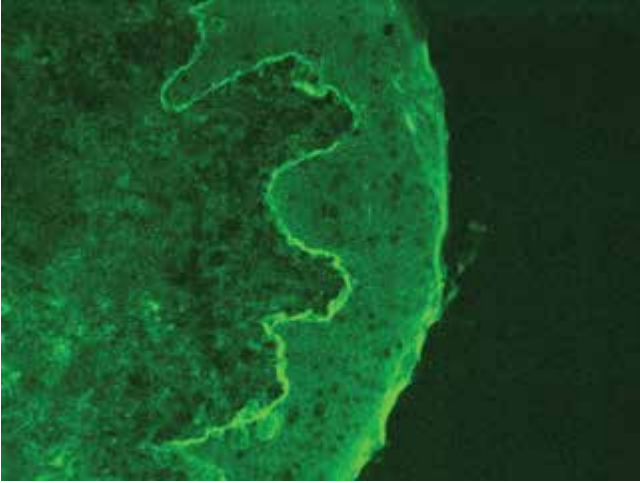


Obr. 6 • Histologický obraz pemphigoid gestationis. Prítomná tenzná subepidermálna vezikula, spongióza epidermis, papilárna dermis s edémom. Prítomný zápalový infiltrát prevažne zložený z lymfocytov a eozinofilov



V obraze priamej imunoflorescencie (PIF) kože stehna bola zachytená drobná subepidermálna vezikulka so stredne silnou pozitivitou (++) IgG, teda najviac triedy IgG viazanej na spodine pľugiera tzv. junkciolytický pľuzgier (Obr. 7), tiež s pozitivitou IgA, IgM, C3 a C4 zložky komplementu, tiež bola pozorovaná slabá lineárna pozitivita (+)

albumínu v oblasti granulárnej vrstvy a v oblasti dermoepidermálnej junkcie, a výrazná pozitivita fibrinogénu (+++) v obsahu vezikúl, stredne intenzívna pozitivita fibrinogénu (++) perivaskulárne v derme aj v podkoží. Ide o prejav exsudatívneho vezikulujúceho zápalu kože.



Obr. 7 • Lineárna pozitívita IgG v junkčnej zóne tvoriacej sa subepidermálnej vezikuly

Záverečný nález po vyhodnotení histologického a PIF obrazu bol uzavretý ako herpes gestationis (pemphigoid gestationis). Placenta bola makroskopicky veľkosti 16x14x3 cm, hmotnosť 360 g s marginálne odstupujúcim pupočníkom dĺžky 16 cm. Na reze bola placenta bez ložiskových zmien. Histologický obraz pupočníka zobrazil fyziologický počet a usporiadanie ciev, bez známkov zápalu. Plodové obaly boli bez zápalovej alterácie. Placenta bola s bohato ramifikovanými chorióvymi klkmi, bez známkov čerstvých alebo starších infarktov, či iných zrejmych patologických zmien.

Pre neefektivitu antihistaminík bola zahájená liečba metylprednisolonom 20 mg denne, lokálne boli aplikované kortikosteroidy (prednikarbatum), emolienciá, kompresívne bandáže predkolení. Liečba bola pacientkou dobre tolerovaná s primeraným terapeutickým efektom, s postupným hojením exantému od centra na perifériu, bez tvorby nových vezikúl (Obr. 8). Po dohode bola pacientka prepustená do ambulantnej starostlivosti v celkovo dobrom stave. V liečbe bol ponechaný metylprednisolon v dávke 20 mg denne, postupne bola jeho dávka redukovaná na 16 mg denne s ďalšou detrakciou vždy o 2 mg denne, v kombinácii s omeprazolom 20 mg denne, podľa ústupu klinického obrazu ochorenia.

Na konci siedmeho mesiaca gravidity pre predčasný odtok plodovej vody bol indukovaný pôrod sekciou. Novorodenec narodený v 32. gestačnom týždni s pôrodnou hmotnosťou 1520 g, dĺžkou 42 cm, s Apgarovej skóre 7, 8, 8, bol umiestnený do neonatologického inkubátora, kde bol až do prepustenia (po 24 dňoch) dojčený matkou. Dieťa bolo bez prejavov bulóznej dermatózy kože a slizníc a bez známkov kortikálnej supresie. Lokálny nález pemphigoid gestationis bol vo výraznej regresii, bez exacerbácie ochorenia po pôrode placenty. Ďalšiu graviditu pacientka vzhľadom na vek už neplánovala, bola tiež poučená o nevhodnosti hormonálnej antikoncepcie.



Obr. 8 • Počas liečby systémovo podávanými kortikosteroidmi, pomerne rýchla regresia prejavov ochorenia, ústup vezikulácie, tiež zápalu, reziduálne naznačené hyperpigmentácie

Diskusia

Podozrenie na pemphigoid gestationis by mali vzbudiť akékoľvek vezikulózne až bulózne prejavy kdekoľvek na tele tehotnej, ktoré sa nedajú vysvetliť exogénnym vplyvom, napríklad alergická, eventuálne toxická kontaktná dermatitída. Ďalším dôležitým klinickým symptómom býva nadmerne intenzívny pruritus začervenaných kožných prejavov neutíchajúci ani po užití antihistaminík, ani po aplikácii lokálnej kortikosteroidnej liečby, nereagujúci na diietické opatrenia [1, 3, 4].

Ochorenie pemphigoid gestationis predstavuje značné riziko pre plod, preto je dôležité čo najskôr stanoviť diagnózu a zahájiť imunosupresívnu liečbu, čím sa zamedzí progresii ochorenia v placente a zabezpečí sa tiež dostatočný prívod živín a odstraňovanie odpadových produktov metabolizmu pre intrauterinne sa vyvíjajúci plod. Dôležité je tiež pamätať na pridružené komorbidity, najmä na autoimunitnú tyreoiditídu, alebo na hormonálne vysoko aktívnu Graves-Basedowu chorobu [16]. Definitívna diagnóza pemphigoid

gestationis je stanovená pomocou histologického vyšetrenia a vyšetrenia priamou imunoflorescenciou biopsií vezikúl kože tehotných žien.

U prezentovanej pacientky sa prvé prejavy ochorenia objavili v priebehu druhého trimestra gravidity. Prítomné drobné vezikuly predstavovali zvýšené riziko predčasného pôrodu a zníženej pôrodnej hmotnosti plodu, čo sa aj po pôrode potvrdilo. Napriek literárnym údajom, ktoré popisujú výraznú remisiu prejavov ochorenia asi 6 týždňov pred pôrodom a následnú exacerbáciu pemphigoidu po pôrode placenty, pravdepodobne vďaka imunosupresívnej liečbe (20 mg metylprednisolonu denne) uvedené prejavy u pacientky neboli zaznamenané. Detrakcia dennej dávky

methylprednisolonu bola postupná pri kontrole klinických prejavov ochorenia a biochemických parametrov. Celkovo sa pacientka cítila výrazne lepšie, pruritus bol znesiteľný, spánok nerušil. Narodené dieťa okrem nízkej pôrodnej hmotnosti pri celkovej hypotrofii a zníženému skóre Apgarovej nevykazovalo nijaké zásadné klinické ani biochemické odchýlky. Porodená hypotrofická placenta s hmotnosťou 360 g (norma okolo 500 g) bola bez makroskopických alebo mikroskopických patologických zmien.

Prezentovaný prípad gravidnej pacientky dokazuje, že ochorenie sa v populácii skutočne vyskytuje a je nutné naň napriek nízkej incidencii myslieť.

Literatúra

1. Wojnarowska F, Venning VA: Immunobullous diseases, p. 1895-1956. In: Rook's textbook of dermatology; 8th ed. 2010, Blackwell Science, Oxford, 4362.
2. Jin P, Shao C, Ye G: Chronic bullous dermatoses in China. *Int J Dermatol* 1993; 32:89-92.
3. Meurer M, Prinz J: Pľuzgierotvorné ochorenia, s. 553-594. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH. *Dermatológia a venerológia*. Prvé slovenské a české vydanie 2001, Osveta, Martin, 1475.
4. Jenkins RE, Hern S, Black MM: Clinical features and management of 87 patients with pemphigoid gestationis. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:255-259.
5. Noe MH, Messingam KA, Brandt DS, et al: Pregnant women have increased incidence of IgE antibodies reactive with the skin and placental antigen BP 180 (type XVII collagen). *J Reprod Immunol* 2010; 85:198-204.
6. Mokni M, Fourati M, Karoui I, et al: Pemphigoid gestationis: a study of 20 cases. *Ann Dermatol Venerol* 2004; 131:953-956.
7. Aoyama Y, Asai K, Hioki K, et al: Herpes gestationis in a mother and newborn. *Arch Dermatol* 2007; 143:1168-1172.
8. Boudaya S, Turki H, Meziou TJ, et al: Pemphigoid gestationis: a study of 15 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32:30-34.
9. Lizbeth RA, Intong, DPDS, Dédecé F, Murrell MA: Pemphigus gestationis: Pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin* 2011; 29:447-452.
10. Di Zenzo G, Calabresi V, Grosso F, et al: The intracellular and extracellular domains of BP 180 antigen comprise novel epitopes targeted by pemphigoid gestationis autoantibodies. *J Invest Dermatol* 2007; 127:864-873.
11. Intong LRA, Murrell DF: Pemphigoid gestationis: pathogenesis and clinical features. *Dermatol Clin* 2011; 29:447-452.
12. Castle SP, Mather-Mondrey M, Bennion S, et al: Chronic herpes gestationis and antiphospholipid antibody syndrome successfully treated with cyclofosfamide. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:333-336.
13. Hern S, Harman K, Bhogal BS, et al: A severe persistent case of pemphigoid gestationis treated with intravenous immunoglobulins and cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1998; 23:85-188.
14. Kreuter A, Harati A, Breuckmann F, et al: Intravenous immune globulin in the treatment of persistent pemphigoid gestationis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51:1027-1028.
15. Cinchini G, Masini C, Lupi F, et al: Severe persistent pemphigoid gestationis: long-term remission with rituximab. *Br J Dermatol* 2007; 157:388-389.
16. Millington GWM, Graham-Brown RAC: Skin and skin diseases throughout life, p. 191-220. In: Rook's Textbook of dermatology; 8th ed. 2010, Blackwell Science, Oxford, 4362.

Subkutánný T-bunkový lymfóm - casus pro diagnosi

Subcutaneous T-cell lymphoma – casus pro diagnosi

Péčová, K. jr.¹, Vorčák, M.², Plank, L.³, Adamicová, K.³, Pizurová, R.⁴

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

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

³Ústav patologickej anatómie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave a Univerzitná nemocnica Martin

⁴Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzitná nemocnica Martin

korešpondencia: klaudiapec@gmail.com

Súhrn

Autori prezentujú prípad podkožného T-bunkového lymfómu lumbosakrálnej oblasti spočiatku imitujúceho pannikulitídu u 17-ročnej pacientky so psoriázou. PTCL bol potvrdený až z druhej opakovanej rebiopsie sklerotického, na pohmat tvrdého ložiska. Biopsia inguinálnej lymfatickej uzliny potvrdila metastázu lymfómu, avšak trepanobiopsia kostnej drene bola negatívna.

Kľúčové slová: „*panniculitis like*“ T-bunkový lymfóm, *psoriasis vulgaris*

Abstract

The authors present a case of the subcutaneous T-cell lymphoma in the lumbosacral area, at the beginning „*panniculitis-like*“, imitating panniculitis, in a 17-year-old female patient with psoriasis. The PTCL lymphoma was not proved until the second repeated rebiopsy of the sclerotic focus which felt hard in the palpation. The biopsy of the inguinal lymph node confirmed the metastasis of the lymphoma; however, the trepanobiopsy of the bone marrow was negative.

Key words: „*panniculitis-like*“ subcutaneous T-cell lymphoma, *psoriasis vulgaris*

Úvod

Psoriáza je chronické zápalové imunologicky mediované ochorenie vznikajúce na báze genetickej determinácie. Ochorenie patogeneticky charakterizuje T-lymfocytmi mediovaná hyperproliferácia, ktoré infiltrujú kožu a aktivujú ďalšie bunky vrátane keratinocytov, za produkcie celého spektra cytokínov [1]. Predpokladá sa, že chronická antigénna stimulácia lymfatického systému pacienta so psoriázou, ako aj lymfocytárnych infiltrátov v psoriatickej zmenenej koži vedie s odstupom času ku vzniku dominantného bunkového lymfocytárneho klonu s následným vývojom kutánneho T-bunkového lymfómu (PTCL) [1, 2]. Alternatívne lymfómy môžu byť tiež navodené imunosupresívnou liečbou psoriázy (cyklosporín, metotrexát, blokátory TNF-alfa) [3]. Niekedy môže dokonca lymfoproliferatívny proces regresovať, v prípade, že imunosupresívny liek sa vysadí [4]. Predpokladá sa, že u niektorých pacientov môže byť prítomná pre-existujúca forma T-lymfómu, ktorá sa v dôsledku imunosupresie aktivuje, niekedy až do vysoko agresívnej formy lymfómu [5]. Na základe poznatkov patogenézy psoriázy je predpoklad, že pacienti s týmto ochorením majú väčšie riziko vzniku lymfoproliferatívnych ochorení ako

jedinci bez psoriázy [6, 7], čo viedlo ku vzniku viacerých štúdií zaoberajúcich sa problematikou výskytu lymfómov, predovšetkým primárnych kutánných lymfómov kože (PTCL) u pacientov so psoriázou.

Kazuistika

Pacientka 17-ročná (výška 164 cm, hmotnosť 51 kg, BMI 18,59, povrch tela 1,54 m²), od 8 rokov veku liečená na psoriázu lokálne (emolienciá, kortikosteroidné externá, deriváty vitamínu D, keratolytiká, a iné), a tiež fototerapiou UVB 311. Pre časté angíny streptokokovej etiológie bola vykonaná tonsilektómia. Pacientka mala pozitívnu rodinnú anamnézu zameranú na psoriázu (starý otec aj bratranec mali psoriázu). Pacientka bola prijatá za účelom diagnostiky paraumbilikálne rýchlo rastúcim podkožným infiltrátom, ktorý sa začal tvoriť asi mesiac po tonsilektómii. Koža na povrchu infiltrátu nebola morfológicky zmenená, prítomný bol iba naznačený erytém. Okrem psoriázy bola liečená na polinózu.

Biopsia kože a hlbokého podkožia z paraumbilikálnej lokalizácie histologicky potvrdila nález zmiešanej nekrotizujúcej (septálno-lobulárnej) pannikulitídy

s rozsiahlymi nekrozami tkaniva, bez bližšej špecifikácie pôvodu choroby. Infiltrát pozostával z buniek typu T-lymfocytov (CD3+) a plazmocytov. Fokálne boli prítomné tiež B-lymfocyty (CD20+), ojedinele CD30+ bunky. Ložiskovo boli detegované neutrofilie. Steny ciev tukového tkaniva boli ľahko zhrubnuté s mierne fragmentovanou elastikou (Lawson+) a vaskulárne štruktúry početnejšie. Najmä v septách a v periférii lobulov bol prítomný fibrinózny exsudát (PTAH+). Hemosiderín (Pearls-) nebol detegovaný. Vo vyšetrenom tkanive neboli detegované epitely marker CK HMW, neuro marker S-100 proteín, svalový marker desmin. Diferenciálne diagnosticky sa uvažovalo o zriedkavých ochoreniach typu *lupus panniculitis*, ako aj o podkožnom SPTCL typu podkožného T-lymfómu. Následne do mesiaca v lumbosakrálnej oblasti vzniklo podobné ložisko veľkosti 8 cm v priemere dobre ohraničené, koža na povrchu tuhá sklerotická s diskretným fialovým nádychom, ktoré bolo ihneď biopsizované (Obr. 2). Histologicky v kompletne vyšetrenom materiáli biopsie kože a hlbokého podkožia bol prítomný obraz rozsiahlej a pomerne pleomorfnej lymfocytovovej proliferácie, bez známok epidermotropizmu, prestupujúcej najmä stredným a dolným kóriom do podkožia. Okrem náznakov granulomatóznej a lipofagickej reakcie, vrátane prímеси obrovských viacjadrových buniek prevažne typu cudzích telies, bola prítomná dominancia stredne veľkých, zreteľne atypických lymfocytov, ktoré hojne „tapetovali“ tukové vakuoly (Obr. 3, 4). V imunohistochemickej analýze bunky vykazujú fenotyp CD3+, CD2+, CD4-, CD8+ (Obr. 5), CD20-. Opísaný nádorový infiltrát kože a podkožia vykazuje, okrem už uvedených parametrov, koexpresiu cytotoxických granúl (granzýmu B) (Obr. 6) a proliferačný Ki-67 index asi 40 %, čo potvrdzuje diagnózu PTCL typu podkožného T-lymfómu, podobného panniculitide. Následne vykonané CT vyšetrenie potvrdilo v mediastíne nález zväčšených, pretracheálne lokalizovaných lymfatických uzlín do veľkosti 8 x 4 mm, s pľúcny parenchýmom bez čerstvých ložiskových infiltratívnych zmien. CT vyšetrenie ďalej potvrdilo zväčšené lymfatické uzliny v oboch axilách vpravo do veľkosti 18 x 13 mm a vľavo do veľkosti 15 x 8 mm, ďalej v ingvínach vpravo do veľkosti 18 x 6 mm a vľavo do veľkosti 23 x 15 mm. Zväčšené do veľkosti 22 x 13 mm boli aj retroperitonálne lymfatické uzliny. Dorzálna podkožne na chrbte vľavo CT vyšetrenie zobrazilo infiltráciu kože a podkožia, histologizovanú ako lymfóm na ploche 10 x 13 cm. Pečeň, slezina, obličky, nadobličky a pankreas v CT vyšetrení boli bez presvedčivých patologických ložiskových zmien. Biopsia z inguinálnej lymfatickej uzliny histologicky potvrdila identický obraz ako biopsia kože a hlbokého podkožia, so záverom včasného štádia infiltrácie lymfómom. Trepanobiopsia zobrazila spongiózu kostnej drene s obrazom ľahko až stredne

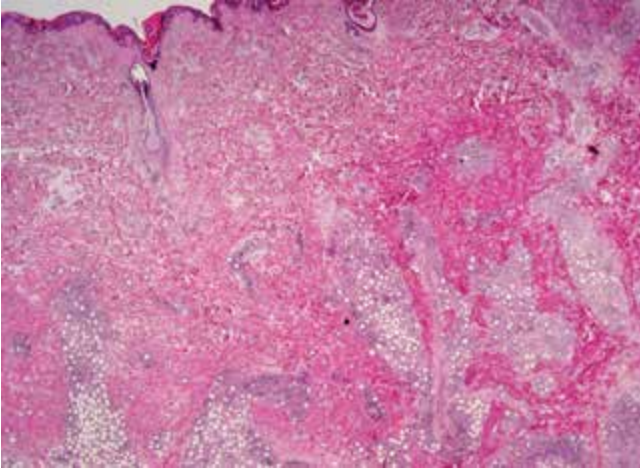
hypocelulárnej kostnej drene pri ložiskovom zmnožení tukovej drene. Zastúpenie základných radov krvotvorby bolo proporcionálne, granulopoéza vyzrievala bez zmoženia blastov, erytropoéza tvorila intertrabekulárne zhluky a pruhy s normoblastovou diferenciáciou. Megakaryocyty boli rozptýlené a mali normálne až stredne veľké hyperlobulizované jadrá, ojedinele jadrá boli denzné bez dysplázií. Interstícium bolo bez známok myelofibrózy, prítomné boli iba mikroreizduá pigmentu železa. Popísaný obraz bol bez infiltrácie kostnej drene verifikovaným SPTCL typu „*panniculitis-like*“.



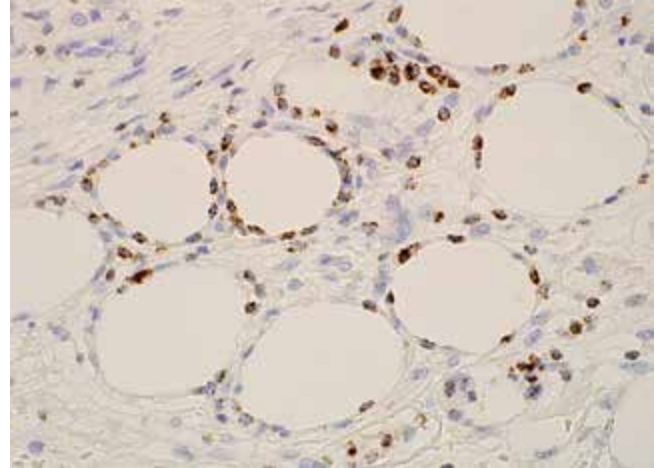
Obr. 1 • Na dotyk tuhý plošný infiltrát v periumbilikálnej oblasti



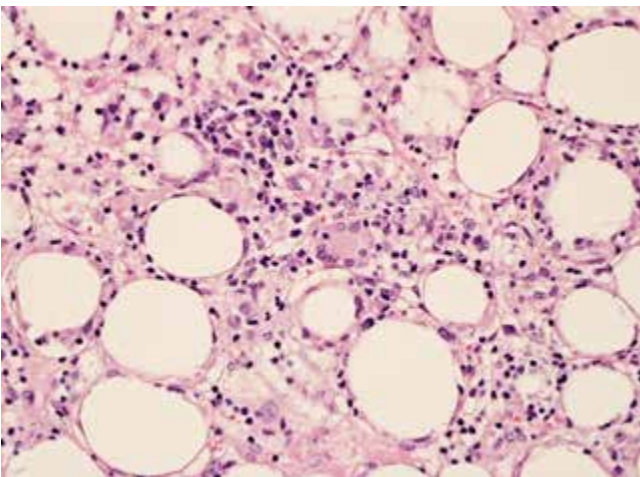
Obr. 2 • Počítačovou tomografiou zobrazený nádorový infiltrát v lumbosakrálnej oblasti



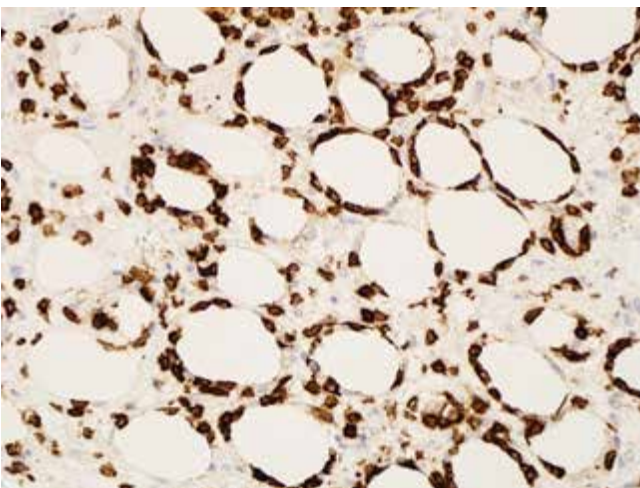
Obr. 3 • Nekrotizujúca lobulárna pannikulitída



Obr. 6 • Pozitivita CD8+ supresorické T-lymfocyty



Obr. 4 • Nekrotizujúca lobulárna pannikulitída s infiltrátmi zloženými z atypických lymfocytov. Lymfocyty obkružujú tiež jednotlivé adipocyty. Prítomné sú tiež histiocyty, ako aj obrovské viacjadrové bunky typu buniek z cudzích telies



Obr. 5 • Pozitivita granzýmu B

Prejavy psoriázy typu ľahkej formy chronickej ložiskovej psoriázy boli lokalizované predovšetkým na hrudníku a chrbte, iba s miernym postihnutím vlasatej časti hlavy a bez postihnutia nechtov a kĺbov, s PASI 4. Všetky ložiská psoriázy boli v dôsledku lokálnej liečby psoriázy (kortikosteroidné externá, emolienciá a pred mesiacom absolvovaná balneoterapia) iba mierne inflamované s minimálnym šupinatím na povrchu.

Verifikácia SPTCL typu „*panniculitis – like*“ viedla ešte ku biopsii ložiska psoriázy z kože brucha nepostihnutej lymfómom. V histologickom obraze biopsie kože bol prítomný okrsok nízkej psoriáziformnej hyperplázie epidermy, na povrchu s „papulkami“ parakeratózy a detritom bunkových jadier. Pod ložiskami parakeratózy chýbala granulárna vrstva, ktorá v iných častiach epidermy bola prítomná. Bunky chloacetát – esteráza pozitívne (+) v parakeratotických „papulkách“ vytvárali obraz Munroových pseudoabscesov. Neutrofilny boli ojedinele prítomné aj medzi bunkami chronického zápalu v okolí ciev. T-lymfocyty CD3+ boli v perivaskulárnom infiltráte najpočetnejšie, CD2+, CD4+, CD8+ boli menej početné. B-lymfocyty so znakom CD20+ boli prítomné iba ako „single cells“, CD34 zvýrazňovala endotélie vinutejších kapilár papilárnej dermy. Prítomné histologické znaky, podporili diagnózu klinikom supponovanej psoriázy, najskôr guttátnej formy, s málo výraznými prejavmi tohto ochorenia.

Biochemicky v dobe diagnostiky SPTCL boli všetky parametre krvného obrazu diferenciálu v rámci referenčných hodnôt, okrem leukocytov a neutrofilov (Tabuľka č. 1). V rámci referenčných hodnôt boli tiež sérové hodnoty glykémie, obličkové parametre, imunoglobulíny IgG a IgA, elektroforézy bielkovín séra, okrem ELFO alfa a gama (Tabuľka č. 1), CRP, hepatálne enzýmy, okrem LDH a AST (Tabuľka č. 1), mineralogram, hodnoty sérového železa, lipidogramu, hodnoty koagulácie. Negatívne boli

tiež všetky parametre autoimunity vyšetrené pre podozrenie z pannikulitídy (ANA celkové, anti-ds DNA, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-Sm, anti-RNP70, anti-Sc170, anti-Jo, anti-centroméra, anti-histon, anti-kardiolipín IgG, anti-kardiolipín IgM, anti-citrulín, anti-TG, anti-TPO). Negatívne boli aj PCR DNA EBV a HCV.

Diskusia

Subkutánný „*panniculitis-like*“ lymfóm (SPTCL), po prvý krát popísaný v roku 1991 [8], ale ako samostatná klinická jednotka bol registrovaný WHO až v roku 2001 [9] predstavuje veľmi raritný typ lymfómu, primárne lokalizovaný v podkožnom tukovom tkanive predovšetkým u osôb mladých, s priemerným vekom 30 rokov. SPTCL je často asociovaný s autoimunitnými ochoreniami ako systémový lupus erythematosus, sclerosis multiplex a podobne. Ochorenie sa často manifestuje v podobe viacpočetných aleboľstivých nodulov na končatinách a trupe. V počiatočných štádiách ochorenia nodozity môžu spontánne involvovať, aby následne opäť vznikli na pôvodných miestach, ale tiež aj inde na tele. Diagnostika SPTCL je niekedy problematická, nakoľko klinicky imituje benígnu pannikulitídu, lupus panniculitís, erythema nodosum, ekzém, psoriázu, celulitídu a podobne. Ochorenie môžu sprevádzať teploty, úbytok hmotnosti, u menej ako polovice pacientov cytopénia. Menej často sa môžu vyskytovať hepatosplenomegália, ulcerácie slizníc, pancytopenia [10], u niektorých pacientov sa môže vyskytovať hemofagocytárny syndróm.

Pre diagnostiku je nutná hlboká biopsia s excidovaním väčšieho množstva materiálu pre histologické a imuno-histochemické vyšetrenie. Histologicky je prítomný denzný, nodulárny, alebo difúzny infiltrát zložený z malých, stredných alebo veľkých pleomorfných buniek infiltrujúcich podkožný tuk. Nádorové T-lymfocyty sa nikdy nenachádzajú mimo podkožného tkaniva. Neoplastické bunky sú v podkoží aranžované do malých zhlukov alebo solitárnych jednotiek, situovaných okolo jednotlivých adipocytov, čo sa niekedy nazýva tiež orámovanie („*rimming*“) adipocytov. Dominujúcim znakom je často nekróza, ktorá môže kompletne maskovať špecifické histopatologické črty. Prítomný môže byť tiež histiocytárny infiltrát tvoriaci granulómy. V nádorových infiltrátoch môžu byť tiež prítomné malé reaktívne lymfocyty, plazmatické bunky; eozinofily sú zriedkavé [11]. Imunohistologická analýza ukazuje alfa/beta T-supresorový fonotyp (betaF+, CD3+, CD4-, CD8+) nádorových buniek, ktoré vždy exprimujú cytotoxické markery (TIA-1, granzým B, perforin). Vysoko pozitívne sú markery proliferácie (MIB-1), a ktoré sú prítomné v proliferujúcich bunkách situovaných v malých zhlukoch

Tabuľka č. 1 • Patologické parametre zvýšené iba hranične

Parameter-referenčné hodnoty	V dobe dg. PTCL (Júl2012)
IgM (0,4-2,3 g/l)	2,371
2 mikroglob (0,8-1,8 mg/l)	2,11
LD (1,83-4,12 ukat/l)	4,24
IgE (0-100 g/l)	931
ELFO alfa (0,52-0,67)	0,495
Leukocyty (3,9-10,0 10 ⁹ /l)	3,7
Neutrofilý (45-72%)	38
ELFO gama (0,12-0,22)	0,225
CK (0-2,78)	4,41
Amylázy (0,36-1,33)	1,39
Monocyty (2,0-10,0 %)	13,6
ASLO (0-200)	257,6
AST (0,1-052)	0,54

a v okolí adipocytov. EBV vyšetrovaný hybridizáciou *in situ* je negatívny. Molekulárna analýza génu T-bunkového receptora (TCR) vo väčšine prípadov SPTCL ukazuje jeho monoklonálne preskupenie. Špecifické genetické znaky SPTCL však neboli identifikované [11].

Záver

Prezentovaný SPTCL prípad bol asociovaný s imunologicky mediovaným ochorením psoriázy, čo podľa literárnych údajov je extrémne raritná kombinácia. SPTCL bol v prvej biopsii ťažko verifikovaný, nakoľko histologický obraz prekryl obraz septálno-lobulárnej pannikulitídy s rozsiahlou nekrózou podkožného tkaniva, napriek tomu bola vykonaná rebiopsia z iného miesta, ktorá už potvrdila diagnózu lymfómu. V uvedeného vyplýva, že v prípadoch, kde je podozrenie na lymfóm, je nutné biopsie opakovať a klásť dôraz na hlbokú biopsiu s dostatkom tkaniva. Odoberanie tkaniva a histologické vyšetrenie „*punch*“ biopsiou sú v takýchto prípadoch nezmyselné. V dobe diagnostiky nádoru boli všetky v tabuľke č. 1 uvedené biochemické parametre iba hranične elevované, čo bolo diagnosticky v podstate bezcenné.

Literatúra

1. Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG: New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cut Med surg* 2010;29:3-9.
2. Quéreux G, Renaut JJ, Peuvrel L, Knol Ach, Brocard A, Dréno B: Sudden onset of an aggressive cutaneous lymphoma in a young patient with psoriasis: role of immunosuppressants. *Acta Derm Venereol* 2010;90:616-620.

3. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM: Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1001-1017.
4. Salloum E, Cooper DL, Howe G: Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic diseases. *J Clin Oncol* 1996;14:1943-1949.
5. Adams AE, Zwicker J, Curiel C, Kadin ME, Falchuk KR, Drews R, Kupper TS: Aggressive cutaneous T-cell lymphomas after TNF alfa blockade. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):660-662.
6. Boffetta P, Gridley G, Lindeloff: Cancer risk in a population-based cohort of psoriasis hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol* 2001;117:1531-1537.
7. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ: Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis. Results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol* 2003;139:1425-1429.
8. Gonzales CI, Medeiros LJ, Brazier RM, Jaffe ES: „T-cell lymphoma involving subcutaneous tissue: a clinic-pathologic entity commonly associated with hemophagocytic syndrome“ *Am J Surg Pathol* 1991;15:17-27.
9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW: Eds., *Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoetic and Lymphoid Tissue*, World Health Organisation Classification of Tumours, IARC Press Lyon, France, 2001.
10. Bagheri F, Cervellione KL, Delgado B, Abrante L, Cervantes J, Patel J, Roth A: An illustrative case of subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma. *J Skin Cancer* volume 2011, article ID 824528, 5 pages doi:10.1155/2011/824528.
11. Cerroni L, Gatter K, Kerl H: Subcutaneous T-cell lymphoma (59-65). In *An illustrated guide to skin lymphoma*. 2nd Ed. Blaskwell Publishing, Massachusetts, USA, 2004;186.

POKYNY PRE AUTOROV

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

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

Požiadavky na rukopisy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Príprava rukopisu

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

Názov

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

Titulná strana

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

Súhrn a kľúčové slová

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

Text článku

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

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

Literatúra

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

Články v časopisoch

Štandardný článok v časopise

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

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

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

Organizácia ako autor

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

Články prijaté do tlače

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

Knihy a iné monografie

Osoba/y ako autor/i

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

Kapitola v knihe

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

Zborník z konferencie

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

Elektronický materiál

Časopisecký článok v elektronickom formáte

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

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

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

SMART RIEŠENIE PRE JEDNODUCHŠÍ ZAJTRAŠOK PACIENTOV S PSORIÁZOU



Otezla (apremilast - inhibítor PDE4*)
 – NOVÁ liečba kombinujúca účinnosť, bezpečnosť a komfort PERORÁLNEHO PODANIA u pacientov s psoriázou

- ♦ Signifikantné zlepšenie príznakov a kvality života pacientov so stredne ťažkou až ťažkou ložiskovou psoriázou vrátane ťažko liečiteľných oblastí
- ♦ Apremilast bol podaný viac ako 4000 pacientom a preukázal konzistentný bezpečnostný profil naprieč indikáciami²
- ♦ Perorálne podávaná liečba nevyžadujúca 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 a ultravioletného-A žiarenia (PUVA). **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečbu Otezlou má začať špecialista so skúsenosťami v diagnostike a liečbe psoriázy a psoriatickej artritídy. Odporúčaná dávka Otezly je 30 mg dvakrát denne podaná perorálne, ráno a večer, približne v 12-hodinovom odstupe, bez obmedzenia príjmu potravín. Plán iniciálnej titrácie je požadovaný ako je uvedené nižšie v Tabuľke 1. Po iniciálnej titrácii nie je požadovaná retitrácia.

Tabuľka 1: Plán titrácie dávky

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

*DOP – dopoludnie; *POP – popoludnie

Počas pivočných 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: Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Gravidita. **Osobitné skupiny pacientov: Pediatrická populácia:** Bezpečnosť a účinnosť apremilastu u detí vo veku od 0-17 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. **Starší pacienti:** U týchto pacientov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. **Pacienti s poruchou funkcie obličiek:** Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek. Dávka apremilastu sa má znížiť na 30 mg jedenkrát denne u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu menej ako 30 ml za minútu odhadovaný pomocou vzorca podľa Cockcrofta a Gaulta). Pre počiatočnú titráciu dávky v tejto skupine sa odporúča, aby bola Otezla titrovaná iba podľa dopoludňajšieho plánu uvedeného v Tabuľke 1 a aby boli popoludňajšie dávky vynechané. **Pacienti s poruchou funkcie pečene:** Nevyžaduje sa žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózy a intolerancie, laktázneho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózy majú malú absorpciu a nesmú užívať tento liek. Dávka Otezly u pacientov s poruchou funkcie obličiek by mala byť znížená na 30 mg jedenkrát

denne. U pacientov, ktorí majú na začiatku liečby podváhu, sa má pravidelne monitorovať ich telesná hmotnosť. V prípade nevysvetliteľných aklinicky významných úbytkov hmotnosti majú byť títo pacienti vyšetrení praktickým lekárom a má sa zvažiť ukončenie liečby. **Liekové a iné interakcie:** Súbežné podávanie silného enzýmového induktora cytochrómu P450 3A4 (CYP3A4), rifampicínu, rifampínu, 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 lubovník bodkovaný) s apremilastom neodporúča. V klinických štúdiách bol apremilast súbežne podávaný s lokálnou liečbou (vrátane kortikosteroidov, dechtového šampónu a vlasových prípravkov s obsahom kyseliny salicylovej) a UVB fototerapiou. Nebola zistená 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 u pacientov so psoriatickou artritídou. Apremilast môže byť súbežne podávaný s metotrexátom. Neboli zistené žiadne farmakokinetické liekové interakcie medzi apremilastom a perorálnou antikoncepciou obsahujúcou etinylestradiol a norgestimat. 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 lekársky predpis.**

Určené pre odbornú verejnosť. Pred predpísaním sa oboznámte s úplnou informáciou o lieku, ktorá je dostupná na www.sukl.sk.

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

*PDE4 - fosfodiesteráza 4

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

Hradená liečba
od 1. 1. 2015³

Xolair® 300 mg:

MENÍ ŽIVOTY PACIENTOV S CSU

pri liečbe prípravkom Xolair® v dávke 300 mg bolo 44 % pacientov po 12 týždňoch bez príznakov svrbenia a pupencov²

Xolair® 300 mg:

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

Xolair®
omalizumab
Nový spôsob liečby CSU

Xolair 75 mg injekčný roztok
Xolair 150 mg injekčný roztok

Prezentácia: Omalizumab 75 mg alebo 150 mg; injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke. **Indikácie: Alergická astma:** Xolair je indikovaný u dospelých, dospelujúcich a detí (vo veku 6 až <12 rokov). O liečbe Xolairom sa má uvažovať iba u pacientov s presvedčivou astmou sprostredkovanou IgE (imunoglobulínom E). **Dospelí a dospelujúci (vo veku 12 rokov a starší):** Xolair je indikovaný ako prídavná liečba na zlepšenie kontroly astmy u pacientov s ťažkou perzistujúcou alergickou astmou, ktorí majú pozitívny kožný test alebo reaktivitu *in vitro* na celoročný vzdušný alergén a ktorí majú zníženú funkciu pľúc (FEV1 < 80%), ako aj časté symptómy cez deň alebo zobudzanie v noci a ktorí mali početné dokumentované ťažké exacerbácie astmy napriek každodenným vysokým dávkam inhalačných kortikosteroidov a 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 dospelujúcich (12 rokov a viac) pacientov s nedostatočnou odpoveďou na liečbu H1-antihistaminikami. **Dávkovanie: Alergická astma:** 75 – 600 mg s.c. každé 2 alebo 4 týždne podľa telesnej hmotnosti a vychodiskovej hodnoty celkového IgE v sére. Maximálna odporúčaná dávka je 600 mg omalizumabu každé dva týždne. Nie sú dôkazy o tom, že u starších pacientov sa vyžaduje iná dávka ako u mladších dospelých pacientov. Opatrnosť je potrebná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri alergickej astme u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov neboli stanovené. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Odporúčaná dávka je 300 mg podávaných subkutánnou injekciou každé štyri týždne. Bezpečnosť a účinnosť Xolairu pri CSU u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov neboli stanovené. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. **Upozornenia / Bezpečnostné opatrenia:** Xolair nie je indikovaný na liečbu akútnej exacerbácie astmy, akútneho bronchospazmu alebo status asthmaticus. Xolair môže vyvolať miestne alebo systémové alergické reakcie vrátane anafylaxie a anafylaktického šoku, s nástupom aj po dlhom trvaní liečby a niekedy viac ako 24 hodín po injekcii. Anafylaxia v anamnéze nesúvisiaca s omalizumabom môže byť rizikovým faktorom pre anafylaxiu po podaní Xolairu. U malého počtu pacientov v klinických skúšaní boli zistené protilátky proti omalizumabu. Klinická významnosť protilátok proti Xolairu nie je celkom objasnená. Sérová choroba a reakcie podobné sérovej chorobe sa pozorovali u pacientov liečených humanizovanými monoklonálnymi protilátkami vrátane omalizumabu. U pacientov s ťažkou astmou sa môže zriedka vyskytovať systémový hypereozinofilný syndróm alebo alergická eozinofilná granulomatózna vaskulitída (Churgov-Straussovej syndróm). V zriedkavých prípadoch sa u pacientov liečených antiastmatikami vrátane omalizumabu môže vyskytovať alebo vyvinúť systémová eozinofília a vaskulitída. U pacientov s alergiami, u ktorých je vysoké riziko infekcie červami, môže byť potrebná opatrnosť. Snímateľný kryt na ihle naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu, preto u osôb s precitlivenosťou na latex nemožno pri manipulácii s liekom úplne vylúčiť riziko reakcií z precitlivenosti. Xolair sa má používať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch. Omalizumab sa nemá podávať v období dojčenia. Nie sú žiadne údaje o omalizumabe v súvislosti s fertilitou ľudí. **Interakcie:** Nezistili sa interakcie s bežne používanými liekmi proti astme (inhalačnými a perorálnymi kortikosteroidmi, inhalačnými krátkodobou a dlhodobou účinkujúcimi beta-agonistami, modifikátormi leukotriénov, teofylíni a perorálnymi antihistaminikami) alebo proti CSU (antihistaminikami anti-H1 a anti-H2 alebo antagonistami leukotriénových receptorov). Xolair môže nepriamo znížiť účinnosť liekov na liečbu infekcií červami alebo inými parazitmi. **Nežiaduce účinky: Alergická astma:** Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas klinických skúšaní u dospelých a dospelujúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších boli bolesť hlavy a reakcie v mieste podania injekcie, vrátane bolesti v mieste vpichu, opuchu, erytému a svrbenia. V klinických skúšaní u detí vo veku 6 až <12 rokov boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami, pri ktorých bolo podozrenie, že súvisia s liekom, bolesť hlavy, pyrexia a bolesť v hornej časti brucha. **Chronická spontánna urtikária (CSU):** Častými nežiaducimi reakciami boli sinusitída, bolesť hlavy, artralgia, reakcie v mieste podania injekcie a infekcia horných dýchacích ciest. **Vybrané nežiaduce reakcie:** Anafylaxia: Anafylaktické reakcie boli zriedkavo v klinických skúšaní. Na základe odhadovanej expozície lieku po jeho uvedení na trh je frekvencia hlásení približne 0,20 %. **Arteriálne tromboembolické príhody (ATE):** V kontrolovaných klinických skúšaní a v pokračujúcej observačnej štúdii sa pozorovala nerovnováha v počtoch ATE, ktoré zahŕňali cievnú mozgovú prírodu, tranzitórny ischemický atak, infarkt myokardu, nestabilnú anginu pectoris a kardiovaskulárnu smrť vrátane smrti z neznámej príčiny (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: 1x75 mg/0,5 ml; Xolair 150 mg: 1x150 mg/1 ml **Registračné čísla:** EU/1/05/319/005-010 **Dátum revízie informácie:** Február 2016 **Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte súhrn charakteristických vlastností lieku, ktorý získate na adrese: Novartis Slovakia s.r.o., Galvaniho 15/A, SK-821 04 Bratislava, Slovakia

Literatúra:

1. Súhrn charakteristických vlastností lieku Xolair, www.ema.europa.eu
2. Maurer M et al. N Eng J Med 2013; 368:924-935.
3. Kategorizácia MZSR, <http://www.health.gov.sk/?kategorizacia-a-ucc>

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

 **NOVARTIS**

Novartis Slovakia s.r.o.
Galvaniho 15/A, 821 04 Bratislava
Tel.: +421 2 5070 6111, Fax: +421 2 5070 6100
www.novartis.sk